Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie

(komm. Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. B. Bandelow)

im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Hirnstrukturelle Veränderungen bei schizophren Ersterkrankten – der Einfluss von Cannabis und familiärer Belastung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Berend Malchow

aus Leer

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. T. Wobrock

II. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. P. Dechent

III: Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **v**

1. Einleitung **1**

1.1 Diagnosestellung 2

1.2 Unterformen der Schizophrenie 3

1.3 Epidemiologie 4

1.4 Der Verlauf der Schizophrenie 5

1.5 Die Therapie der Schizophrenie 6

1.5.1 Antipsychotika 6

1.6 Molekulare und genetische Einflussfaktoren 8

1.6.1 Das dopaminerge System 8

1.6.2 Modelle zur Ätiologie der Schizophrenie 9

1.6.3 Familiäre Belastung 11

1.6.4 Einfluss familiärer Belastung auf das Hirnvolumen schizophrener Patienten 11

1.7 Auswirkungen komorbiden Substanzmissbrauchs 12

1.7.1 Cannabis und Schizophrenie 12

1.7.2 Das Endocannabinoidsystem 13

1.8 Aus der Bildgebung bekannte hirnmorphologische Auffälligkeiten 15

1.8.1 Strukturelle Befunde (sMRT) bei Schizophrenie 15

1.8.2 Hippokampus und Schizophrenie 15

1.8.3 Amygdala und Schizophrenie 17

1.8.4 Nucleus caudatus und Schizophrenie 17

1.8.5 Corpus callosum und Schizophrenie 18

1.9 Strukturelle Bildgebungsbefunde bei komorbidem Cannabiskonsum 18

1.9.1 Strukturelle Befunde bei Patienten mit einer schizophrenen Ersterkrankung und komorbidem Cannabiskonsum 19

1.10 Ziele der Studie 20

2. Material und Methoden **24**

2.1 Patientenkollektiv 24

2.2 Psychopathologische Skalen 25

2.3 MRT-Akquisition und manuelle Segmentierung der verschiedenen Hirnregionen 25

2.3.1 Berechnung des Gesamtvolumens der grauen und weißen Substanz 26

2.3.2 Manuelle Segmentierung des Hippokampus 26
2.3.4 Manuelle Segmentierung der Amygdala 30
2.3.5 Manuelle Segmentierung des Nucleus caudatus (NC) 31
2.3.6 Manuelle Messung der Fläche des Corpus callosum 32
2.4 Statistische Auswertung 34
2.4.1 Intrarater-Reliabilität 34
3. Ergebnisse 36
3.1. Demographie 36
3.2 Klinische Parameter 37
3.3 Absolutes Volumen der grauen Substanz 38
3.4 Absolutes Volumen der weißen Substanz 38
3.5 Hippokampus 39
3.6. Amygdala 41
3.7 Nucleus caudatus 44
3.8 Corpus callosum 48
4. Diskussion 51
4.1 Methodenkritik und Limitierungen 51
4.1.1 Stichprobe 51
4.1.2 Bildgebung und Auswertung 56
4.1.3 Effekte in Querschnitt- vs. Längsschnittuntersuchungen 58
4.2 Diskussion der Befunde 60
4.2.1 Absolutes Volumen der grauen Substanz 60
4.2.2 Absolutes Volumen der weißen Substanz 62
4.2.3 Hippokampus 65
4.2.4 Amygdala 69
4.2.5 Nucleus caudatus 71
4.2.6 Corpus callosum 76
4.3 Ausblick 80
5. Zusammenfassung 83
6. Anhang 85
7. Literatur 101

Abkürzungsverzeichnis

2-AG	2-Arachidonylglycerol
ACC	Anteriorer zingulärer Kortex
AEA	Anandamid bzw. Arachidonylethanolamid
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Methodik in der Psychiatrie
CBD	Cannabidiol
CB_x	Cannabinoid-Rezeptor
CC	Corpus callosum
CGI	Global Impression Scale
CNR1	Cannabinoid1-Rezeptor-Gen
CSF	Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
eCS	Endocannabinoidsystem
EEG	Elektroenzephalographie
EuropASI	European Addiction Severity Index
FA	Fraktale Anisotropie
FAM	Familiäre Belastung
FES	Schizophrene Erstepisode
GAF	Global Assessment of Functioning Scale
GCP	Good Clinical Practise
GM	Graue Substanz
HC	Gesunde Kontrollen
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICH-GCP	Gute klinische Praxis in Übereinstimmung mit den Regularien der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NC	Nucleus caudatus
NRG-1	Neuregulin-1
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PCC	Posteriorer zingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region von Interesse (Region of Interest)

SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
sMRI	Strukturelle Magnetresonanz Bildgebung
sMRT	Strukturelle Magnetresonanztomographie
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
STG	Gyrus temporalis superior
SZ	Schizophrenie
THC	Δ^9-Tetrahydrocannabinol
VMB	Voxelbasierte Morphometrie
WM	Weiße Substanz

1. Einleitung

Die Schizophrenie ist eine komplexe Erkrankung des Gehirns, bei der es zu einer Störung in zahlreichen Bereichen des seelischen Erlebens wie des inhaltlichen und formalen Denkvermögens, der Wahrnehmung, der Ich-Funktionen, der Affektivität, des Antriebs, der Psychomotorik, der Aufmerksamkeit, der Konzentration und des Gedächtnisses kommen kann. Je nach vorherrschender Symptomatik kann zwischen verschiedenen Unterformen unterschieden werden.

Die Krankheitsbezeichnung Schizophrenie geht auf Eugen Bleuler (Bleuler 1911) zurück, der darunter eine Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens sowie des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit verstand. Im Gegensatz zu Emil Kraepelin (Kraepelin 1896), der die Dementia praecox mit stets ungünstiger Prognose dem manisch-depressiven Irresein gegenüberstellte, beschrieb Bleuler mit seiner Konzeption der Gruppe der Schizophrenien bereits die ätiologische und prognostische Heterogenität der Erkrankung. Während Bleuler zwischen charakteristischen, dauerhaft vorhandenen Grundsymptomen wie Assoziationsstörung, Affektstörung, Ambivalenz und Autismus sowie akzessorischen, zeitweilig auftretenden Symptomen wie Sinnstäuschungen, Wahnideen, Ich-Störungen, katatonen Symptomen und Veränderungen von Sprache und Schrift unterschied, nahm Kurt Schneider (Schneider 2007) schließlich eine Aufteilung nach pathognomonischen Erstrangsymptomen (dialogische und kommentierende Stimmen, Gedankenlautwerden, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankeneingebung, -entzug, -ausbreitung, Gefühle des Gemachten, Wahnwahrnehmungen) und Zweitrangsymptomen (sonstige akustische Halluzinationen, Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten, Wahneinfälle, Ratlosigkeit, Verstimmungen, erlebte Gefühlsverarmung) vor, welche in der ICD-10 (Dilling 1999) wieder zu erkennen ist.

Peter Liddle teilte 1987 die Symptome der Schizophrenie in Positiv-Symptomatik (Halluzinationen, inhaltliche Denkstörungen), Desorganisation (formale Denkstörungen, unangemessener Affekt) und eine Negativ-Symptomatik (psychomotorische Verarmung, fehlende affektive Auslenkung, verminderte Spontanbewegungen, starrer Gesichtsausdruck und Verarmung der Sprechweise) ein (Liddle 1987). Unter ätiopathogenetischen und prognostischen Gesichtspunkten wurde von Tim Crow eine Unterteilung in Typ-I-Schizophrenie mit überwiegender Positivsymptomatik, gutem Neuroleptikarespons, fehlender intellektueller

Beeinträchtigung und reversiblem Verlauf und einem Typ II mit hauptsächlicher Negativsymptomatik, hirnstrukturellen Veränderungen, eventuell vorhandener intellektueller Beeinträchtigung und schlechter Prognose vorgenommen (Crow 1985).

1.1 Diagnosestellung

Die Diagnose einer Schizophrenie wird klinisch mit Hilfe operationaler Diagnosesysteme (ICD-10, (Dilling et al. 2011)) gestellt. Tabelle 1.1 listet die psychopathologischen Kriterien für die Diagnostik der Schizophrenie nach der ICD-10 auf. Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges

Tabelle 1.1: Psychopathologische Kriterien für die Diagnostik der Schizophrenie nach der ICD-10 (nach Dilling et al. 2011, S. 87f)

1.	Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
2.	Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen
3.	Kommentierende Stimmen oder dialogische Stimmen
4.	Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn
5.	Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung, oder begleitet von anhaltenden überwertigen Ideen, täglich über Wochen oder Monate auftretend
6.	Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt
7.	Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus und Stupor
8.	"Negative" Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte, zumeist mit sozialem Rückzug und verminderter sozialer Leistungsfähigkeit. Diese Symptome dürfen nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht sein
9.	Eine eindeutige und durchgängige Veränderung bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens mit Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich selbstverlorenen Haltung und sozialem Rückzug

Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) der Gruppen 1-4 oder mindestens zwei der Gruppen 5-8 (s. Tabelle 1.2). Die Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger deutlich vorhanden gewesen sein. Zustandsbilder mit den geforderten Symptomen, die mit oder ohne Behandlung kürzer andauerten, sollten zunächst als akute schizophreniforme Störung angesehen werden. Als Zeitkriterium für die in Gruppe 9 beschriebenen Symptome, die sich auf die Schizophrenia simplex beziehen, ist mindestens ein Jahr zu veranschlagen. Vor der Diagnosestellung einer Schizophrenie müssen eine primäre Gehirnerkrankung (wie z. B. ein Gehirntumor, eine Hirnblutung oder eine Enzephalitis), eine Intoxikation oder ein Entzugssyndrom ausgeschlossen werden.

Tabelle 1.2: Diagnostische Leitlinien der Schizophrenie nach ICD-10 (nach Dilling et al. 2011, S. 87)

Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) der Gruppen 1-4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5-8. Diese Symptome müssen fast ständig mindestens einen Monat oder länger deutlich vorhanden gewesen sein. Symptome der Gruppe 9 beziehen sich auf die Schizophrenia simplex und müssen mindestens ein Jahr vorhanden sein.

1.2 Unterformen der Schizophrenie

Die klassischen Unterformen der Schizophrenie, die paranoide, hebephrene und katatone Schizophrenie sowie die Schizophrenia simplex finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit, wobei die paranoide Form mit über 65 % der Fälle überwiegt. Die verschiedenen Formen stellen klinische Prägnanztypen dar, die sich am psychopathologischen Querschnittsbefund und an Verlaufsbesonderheiten aufzeigen, ohne dass ihnen eine sichere ätiologische Eigenständigkeit oder Verlaufsspezifität zuzuschreiben wäre. Allerdings finden sich Hinweise auf eine intrafamiliäre Homotypie des jeweiligen Prägnanztyps. Darüber hinaus werden nach ICD-10 weitere Unterformen wie die undifferenzierte (atypische) Form, das schizophrene Residuum und die postschizophrene Depression abgegrenzt (Dilling et al. 2011). Tabelle 1.3 verdeutlicht die verschiedenen Unterformen nach ICD-10. An der Entstehung der letztgenannten postremissiven "Erschöpfungsdepression" können morbogene, psychogene und pharmakogene Faktoren beteiligt sein. Eine

Abgrenzung von depressiver Symptomatik, schizophrener Negativsymptomatik und medikamentös induzierter Hypokinese ist mitunter schwierig.

Tabelle 1.3: Unterformen der Schizophrenie nach ICD-10 (nach Dilling et al. 2011, S. 89ff)

F 20.0	paranoide Schizophrenie
F 20.1	hebephrene Schizophrenie
F 20.2	katatone Schizophrenie
F 20.3	undifferenzierte Schizophrenie
F 20.4	postschizophrene Depression
F 20.5	schizophrenes Residuum
F 20.6	Schizophrenia simplex
F 20.8	andere
F 20.9	nicht näher bezeichnete

1.3 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz, d.h. das Risiko einer bestimmten Person, im Laufe des Lebens mindestens einmal an einer schizophrenen Episode zu erkranken, liegt weltweit zwischen 0,5 und 1,6 %. Die Anzahl der Ersterkrankungen im Hauptrisikoalter (15-59 Jahre) (Inzidenzrate) liegt zwischen 0,16 und 0,42 pro 1000 Einwohner und die Erkrankungshäufigkeit zu einem bestimmten Zeitraum in einer definierten Bevölkerung schwankt zwischen 1,4 und 4,6 pro 1000 Einwohner (Punktprävalenz) (Jablensky 2000). Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr auf. Das Lebenszeitrisiko zwischen den Geschlechtern unterscheidet sich nicht, Männer erkranken jedoch etwa 3-4 Jahre früher als Frauen, wobei als Ursache psychosoziale und neurohumorale Faktoren, wie eine Schutzwirkung des Östrogens, diskutiert werden (Häfner et al. 2003). Bei Personen mit niedrigem Bildungsabschluss und niedrigem sozioökonomischem Status sind schizophrene Psychosen gehäuft zu finden, was darauf zurückgeführt wird, dass es durch die Krankheit selbst bereits früh (teilweise schon im Prodromalstadium) zu einer Beeinträchtigung der sozialen Entwicklung kommen kann. In Deutschland befinden sich etwa 97 % aller Kranken mit Schizophrenie in ambulanter und nur ca. 3 % in stationärer Behandlung (Besthehorn et al. 1999). Die Schizophrenie zählt zu den zehn am häufigsten zur Behinderung („*Disability Adjusted Life Years*“) führenden

Erkrankungen im Alter von 15-44 Jahren. Die direkten und indirekten Kosten sind denen somatischer Volkskrankheiten mindestens vergleichbar und werden pro Jahr in Deutschland bei ca. 400.000 erkrankten Patienten auf 4 bis 9 Milliarden Euro geschätzt (Kissling et al. 1999). Zahlreiche Länder müssen die Hälfte aller psychiatrischen Versorgungsleistungen für Patienten mit einer Schizophrenie verwenden.

1.4 Der Verlauf der Schizophrenie

Der Erkrankungsverlauf zeigt eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität, wobei zu berücksichtigen gilt, dass dem Vollbild der Erkrankung bereits über einen längeren Zeitraum uncharakteristische Störungen im Bereich von Kognition, Affekt und sozialem Verhalten vorausgehen (Klosterkötter et al. 2001). Tabelle 1.4 listet die Verlaufsformen nach ICD-10. Eine Metaanalyse von Verlaufsuntersuchungen zeigt, dass im Mittel nach 5,6 Jahren des Krankheitsverlaufes nur 40,2 % der Patienten als deutlich gebessert einzuschätzen sind (Hegarty et al. 1994). In 17 von insgesamt 44 Langzeitstudien mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren ergab sich eine komplette Symptomremission bei 21-30 % der Patienten (Häfner et al. 2003). Bei einer mehrdimensionalen Betrachtung des Verlaufsausganges sind neben der klinischen Symptomatik (Positiv- und Negativsymptome, Depressivität, Angst) das psychosoziale Funktionsniveau (berufliche Wiedereingliederung, Aktivitäten des täglichen Lebens, soziale Fertigkeiten, sozioökonomischer Status) und die

Tabelle 1.4: Verlaufsformen der Schizophrenie nach ICD-10 (nach Dilling et al. 2011, S. 88f)

F 20.x0	kontinuierlich
F 20.x1	episodisch, mit zunehmendem Residuum
F 20.x2	episodisch, mit stabilem Residuum
F 20.x3	episodisch remittierend
F 20.x4	unvollständige Remission
F 20.x5	vollständige Remission
F 20.x8	andere
F 20.x9	Beobachtungszeitraum weniger als ein Jahr

subjektive sowie objektive Lebensqualität unter Einbeziehung der Beeinträchtigungen beispielsweise durch Medikamentennebenwirkungen zu

berücksichtigen. Dies gilt umso mehr, als bei der Rehabilitation individuelle Aspekte der krankheitsbedingten Symptomatik (*impairment*), mit der Erkrankung assoziierte Einschränkungen (*disabilities*) und aus der Krankheit resultierende Benachteiligungen (*handicaps*) beachtet werden sollten.
Bestimmte biopsychophysisch belastende Faktoren oder sozial belastende Konstellationen, z.B. ein ungünstiges emotionales Klima in Familien (*Expressed-Emotion*-Konzept) beeinflussen den weiteren Verlauf der Erkrankung negativ und sind deshalb Zielvariablen therapeutischer Interventionen.

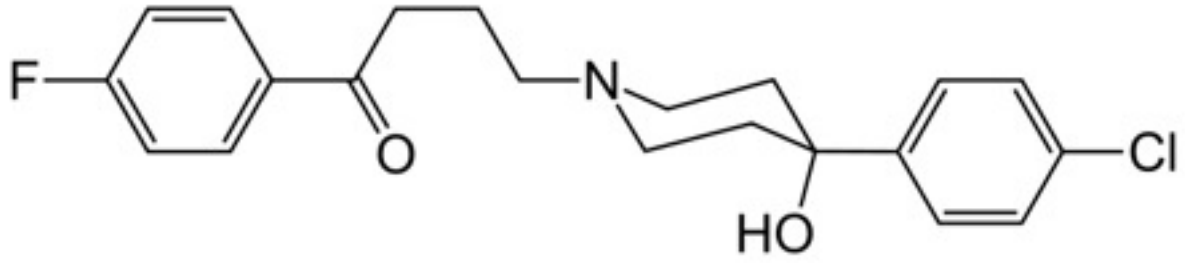
1.5 Die Therapie der Schizophrenie

Die Therapie der Schizophrenie umfasst somatisch-psychopharmakologische, psychologisch-psychotherapeutische und sozialtherapeutisch-rehabilitative Ansätze. Im Rahmen dieser Arbeit werden nachfolgend nur die psychopharmakologischen Therapieansätze beschrieben, da diese hauptsächlich zur Hypothesenbildung bezüglich der Pathophysiologie der Schizophrenie beitrugen.

1.5.1 Antipsychotika

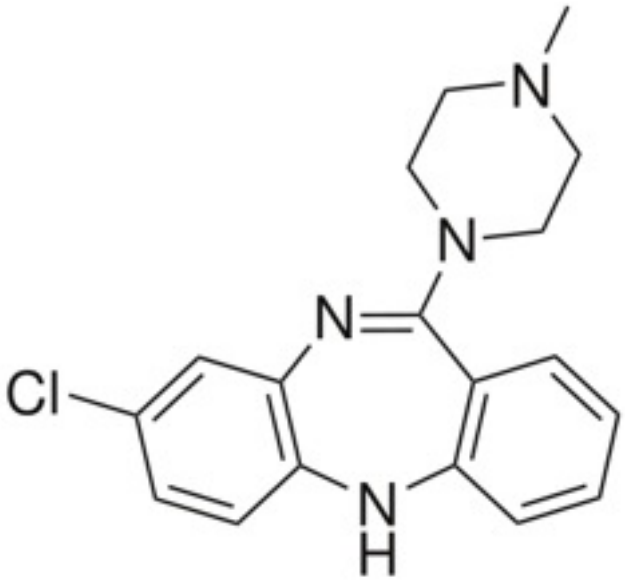
Es waren Jean Delay und Piere Deniker, welche 1953 mit der Einführung der 1950 entdeckten Substanz Chlorpromazin (Megaphen®) erstmals eine effektive pharmakologische Therapie der Schizophrenie ermöglichten (Deniker 1983). Darauf folgten als Weiterentwicklung z.B. Haloperidol (Haldol®, siehe Abbildung 1.1) (Joy et al. 2001) und Trifluoperazin (Jatroneural®) (Marques et al. 2004).

Abbildung 1.1: Strukturformel von Haloperidol



Diese heutzutage als Antipsychotika der ersten Generation oder *first generation antipsychotics* (FGAs) bezeichnete heterogene Medikamentengruppe kann strukturchemisch in Phenothiazine, Butyrophenone und Thioxanthene eingeteilt werden (s. z.B. Benkert et al. 2010). Die Wirksamkeit dieser Substanzen wurde vor allem der postsynaptischen Blockade von Dopamin-D_2-Rezeptoren zugeschrieben

Abbildung 1.2: Strukturformel von Clozapin



(Carlsson und Lindqvist 1963). Auf diesen Forschungsergebnissen beruhte die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie als pathophysiologisches Modell, nämlich, dass eine Überaktivität des zerebralen dopaminergen Systems, genauer in den mesolimbischen Projektionen, die Ursache für die Schizophrenie darstelle (Carlsson 1988). Bei der Behandlung mit Antipsychotika der ersten Generation (FGA) können aufgrund der D2-Rezeptorblockade antidopaminerge Nebenwirkungen auftreten. Durch die Blockade im nigrostriatalen System entstehen extrapyramidal-motorische Störungen wie Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie und Spätdyskinesien sowie durch tubero-infundibuläre Projektionen eine Erhöhung des Prolaktinspiegels. Abgesehen von anderen begleitenden Nebenwirkungen beeinflussen Antipsychotika der ersten Generation die Negativsymptomatik und die kognitiven Störungen schizophren Erkrankter nur wenig (Barbato 1998). Die Weiterentwicklung der Pharmakotherapie der Schizophrenie führte zur Entwicklung der sogenannten Antipsychotika der zweiten Generation (*second generation antipsychotics* (SGAs)). Als klassischer Vertreter der atypischen Antipsychotika gilt Clozapin (Leponex®, siehe Abbildung 1.2), das bereits 1950 synthetisiert und schließlich 1972 in den deutschsprachigen Ländern in den Handel eingeführt wurde. Clozapin zeigte eine größere Effektivität als die konventionellen Antipsychotika, besonders bei Therapieresistenz gegenüber typischen Neuroleptika (Kane et al. 1988) und verbesserte die Positiv-Symptomatik bei 30-60% der schizophrenen Patienten, die auf konventionelle Antipsychotika nicht ansprachen (Buchanan 1995). Mittlerweile ist auch die Wirkung von Clozapin auf die Negativ-Symptomatik (Meltzer et al. 1991) sowie kognitive Störungen (Potkin et al. 2001) verglichen mit den für typische Antipsychotika nicht vorliegenden Berichten dokumentiert. Clozapin und neuere

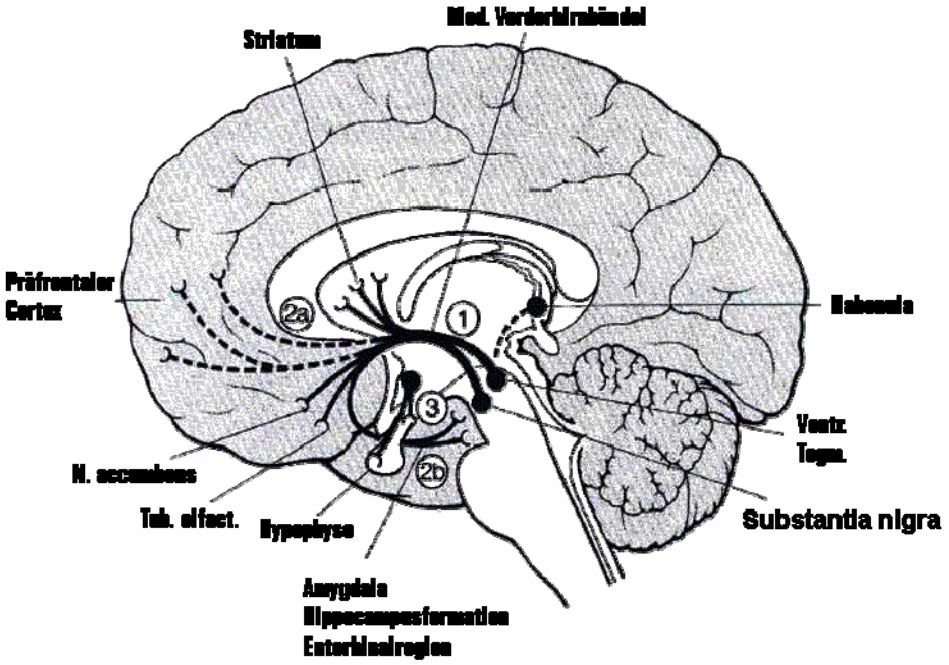
Vertreter der atypischen Antipsychotika haben Affinitäten zu einer Vielzahl von Neurotransmitter-Rezeptoren, zum Beispiel für Serotonin-, Acetylcholin- und muscarinerge Rezeptoren (Kretzschmar und Stille 1999). Sie wirken sämtlich auf mesolimbische Neurone, mit geringem Effekt auf nigrostriatale Neurone und weisen eine höhere Affinität für serotonerge $5HT_{2A}$-Rezeptoren als für D_2-Rezeptoren auf (Barbato 1998, Ichikawa und Meltzer 1999). Gerade für Clozapin besteht kein ausgeprägter D_2-Antagonismus ($D_4 > D_2 = D_1$) (Kretzschmar und Stille 1999). Das Nebenwirkungsprofil der atypischen Antipsychotika umfasst ebenso wie typische Substanzen Sedierung, anticholinerge Wirkungen, kardiovaskuläre Störungen und Gewichtszunahme (Barbato 1998). Entscheidender Vorteil sind jedoch die viel geringere Rate an bzw. das Fehlen von extrapyramidalmotorischen Störungen und Spätdyskinesien wie auch endokriner Effekte, wodurch sich ein Anstieg der Plasma-Prolaktin-Spiegel vermeiden lässt (Meltzer et al. 1979) Auch das Maligne Neuroleptische Syndrom findet sich unter Clozapin erheblich seltener (Buchanan 1995). Allerdings tritt bei Clozapin in etwa 1 % der Fälle eine Agranulozytose auf, meistens in den ersten 6 Monaten der Behandlung, weswegen während der Behandlung regelmäßige Blutbildkontrollen vorgeschrieben sind (Barbato 1998). In bis zu 10 % der Fälle finden sich auch durch Clozapin ausgelöste Krampfanfälle und häufig EEG-Veränderungen (Devinsky et al. 1991).

1.6 Molekulare und genetische Einflussfaktoren

1.6.1 Das dopaminerge System

Im menschlichen Gehirn lassen sich drei verschiedene dopaminerge Nervenbahnen unterschieden. Die Axone der mesolimbischen Bahn projizieren vom ventralen mesenzephalen Tegmentum zu den verschiedenen Teilen des limbischen Systems, vor allem zum Nucleus accumbens, dem Septum, dem zentralen Kern des Corpus amygdaloideum und zum Tuberculum olfactorium. Die Verlängerung dieser Bahn bilden die mesokortikalen Projektionen, die ihr Ziel im Gyrus cinguli und im präfrontalen Kortex finden. Die nigrostriatale Bahn findet ihren Ursprung in den Zellkernen der Substantia nigra und endet vor allem im Corpus striatum (Putamen und Nucleus caudatus). Das tuberoinfundibuläre System zieht vom Nucleus arcuatus hypothalami und den periventrikulären hypothalamischen Nuclei zur Eminentia mediana, von wo Dopamin über die Portalvenen zur Hypophyse gelangt (s. auch Abbildung 1.3) (Nieuwenhuys et al. 2008).

Abbildung 1.3: Dopaminerge Projektionsbahnen (nach Möller 2009, S. 144)

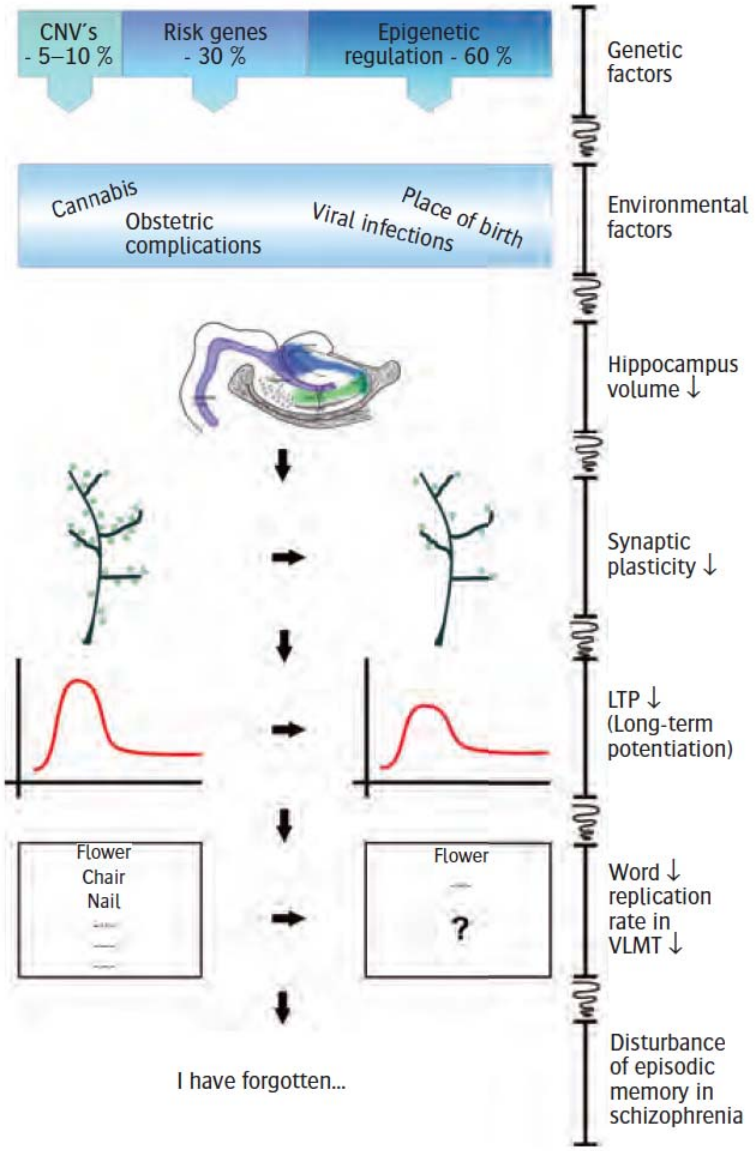


1.6.2 Modelle zur Ätiologie der Schizophrenie

Die Ursachen dieser komplexen Erkrankung, bei der genetische sowie umweltbedingte Faktoren zusammenwirken, sind noch weitgehend unbekannt. Das "Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell" (Nuechterlein et al. 1994) geht von einer permanent, d.h. auch im interepisodischen Intervall vorhandenen subklinischen – neuropsychologisch und psychophysiologisch nachweisbaren – Vulnerabilität i.S. einer Disposition für die Manifestation einer Schizophrenie aus, deren Ursache in genetischen und/oder nicht-genetischen Einflüssen gesehen wird. Genetische Faktoren können zu ca. 50 % die Basisvulnerabilität erklären. Nicht-genetisch vermittelte Faktoren wie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen erhöhen das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, jeweils nur um ca. 1-2 %. Weitere bestätigte Umweltrisikofaktoren sind unter anderem mütterliche prä- und perinatale Virusinfekte (Brown AS 2011a, Markham und Koenig 2011), Geburtsort (in der Stadt höheres Risiko als auf dem Land) (March et al. 2008, van Winkel et al. 2008, Kirkbride et al. 2012), Geburtszeitpunkt (erhöhtes Risiko in den Wintermonaten) (Davies et al. 2003), Migration (Einwanderung in ein fremdes Land) (McDonald und

Murray 2000, Cantor-Graae und Pedersen 2007, Selten et al. 2007, Tandon et al. 2008, Bourque et al. 2012) und Drogenkonsum (Henquet et al. 2008). In der Kindheit können weitere Faktoren, wie z.B. körperliche Misshandlung (Janssen et al. 2004, Lim et al. 2009), das Risiko für eine spätere psychische Störung erhöhen, für den einst vermuteten Einfluss sexuellen Missbrauchs (Goodman et al. 1997) findet sich jedoch gemäß kürzlich erschienener systematischer Reviews und Metaanalysen keine Evidenz (Chen et al. 2010, Matheson et al. 2011). Endogene und exogene Stressoren biologischer und psychosozialer Natur führen dann bei reduzierter Verarbeitungskapazität und nicht ausreichenden Bewältigungsstrategien zu einem passageren Funktionsversagen mit der klinischen Konsequenz einer akuten psychotischen Symptomatik (Zubin und Spring 1977, Brown AS 2011b). Abbildung 1.4 stellt dieses Modell schematisch dar.

Abbildung 1.4: Ätiologiemodell der Schizophrenie (Reich-Erkelenz 2011)



1.6.3 Familiäre Belastung

Klassische genetische Untersuchungen wie Familien- und Zwillings- und Adoptionsstudien legen eine Heritabilität von ungefähr 50% für die Schizophrenie nahe (Shields und Gottesman 1977). Bereits 1916 beobachtete Ernst Rüdin, dass die Schizophrenie (damals noch „Dementia praecox“ nach Kraepelin bezeichnet) unter Geschwistern von Patienten häufiger vorkam als in der Normalbevölkerung (Rüdin 1916). Franz Josef Kallmann leistete 1938 Pionierarbeit auf dem Gebiet der Zwillingsstudien und zeigte in einer Studie mit über 1000 Probanden mit einer Schizophrenie, dass sowohl für Geschwister wie auch Nachkommen ein erhöhtes Schizophrenierisiko besteht (Kallmann 1938). Gottesman fasste die Resultate der von 1921 bis 1987 publizierten europäischen Studien zusammen und fand ein etwa zehnfach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Schizophrenie bei Geschwistern und Nachkommen schizophrener Patienten im Gegensatz zur Normalbevölkerung (McGue und Gottesman 1991). Kendler und Diehl fanden bei einer Metaanalyse von sieben Untersuchungen ein erhöhtes Risiko von 4,8% für die Entwicklung einer Schizophrenie bei erstgradigen Angehörigen (Kendler und Diehl 1993). Zwillingsstudien belegen klar einen generellen genetischen Einfluss auf die Entstehung einer Schizophrenie mit Konkordanzraten von 35-85% bei monozygoten und 9-27% bei heterozygoten Zwillingen. In einer Metaanalyse von Zwillingsstudien wurde die Heritabilität für die Anfälligkeit auf Entwicklung einer Schizophrenie auf 80% geschätzt (Sullivan et al. 2003). Cardno und Gottesman kamen in ihrer Metaanalyse zu etwas niedrigeren Konkordanzraten, aber einer ähnlich hohen Heritabilität (Cardno und Gottesman 2000). Moderne genetische Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen zeigen den Einfluss von Risikogenen des dopaminergen und glutamatergen Systems (Harrison und Weinberger 2005).

1.6.4 Einfluss familiärer Belastung auf das Hirnvolumen schizophrener Patienten

In mehreren Untersuchungen konnte der Einfluss familiärer Belastung mit Schizophrenie bei noch nicht affizierten Familienmitgliedern auf verschiedene Hirnstrukturen nachgewiesen werden. So wurde in einer Familienstudie eine Volumenreduktion der rechten vorderen Capsula interna um 16 % bereits bei erstgradigen Angehörigen schizophren Erkrankter nachgewiesen, welche nicht selbst an einer Schizophrenie erkrankt waren (Wobrock et al. 2008). Des Weiteren konnte eine Erweiterung des Liquorraumes bei unaffizierten erstgradigen Angehörigen

schizophren Erkrankter gezeigt werden (Falkai et al. 2003). Bei Betrachtung der Subgruppe der schizophren ersterkrankten Patienten mit einer positiven Familienanamnese ergab sich eine Volumenreduktion des orbitofrontalen Kortex von 18,9 % im Vergleich zu denjenigen Patienten ohne erst- oder zweitgradige Angehörige mit einer schizophrenen Erkrankung (Radenbach et al. 2009).

1.7 Auswirkungen komorbiden Substanzmissbrauchs

Substanzmissbrauch ist bei schizophrenen Patienten sehr verbreitet und stellt die psychiatrische Komorbidität mit der höchsten Prävalenz dar (Cuffel et al. 1993). Die geschätzte Lebenszeitprävalenz für Substanzmissbrauch bei der Schizophrenie liegt zwischen 10-65 % (Mueser et al. 1990, Regier et al. 1990, Kovasznay et al. 1997). Neben legalen Substanzen wie Alkohol und Tabak ist Cannabis die am häufigsten von schizophren Erkrankten missbrauchte illegale Droge. Erhöhter Cannabiskonsum wird als ein Risikofaktor für das Auftreten einer späteren schizophrenen Erkrankung diskutiert (Zammit et al. 2002). In neueren epidemiologischen Studien wurde in Europa ein Cannabismissbrauch bei männlichen schizophrenen Patienten unter 36 Jahren von bis zu 60 % festgestellt (Duke et al. 2001). Persistierender komorbider Substanzmissbrauch (Matsuda et al. 1990) führt zu einem schwereren Krankheitsverlauf im Sinne von längeren und häufigeren Krankenhausaufenthalten, höheren Rückfallraten, einer erhöhten Rate von extrapyramidal-motorischen Störungen, niedrigerer Adhärenz bezüglich der Medikation, häufigerem aggressiven Verhalten und höherer Arbeitslosigkeit (Mueser et al. 1990, Olivera et al. 1990, Shenton et al. 1992, Linszen et al. 1994, Swofford et al. 1996, Rasanen et al. 1998, Drake und Mueser 2000, Soyka 2000, Lacro et al. 2002). Trotz der hohen Prävalenz von Substanzmissbrauch bei schizophrenen Patienten und dem vermuteten Einfluss von Cannabismissbrauch als einem zusätzlichen biologischen Risikofaktor für Ausbruch oder Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung gibt es wenige Erkenntnisse bezüglich des Einflusses eines komorbiden Substanzmissbrauchs auf die Hirnstruktur bei schizophrenen Patienten.

1.7.1 Cannabis und Schizophrenie

Cannabis ist neben Alkohol die von schizophrenen Patienten am häufigsten konsumierte psychoaktive Substanz (Mueser et al. 1990, Cantor-Graae et al. 2001). In einer populationsbasierten Studie wurde die Prävalenz eines

Substanzmissbrauchs bei Schizophrenen als 4,6-fach höher im Gegensatz zur Normalbevölkerung geschätzt (Regier et al. 1990). Es ist schon lange bekannt, dass der Konsum von Cannabis bzw. dem hauptsächlich psychoaktiven Inhaltsstoff Δ^9-Tetrahydrocannabinol (THC) zeitlich begrenzte Episoden mit Auftreten von Schizophrenie-ähnlichen Symptomen auch bei seelisch gesunden Probanden oder Konsumenten auszulösen vermag (Halikas et al. 1972). Wenn Patienten mit einer diagnostizierten Schizophrenie Δ^9-Tetrahydrocannabinol konsumieren, verschlechtert sich der Krankheitsverlauf deutlich. Der Konsum vermehrt Positivsymptome oder führt zu deren Beibehalt zwischen psychotischen Episoden, Negativsymptome intensivieren sich, vollstationäre Aufenthalte in psychiatrischen Kliniken werden häufiger nötig und dauern länger (Andreasson et al. 1987, Negrete 1989, Zammit et al. 2002, Turner und Tsuang 1990). Mittlerweile gibt es eine breite Datenbasis samt Metaanalysen und Reviews, die Cannabismissbrauch als Risikofaktor für die Entstehung einer Schizophrenie identifiziert und eine positive Korrelation zwischen Häufigkeit des Missbrauchs und der Höhe des Erkrankungsrisikos herstellt (Henquet et al. 2005a, Moore et al. 2007, Murray et al. 2007, Semple et al. 2005). Zwischenzeitlich haben mehrere populationsbasierte Kohortenstudien ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie durch Cannabiskonsum mit einer Odds Ratio zwischen 2 und 4 belegt (Andreasson et al. 1987, Zammit et al. 2002, Tien und Anthony 1990, Arseneault et al. 2002, van Os et al. 2002, Weiser et al. 2003, Fergusson et al. 2005, Ferdinand et al. 2005, Henquet et al. 2005b, Wiles et al. 2006).

1.7.2 Das Endocannabinoidsystem

Obwohl Cannabis sativa bereits seit über 8000 Jahren als Heilpflanze in verschiedenen Kulturen geschätzt und eingesetzt wurde, konnte erst 1930 mit der Entdeckung von Cannabidiol (CBD) ein erster Inhaltsstoff der Pflanze beschrieben werden (Pertwee 2006). Die Aufklärung von Struktur und Stereochemie des CBD sowie des THC erfolgte in den 1960er Jahren vor allem durch Mechoulam und Hanus (2000). In den 1990er Jahren wurde der erste Cannabinoid-Rezeptor (CB_1) im Gehirn von Ratten und Menschen entdeckt (Gerard et al. 1990, Matsuda et al. 1990, Gerard et al. 1991) und sein Vorkommen in einer hohen Dichte im menschlichen Gehirn beschrieben (Herkenham 1991). Ein weiterer Cannabinoid-Rezeptor (CB_2) wurde entdeckt, allerdings ist dieser nur auf der Oberfläche von Zellen des

Immunsystems exprimiert (Munro et al. 1993). Schließlich wurden zahlreiche endogene Liganden an den beiden Cannabinoid-Rezeptoren identifiziert, wovon Anandamid (AEA, auch Arachidonylethanolamid) (Devane et al. 1992) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG) (Mechoulam et al. 1995, Sugiura et al. 1999) wichtige Vertreter sind. Zumindest AEA bindet auch an Vanilloid-TRPV1-Rezeptoren (Ross 2003). Der CB_1-Rezeptor ist der am häufigsten exprimierte metabotrope Rezeptor im Gehirn mit hoher Dichte im präfrontalen Kortex, den Basalganglien und dem limbischen System (Herkenham 1991). Sie zeigen die höchste Expression auf GABAergen und glutamatergen Neuronen und inhibieren präsynaptisch die Ausschüttung von GABA respektive Glutamat. Weiterhin findet man CB_1-Rezeptoren auf hippokampalen cholinergen und dopaminergen Nervenendigungen (Katona et al. 1999, Katona et al. 2000, Kofalvi et al. 2005, Degroot und Nomikos 2007). Der CB_1-Rezeptor und seine endogenen Liganden AEA und 2-AG spielen somit eine wichtige Rolle beim Lernen, im Belohnungssystem und bei der synaptischen Plastizität (Wilson RI und Nicoll 2002). Sowohl geringer als auch häufiger Konsum von THC unterbindet synaptische Plastizität von Neuronen (Mato et al. 2004, Mato et al. 2005). Insgesamt drei postmortale Studien zeigen eine erhöhte Dichte von CB_1-Rezeptoren in verschiedenen Hirnregionen wie zum Beispiel dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), dem anterioren Cingulum und dem posterioren Cingulum (Dean et al. 2001, Zavitsanou et al. 2004, Duarte et al. 2007). Eine weitere Verbindung zwischen dem Endocannabinoidsystem (eCS) und der Pathophysiologie der Schizophrenie konnte die Arbeitsgruppe um Daniele Piomelli herstellen; das endogene Cannabinoid AEA wurde im Liquor cerebrospinalis von schizophrenen Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht und Medikation gegenüber gesunden Kontrollprobanden erhöht gefunden (Leweke et al. 1999). Die Höhe des AEA korrelierte dabei bei Neuroleptika-naiven Patienten negativ mit der Positivsymptomatik (Giuffrida et al. 2004). Auch der Lokus des Cannabinoid1-Rezeptor-Gens (CNR1) liegt auf Chromosom 6 in der Region 6q14-q15 (Hoehe et al. 1991), einer Suszeptibilitätsregion der Schizophrenie (6q13-q26) (Cao et al. 1997), so dass auf mehreren Ebenen Hinweise auf eine Beteiligung des Endocannabinoidsystems bei der Pathophysiologie der Schizophrenie besteht.

1.8 Aus der Bildgebung bekannte hirnmorphologische Auffälligkeiten

1.8.1 Strukturelle Befunde (sMRT) bei Schizophrenie

Bildgebende Untersuchungen des Gehirns schizophren erkrankter Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden lieferten zahlreiche Hinweise sowohl auf strukturelle wie auch funktionelle Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen, insbesondere dem frontalen und temporalen Kortex, Thalamus, Hippokampus, Basalganglien und Kleinhirn (Andreasen 2000). Metaanalysen und Reviews der publizierten volumetrischen MRT-Studien (Shenton et al. 2001, Wright et al. 2000) demonstrierten Volumenvergrößerungen der Ventrikel und eine Volumenminderung der frontalen und temporalen Kortexareale bei schizophrenen Patienten unabhängig von der Studienpopulation (Chua et al. 2003). Die Volumenminderungen temporaler Strukturen, welche Bestandteil des mesolimbischen Systems sind, wurden für die bei schizophrenen Patienten beobachteten kognitiven und emotionalen Störungen verantwortlich gemacht (Gur et al. 2000). Speziell das bilateral reduzierte Volumen des Hippokampus wurde mit Gedächtnisstörungen in Verbindung gebracht und die Reduktion des Volumens des Gyrus temporalis superior (STG) korrelierte mit der Schwere der Denkstörungen und der akustischen Halluzinationen (Barta et al. 1990, Shenton et al. 1992). Bei schizophren Ersterkrankten und Neuroleptika-naiven Patienten sind die Ergebnisse volumetrischer MRT-Untersuchungen inkonsistent (Torrey 2002). Ventrikelvergrößerungen mit bis zu 20% bei Neuroleptika-naiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen wurden in den meisten Untersuchungen gefunden, aber hirnstrukturelle Volumenveränderungen waren weniger deutlich. Während die meisten Studien keine Volumenreduktion im Bereich der Basalganglien messen konnten (Kovasznay et al. 1997, Torrey 2002), wurde eine Verminderung des Thalamus-Volumens häufig berichtet (im Durchschnitt 5-18 % Volumenreduktion im Vergleich zu gesunden Kontrollen) (Gur et al. 1998, Ettinger et al. 2001, Gilbert et al. 2001). Weiterhin wurde eine Reduktion der grauen Substanz des Frontal- und Temporallappens, speziell des entorhinalen Kortex und des Hippokampus gefunden (Gur et al. 2000, Joyal et al. 2002, Szeszko et al. 2003).

1.8.2 Hippokampus und Schizophrenie

Eine Volumenreduktion des Hippokampus bei schizophrenen Patienten ist neben der Vergrößerung der Seitenventrikel der in postmortalen und MRT-Untersuchungen am

besten replizierte Befund (Shenton et al. 2001, Wright et al. 2000, Heckers 2001). Die hippokampale Volumenreduktion liegt auch schon bei der schizophrenen Ersterkrankung vor (Smith GN et al. 2003, Szeszko et al. 2003, Velakoulis et al. 2006). In einer Metaanalyse aller hirnvolumetrischen MRT-Untersuchungen bezüglich des Hippokampus wurde eine bilaterale Volumenreduktion von im Durchschnitt 4% gefunden (Nelson et al. 1998). Allerdings fanden einzelne Studien eher eine Volumenreduktion des Hippokampus auf der linken Seite (Shenton et al. 1992). Ob diese hippokampale Volumenreduktion statisch ist oder mit Verlauf der Erkrankung weiter zunimmt, ist unklar (Velakoulis et al. 1999, Steen et al. 2006). Der Hippokampus ist mit seinem posterioren Teil sowohl an kognitiven Prozessen als auch mit seinem anterioren Teil an der Affektregulation beteiligt, welche beide bei schizophrenen Patienten gestört sein können (Heckers und Konradi 2002, Fanselow und Dong 2010). In postmortalen Untersuchungen von Gehirngewebe chronisch schizophrener Patienten zeigte sich eine Volumenreduktion in hippokampalen Subregionen, die mit der Positiv-Symptomatik der Schizophrenie in Zusammenhang stehen könnten (Bogerts et al. 1990, Bogerts et al. 1993, Bogerts 1997). In einer jüngeren postmortalen Untersuchung konnten keine zytoarchitektonischen Veränderungen in der Dichte der grauen Substanz des Hippokampus demonstriert werden, so dass die Autoren von keiner Änderung der Perikaria hippokampaler Zellen ausgehen (Hurlemann et al. 2005). Mithilfe von Stereologie-Mikroskopen, die eine untersucherunabhängige Quantifizierung der Zellzahlen hippokampaler Substrukturen ermöglichen, wurden im postmortalen Hirngewebe chronisch schizophrener Patienten eine verminderte Zahl und Dichte der Oligodendrozyten im posterioren Teil des Hippokampus gefunden (Schmitt et al. 2009). In funktionellen Studien konnte mittels funktioneller MRT, Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (*single photon emission computed tomography* (SPECT) gezeigt werden, dass der Hippokampus während des Erkennens und Enkodierens von Wörtern, des Erkennens von Gesichtern und Arbeitsgedächtnisaufgaben im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden vermindert aktiviert war (Weiss und Heckers 2001, Jessen et al. 2003, Rametti et al. 2009). Mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (*diffusion tensor imaging* (DTI)) konnte weiterhin eine anatomische Diskonnektivität der afferenten und efferenten Faserbahnen des Hippokampus bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden (Abdul-Rahman et al. 2011).

1.8.3 Amygdala und Schizophrenie

In mehreren Metaanalysen wird eine bilaterale Volumenreduktion der Amygdala bei schizophrenen Patienten von 6-10% berichtet (Wright et al. 2000, Lawrie und Abukmeil 1998, Aleman und Kahn 2005). Nach diesen Metaanalysen durchgeführte Studien stützen diesen Befund auch für Hochrisikopatienten (Keshavan et al. 2002) (Lawrie et al. 2003). In diesen Studien und Metaanalysen zeigte sich der größte Volumenunterschied zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen, wenn Hippokampus und Amygdala kombiniert als Komplex in die Analysen einbezogen wurden (Nelson et al. 1998). Die volumetrischen Veränderungen der Amygdala werden mit den emotionalen Veränderungen, die mit dem Verlauf der Schizophrenie einhergehen, in Verbindung gebracht (Aleman und Kahn 2005). Mit Hilfe funktioneller MRT-Untersuchungen konnte eine gestörte Funktion der Amygdala auf emotionale Reize bei Patienten mit chronischer Schizophrenie gezeigt werden (Aleman und Kahn 2005, Paradiso et al. 2003).

1.8.4 Nucleus caudatus und Schizophrenie

Der Nucleus caudatus wurde in mehreren MRT-volumetrischen Untersuchungen bei schizophren Ersterkrankten wie auch chronisch kranken Patienten sowohl bilateral reduziert (Salgado-Pineda et al. 2003, Salgado-Pineda et al. 2004) als auch unilateral rechts (Hulshoff Pol et al. 2004a) und unilateral links (Marcelis et al. 2003) reduziert gefunden. In einer Metaanalyse von vierzehn voxelbasierten MRT-Studien fanden allerdings 75% dieser Studien keine Volumenveränderungen des Nucleus caudatus bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Honea et al. 2005). Der Nucleus caudatus ist als Teil des dorsalen Striatums sowohl in Lernvorgänge (Graybiel 2005) als auch, insbesondere der linke Nucleus caudatus, in das Sprachverständnis und die Sprachkontrolle (Crinion et al. 2006) involviert. Eine selektive Aktivierung des Nucleus caudatus findet sich auch bei romantischer (Aron et al. 2005) oder mütterlicher Liebe (Bartels und Zeki 2004) und wenn Vertrauen und Altruismus in zwischenmenschlichen Situationen gefragt sind (de Quervain et al. 2004, King-Casas et al. 2005).

1.8.5 Corpus callosum und Schizophrenie

Das Corpus callosum ist die größte beide Hirnhälften verbindende Struktur und variiert beim Menschen stark in Größe und Volumen (Newbury und Rosen 2012). Es ist für die Weiterleitung von sensorischen, motorischen und kognitiven Informationen homologer Hirnregionen von entscheidender Bedeutung (de Lacoste et al. 1985). Bereits 1994 wurde ein gestörter callosaler Informationstransfer bei schizophrenen Patienten berichtet (David 1994). Auch in post mortem Studien wurden quantitative strukturelle Veränderungen des Corpus callosum bei chronisch schizophrenen Patienten aufgezeigt (Rosenthal und Bigelow 1972, Bigelow et al. 1983). Diese signifikante Reduzierung der mittleren sagittalen Fläche des Corpus callosum bei Schizophrenen zeigte sich in einer jüngst publizierten Metaanalyse prononciert bei ersterkrankten Patienten (Arnone et al. 2008). Die Untersuchung des Einflusses von Cannabis auf die Faserbahnen des Corpus callosum mittels DTI erbrachte unterschiedliche Ergebnisse, was wahrscheinlich unterschiedlichen Auswertungsansätzen geschuldet ist (DeLisi et al. 2006, Arnone et al. 2008).

1.9 Strukturelle Bildgebungsbefunde bei komorbidem Cannabiskonsum

Hirnmorphologische bildgebende Untersuchungen an schizophrenen Patienten mit komorbidem Cannabiskonsum ergaben widersprüchliche Ergebnisse (Quickfall und Crockford 2006, Malchow et al. 2012). Während zwei Studien keinen Einfluss von Cannabis auf die Hirnmorphologie, speziell auf den Hippokampus im Vergleich zu gesunden Kontrollen, feststellen konnten (Block et al. 2000, Tzilos et al. 2005), fand sich in einer dritten Studie ein geringeres Volumen der grauen Substanz in den rechten parahippokampalen Regionen, eine geringere Dichte der weißen Substanz in den linken parietalen Regionen wie auch verminderte Volumina der Gyri fusiformes bilateral, des rechten Thalamus und der linken parahippokampalen Region bei Personen mit chronischem Cannabismissbrauch (Matochik et al. 2005). Andere Untersucher fanden nur ein prozentual geringeres frontales Volumen der weißen Substanz bei Substanzmissbrauch (Cannabis, Opiate, Kokain) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Schlaepfer et al. 2006). Eine andere Studie ohne eine gesunde Kontrollgruppe entdeckte eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter bei erstmaligem Cannabiskonsum und vermindertem Gesamthirnvolumen (Wilson W et al. 2000). Dabei zeigten die Personen mit erstem Cannabiskonsum in einem Alter von weniger als 17 Jahren im Vergleich zu solchen, die später mit dem

Cannabiskonsum begannen, ein kleineres Gesamthirnvolumen und prozentual weniger kortikale graue Substanz und ein prozentual größeres Volumen der weißen Substanz.

1.9.1 Strukturelle Befunde bei Patienten mit einer schizophrenen Ersterkrankung und komorbidem Cannabiskonsum

Ersterkrankte schizophrene Patienten mit komorbidem Suchtmittelabusus wiesen in einer ersten Querschnittsuntersuchung gegenüber schizophren Ersterkrankten ohne komorbiden Suchtmittelmissbrauch keine volumetrischen Differenzen in der durchgeführten MR-Volumetrie auf. In dieser gab es allerdings keine Kontrollgruppe gesunder Probanden und die Fallzahl war niedrig (Wobrock et al. 2009). In einer weiteren Studie ergaben sich in einer anderen Stichprobe schizophren Ersterkrankter mit und ohne Cannabismissbrauch keine Differenzen in Bezug auf das gesamte Gehirnvolumen, die graue und die weiße Substanz, das Volumen der Ventrikel, das Kleinhirn und den Nucleus caudatus. Allerdings zeigte sich eine verminderte Asymmetrie der Seitenventrikel bei den gegenüber Cannabis exponierten ersterkrankten Schizophrenen (Cahn et al. 2004). In einer jüngeren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe zeigten sich im Querschnitt allein keine volumetrischen Unterschiede zwischen ersterkrankten Schizophrenen mit und ohne Cannabismissbrauch, wohl aber im longitudinalen Beobachtungsverlauf. Jene Patienten, die nach Studieneinschluss weiter Cannabis konsumierten, zeigten nach fünf Jahren einen größeren Verlust der grauen Substanz als jene ohne Cannabiskonsum (Rais et al. 2008). In Analysen der kortikalen Dicke zeigte sich in der Untersuchung nach fünf Jahren eine exzessive Verdünnung der rechten prä- bzw. supplementärmotorischen Kortexareale, des inferioren frontalen Kortex, des Gyrus temporalis superior, des Gyrus angularis und des Okzipital- und Parietallappens. Bei den Patienten, die Cannabis konsumiert hatten, zeigte sich zusätzlich eine Verdünnung des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLFPC), des linken anterioren zingulären Kortex (ACC) und des linken Okzipitallappens (Rais et al. 2010). In einer weiteren Studie fand sich ebenfalls ein reduziertes Volumen des anterioren zingulären Kortex (Szeszko et al. 2007). In einer anderen Untersuchung fand sich hingegen keine volumetrischen Änderungen sowohl des ACC als auch des Amygdala-Hippokampus-Komplexes, des Gyrus temporalis superior und der lateralen Ventrikel (Wobrock et al. 2009). In einer auf Voxel-basierter Morphometrie

(VBM) fußenden Studie fand sich eine verminderte Dichte der grauen Substanz lediglich im rechten posterioren zingulärem Kortex (PCC) bei schizophrenen Patienten mit komorbidem Cannabiskonsum im Vergleich zu Patienten ohne Cannabiskonsum (Bangalore et al. 2008). Bei einer weiteren VBM-basierten Studie, die sich auf das Cerebellum konzentrierte, zeigte sich kein Einfluss von Cannabis auf die zerebellare Pathologie bei schizophren Ersterkrankten (Cohen et al. 2011). Auch Kumra et al. fanden keinen additiven Effekt von Cannabiskonsum auf die Hirnmorphologie schizophren Ersterkrankter (Kumra et al. 2012). In DTI-Studien zeigten ersterkrankte schizophrene Patienten eine erhöhte direktionale Kohärenz im bilateralen Faszikulus uncinatus, der anterioren Capsula interna und der frontalen weißen Substanz (Peters et al. 2009). In einer weiteren vergleichenden Untersuchung mittels DTI und VBM fanden sich bei Cannabis-naiven schizophren Ersterkrankten eine verminderte Dichte der weißen Substanz und eine reduzierte fraktionale Anisotropie (FA) im Splenium des Corpus callosum (Dekker et al. 2010). Die Kombination von DTI und VBM wiederum zeigte bei Patienten mit Cannabiskonsum eine Dichteminderung der grauen Substanz u.a. im Gyrus fusiformis, dem Gyrus parahippokampalis, dem insulären Kortex und dem Präcuneus. Zusätzlich wurde auch eine reduzierte FA bei Patienten mit Cannabiskonsum im Hirnstamm, der Capsula interna, der Corona radiata und den Fasciculi longitudinales superior und inferior gefunden (James et al. 2011). In Tabelle 1.5 (s. Kapitelende) sind die bisherigen Studienergebnisse nochmals zusammengefasst. Insgesamt scheinen die mittels verschiedener MRT-Techniken erhobenen Befunde somit eher darauf hinzuweisen, dass es bei erstem Ausbruch einer schizophrenen Psychose keinen Einfluss von vorherigem Cannabiskonsum auf die Hirnstruktur gibt, wohl aber bei fortgesetztem Cannabiskonsum nach einer ersten schizophrenen Psychose. Trotzdem sind die bisher vorliegenden Befunde inkonsistent und bedürfen weiterer Exploration.

1.10 Ziele der Studie

Cannabismissbrauch und familiäre Belastung gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schizophrenie, genauso wie Volumenminderungen kortiko-limbischer Regionen. Zudem ist bislang unklar, inwieweit die genetische Vulnerabilität in Kombination mit Cannabismissbrauch als zusätzlichem Umweltfaktor auf das Volumen für die Schizophrenie relevanter Gehirnstrukturen wirkt. Die

vorliegende Arbeit will deshalb der Fragestellung nachgehen, ob schizophren Ersterkrankte mit komorbidem Substanzmissbrauch oder familiärer Belastung und Kombination dieser Risikofaktoren mehr hirnstrukturelle Veränderungen aufweisen als schizophrene Patienten ohne diese Faktoren.

Tabelle 1.5: Überblick über strukturelle MRI-Studien zur schizophrenen Erstepisode (FES) bei komorbidem Cannabiskonsum (THC), ggfs. im Vergleich mit gesunden Kontrollen (HC)

Studie	Methodik	Design	Stichprobe	Befunde
Cahn et al. 2004	sMRI, 1.5 Tesla, 1.2 mm Schichtdicke; ROI; VBM	Querschnitt	FES mit (N=27), ohne (N=20) THC	Keine Volumenunterschiede WM od. GM ges., Cerebellum und Nucleus caudatus; verringerte Asymmetrie der Seitenventrikel in der FES+THC-Subgruppe.
Szesko et al. 2007	sMRI, 1.5 Tesla, 1.5 mm Schichtdicke; ROI;	Querschnitt	FES mit (N=20), ohne (N=31) THC, HC (N=56)	THC ist assoziiert mit reduzierter anteriorer zingulärer grauer Substanz; keine Volumenminderung der GM im frontalen temporalen od. orbitofrontalen Kortex
Bangalore et al. 2008	sMRI, 1.5 Tesla, 1.5 mm Schichtdicke; VBM, a priori festgelegte ROIs CB1-Rezeptor-reicher Regionen wie DLPFC, Hippokampus, posteriores Cingulum und Cerebellum	Querschnitt	FES mit (N=15), ohne (N=24) THC, HC (N=42)	Verminderte Dichte der GM im rechten posterioren zingulären Kortex (PCC) bei FES+THC
Rais et al. 2008	sMRI, 1.5 Tesla, 1.2 mm Schichtdicke; VBM;	Querschnitt + longitudinal	FES mit (N=19), ohne (N=32) THC, HC (N=31)	Keine morphologischen Unterschiede zu Studienbeginn, im 5-Jahre Follow-up verstärkte Reduktion des Volumens der GM und vergrößerte Volumina der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels bei FES+THC
Peters et al. 2009	sMRI, 1,5 Tesla, DTI	Querschnitt	Männliche FES mit (N=35) und ohne THC vor 17. Lj., gematchte HC (N=17)	FES mit THC vor 17. Lj. zeigten zunehmende direktionale Kohärenz im bilateralen Hakenfortsatz des Fasciculus, der anterioren inneren Kapsel und der frontalen WM.
Wobrock et al. 2009	sMRI, 1.5 Tesla, 1.0 mm Schichtdicke; ROI;	Querschnitt	FES mit (N=20) und ohne (N=21) THC	Keine Unterschiede in der gemessenen temporolimbischen Hirnmorphologie (Gyrus temporalis superior (STG), Amygdala-Hippokampus-Komplex und Cingulum) zwischen beiden Subgruppen
Dekker et al. 2010	sMRI, 1,5 Tesla, DTI	Querschnitt	FES mit regelmäßig THC vor 15. Lj. (N=10), FES mit regelmäßig THC ab 17. LJ. od. später (N=8), FES THC naïve (N=8), HC (N=10)	THC-naive FES haben eine geringer Dichte der WM und eine reduzierte FA im Splenium des Corpus callosum gegenüber. FES+THC frühzeitig. Ebendort zeigte sich bei THC-naïve EOS eine reduziert FA vs. HC
Rais et al. 2010	sMRI, 1.5 Tesla, 1.2mm Schichtdicke	Querschnitt, Messung kortikale Dicke	FES (N=51), HC (N=31); 5-Jahre Follow-Up: FES mit (N=19), ohne (N=32) THC	Ausdünnung des rechten supplementär-motorischen Kortex, inferioren frontalen Kortex, superioren temporalen Gyrus, Gyrus angularis, okzipitalen und parientalen Lappens gegenüber. HC vs. FES ohne nachweisbar THC-bedingte Ausdünnung des DLPFC, des linken ACC und linken Okzipitallappens

Cohen et al. 2011	sMRI, 1.5 Tesla, 1mm Schichtdicke	Querschnitt	FES mit (N=6), ohne (N=13) THC, HC ohne (N=19), HC mit THC (N=17)	FES weniger Gesamthirnvolumen grauer Substanz als HC, Unterschiede zwischen FES mit und ohne THC bei Jugendliche Erwachsenen
James et al. 2011	sMRI, 1,5 Tesla, DTI, VBM	Querschnitt	FES mit (N=16), ohne (N=16) frühzeitig THC, HC (N=28)	FES mit THC zeigten Dichteverlust der GM im temporalem fusiformen Gyrus, dem parahippokampalen Gyrus, dem ventralen Striatum, dem rechten mittleren temporalen Gyrus, dem insulären Kortex, Präcuneus, dem re: parazingulären Gyrus, dorsolateralen präfrontalen Kortex, li: postcentralen Gyrus, lateralen okzipitalen Kortex und dem Cerebellum. Gleichsam zeigte der Gruppenvergleich eine verminderte FA in bestimmten Arealen des Hirnstamms, der internen superioren Corona radiata und dem inferioren longitudinalen Fasciculus bei FES ohne THC
Kumra et al. 2012	sMRI, 1,5 Tesla, ROI	Querschnitt	Heranwachsende mit FES (N=35), + THC (N=16), FES+THC (N=13), HC (n=51)	Hier zeigte sich eine signifikante Interaktion bei FES und THC. In der linken superioren parietalen kortikalen Region, zeigten sowohl ”reine” FES- wie auch ”reine” THC-Gruppen kleinere Volumina der grauen Substanz, was mit einer geringeren Oberfläche im Vergleich zu HC assoziiert war. Eine ähnliche Veränderung zeigte sich bei der THC Gruppe vs. HC, wenn auch ohne zusätzliches volumetrisches Defizit in der THC-Gruppe vs. Einzelstichproben. Erstere zeigte im linken Thalamus verkleinerte Volumina der grauen Substanz im Vergleich zu den THC- und HC-Gruppen.

Abkürzungen: sMRI = Strukturelle Magnetresonanz Bildgebung; DTI = Diffusions Tensor Bildgebung; FA = Fraktale Anisotropie; ROI = Region of Interest; VBM = Voxelbasierte Morphometrie; GM = Graue Substanz; WM = Weiße Substanz; THC = Cannabiskonsum (bzw. -abhängigkeit); SZ = Schizophrenie; FES = Schizophrene Ersterkrankung; HC = Gesunde Kontrollen; DLFPC = dorsolateraler präfrontaler Kortex;

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für das Patientenkollektiv wurden in den Jahren 2003 – 2006 prospektiv insgesamt 61 Patienten mit Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose nach ICD-10-Kriterien und dem Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV (SKID I und II) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes rekrutiert. Alle Patienten im Alter von 18-48 Jahren wurden erstmals wegen einer schizophrenen Symptomatik stationär behandelt und hatten zum Untersuchungszeitpunkt nicht länger als 6 Wochen (Lebenszeit) eine antipsychotische Therapie erhalten. Bei Aufnahme erfolgte bei den Patienten systematisch ein Drogenscreening im Urin sowie ein standardisiertes, klinisches Interview zum Drogenkonsum (Europ-ASI) (Scheurich et al. 2000). Wesentliche Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren das Vorliegen organischer ZNS-Erkrankungen, Drogenpsychosen, mentale Retardierung (prämorbider IQ < 85, nach Wortschatz-Test) oder mangelnde deutsche Sprachkenntnisse. Die an der MRT-Untersuchung teilnehmende Stichprobe bestand aus insgesamt 47 Patienten und 30 gesunden Kontrollprobanden. Diese Patientenstichprobe teilten wir in Subgruppen von Patienten mit (SZ^{+THC}, n=19) und ohne Cannabismissbrauch in der Vorgeschichte (SZ^{-THC}, n=28), mit (SZ^{+FAM}, n=15) und ohne familiäre Belastung (SZ^{-FAM}, n=32) sowie für einen 5-Gruppenvergleich mit der Stichprobe gesunder Kontrollprobanden (HC) in folgende vier Subgruppen ein: $SZ^{+THC+FAM}$ (n=10), $SZ^{+THC-FAM}$ (n=19), $SZ^{-THC+FAM}$ (n=5) sowie Patienten ohne diese beiden Risikofaktoren ($SZ^{-THC-FAM}$, n=13). Es wurden sowohl soziodemographische (Alter bei Rekrutierung, Geschlecht, Händigkeit, Bildungsjahre, Erwerbsstatus, Familienstatus, psychiatrische Familienanamnese) wie auch klinische Variablen erhoben (vgl. Tabellen 3.1 bis 3.4).
Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität des Saarlandes bewilligt. Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich über die Studieninhalte aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

2.2 Psychopathologische Skalen

Bei allen Patienten wurde ein standardisierter psychopathologischer Befund erhoben. Die Einschätzung der Positivsymptomatik, der Negativsymptomatik und der generellen Psychopathologie erfolgte mittels der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay et al. 1987). Zusätzlich wurden depressive Symptome anhand der *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (Montgomery und Asberg 1979) bewertet. Der globale klinische Gesamteindruck und der Schweregrad der Erkrankung wurde durch die *Clinical Global Impression Scale* (Watson et al. 2012) erfasst und die Funktionsbeeinträchtigung bzw. die Bestimmung des individuellen Funktionsniveaus mit Hilfe der *Global Assessment of Functioning Scale* (GAF) (Goldman HH et al. 1992). Schwere und Muster des Substanzmissbrauchs wurden mit der deutschen Version des *European Addiction Severity Index* (EuropASI) erfasst, eines standardisierten klinischen Interviews, das bei Patienten mit Alkohol- und Drogenabhängigkeit als hoch reliabel und valide gilt (Scheurich et al. 2000). Die prämorbide Intelligenz wurde durch einen Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) erhoben (Lehrl 1989).

2.3 MRT-Akquisition und manuelle Segmentierung der verschiedenen Hirnregionen

Die strukturellen magnetresonanztomografischen Untersuchungen (sMRT) erfolgten an einem 1.5 Tesla Scanner (Magneton Vision, Siemens) mit Hilfe einer koronaren T1-gewichteten MPRAGE-Sequenz mit einer räumlichen Auflösung von 1x1x1 mm^3 (*magnetisation prepared rapid gradient echo*, TR = 11.4 ms, TE = 4.4 ms, Flip Winkel = 15 Grad, Matrix 256 x 256 mm). Zusätzlich wurden eine T2-gewichtete DETSE-Sequenz (*double echo turbo spin echo*) und eine T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz angefertigt.

Die volumetrische Erfassung der jeweiligen Hirnregionen erfolgte ohne die Kenntnis des Raters über die Diagnose oder weitere Angaben des jeweiligen Probanden. Zur Auswertung der MRT-Scans wurde das Computerprogramm MRIcron (http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/) von Chris Rorden verwendet. Diese Software erlaubt die direkte manuelle Markierung der für die volumetrische Messung bestimmten Strukturen. Dazu wurde der strukturelle, T1-gewichtete Datensatz jedes Probanden im vorliegenden ANALYZE-Format in MRIcron eingelesen. Dadurch wurde eine digitale Bearbeitung der jeweils zu messenden

Hirnregion (*Region of Interest* (ROI)) mittels vielfältiger Markierungsoptionen ermöglicht. Dabei wurden in jeder Schicht, in der Anteile der zu messenden Hirnregion sichtbar waren, die Grenzen der entsprechenden Hirnstruktur mit dem Mauszeiger exakt umfahren und anschließend als ROI markiert. Auf diese Weise entsteht ein dreidimensionales Modell der ROI, die für jede Gehirnhälfte gesondert angefertigt wurde. Anhand der als ROI markierten Regionen ist das Programm anschließend in der Lage, über die Anzahl der Voxel und der in der Akquisition gewählten Auflösung (1mm x 1mm x 1mm) das absolute Volumen der jeweiligen Hirnstruktur zu berechnen. Anhand des Gesamtvolumens der grauen Substanz kann dann wiederum das relative Volumen der jeweiligen Hirnstruktur berechnet werden.
Die neuroanatomischen Grenzen wurden anhand operationalisierter Kriterien von post mortem Studien (Bogerts et al. 1990) und früheren MR-Studien (Shenton et al. 2001) festgelegt und werden im Folgenden detailliert dargestellt.

2.3.1 Berechnung des Gesamtvolumens der grauen und weißen Substanz

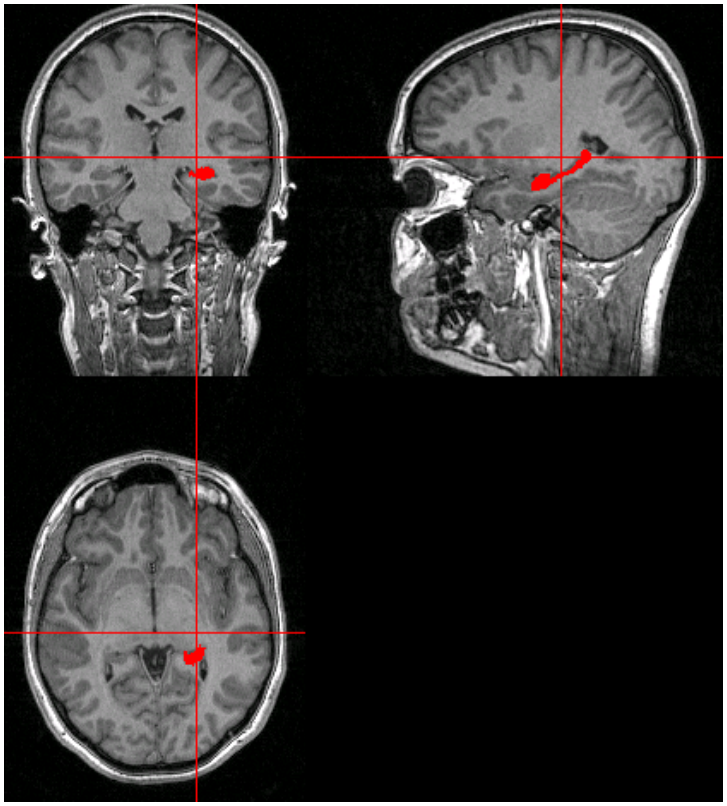
Das Gesamtvolumen der grauen und weißen Substanz wurde in einem semiautomatisierten Messverfahren erfasst, wobei das Computerprogramm SPM99 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) verwendet wurde. Dieses ermöglichte die Segmentierung der MRT-Bilder des Gehirnes in die Anteile graue Substanz, weiße Substanz und Liquorräume. Anschließend konnte das Volumen der grauen Substanz anhand der Voxelzahl berechnet werden.

2.3.2 Manuelle Segmentierung des Hippokampus

Für die volumetrische Erfassung der Hippokampusformation wurde im Rahmen der vorliegenden Studie ein neues Messprotokoll entwickelt, welches sich weitgehend an den anatomischen Grenzen orientierte. Bei Unsicherheit über die zu markierenden Strukturen wurden die Atlanten „*The human brain, surface, three-dimensional sectional anatomy and MRI*“ (Duvernoy 1991) und „*The human hippokampus, functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI, second completely revised and expanded edition*“ (Duvernoy 1998) zu Rate gezogen, welche neben MRT-Aufnahmen diverse Abbildungen postmortaler Hirnschnitte zeigen.

Die Hippokampusformation enthält verschiedene anatomische Substrukturen, die jedoch mittels gängiger MRT-Technologie noch nicht ausreichend differenziert und daher nur als Komplex präzise erfasst werden können (Pantel et al. 2000). Neben Ammonshorn, Gyrus dentatus und Subiculum wurden in der vorliegenden Untersuchung auch der Alveus und die Fimbria hippokampi in die Messung mit einbezogen. Uncus und Gyrus parahippokampalis wurden dagegen von der volumetrischen Erfassung ausgeschlossen. Das Computerprogramm MRIcro erlaubte die simultane Betrachtung der drei orthogonalen Ebenen, so dass das manuelle Markieren der ROIs aus verschiedenen Ansichten überwacht und bei Bedarf korrigiert werden konnte (s. Abb. 2.1).

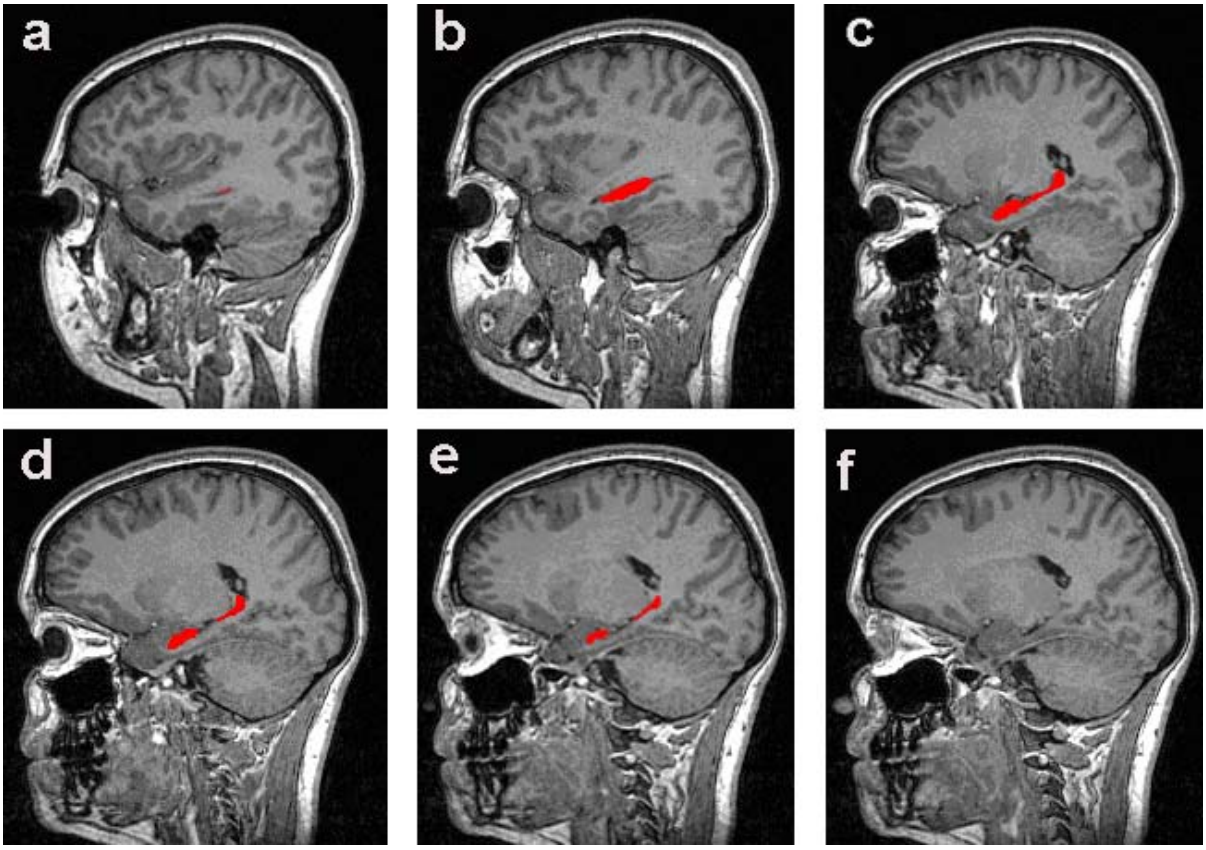
Abb. 2.1: Simultane Betrachtung des rechten Hippocampus in drei Ebenen und Markierung der ROI



Im Gegensatz zu der gängigen Methodik vorangegangener Studien erfolgte die Einzeichnung der Hippokampusformation, gemäß dem vorliegenden Messprotokoll, in sagittaler Ansicht. Diese Ebene zeichnete sich insbesondere durch die deutliche Differenzierung der Hippokampusstruktur von der Amygdala aus. Das Markieren der ROIs erfolgte von lateral nach medial, wobei die dreifache, in Zweifelsfällen auch die fünffache, Vergrößerung gewählt wurde. Abbildung 2.2 verdeutlicht beispielhaft, anhand ausgewählter Schnittbilder, das Markieren der ROI.

Die Markierung begann in derjenigen Schicht, die den Hippokampus als mediale Begrenzung des Temporalhorns zeigte. Als laterale Begrenzung der Hippokampusformation diente somit der Liquor des lateralen Ventrikels. Der auf diesem Schnitt sichtbare Teil des Hippokampus wurde manuell mit dem Mauszeiger umfahren und anschließend farbig ausgefüllt (s. Abb. 2.2). Entsprechend wurde in den folgenden Schichten verfahren.

Abb. 2.2: Markieren der ROI (a - f); a) laterale Grenze; f) mediale Grenze



Die im Folgenden aufgeführten anatomischen Orientierungspunkte dienten der Begrenzung der Hippokampusformation. Die weiße Substanz des Temporallappens

bildete die ventrale Grenze. Als anteriore Grenze diente der teilweise obliterierte Recessus unci des Temporalhorns beziehungsweise der Alveus, der als weiße Struktur imponierte und selbst mit in die Messung eingeschlossen wurde. Die deutliche Identifizierung des Alveus im Sagittalschnitt ermöglichte eine eindeutige Abgrenzung von der Amygdala (s. Abb. 2.3).

Abb. 2.3: Sagittale Ansicht; der Alveus markiert die anteriore Grenze der Hippocampusformation

Die Fimbria hippokampi, die dorsal des Hippokampus als helle Struktur sichtbar war, wurde in die volumetrische Messung mit einbezogen. Die dorsale Begrenzung der Hippokampusformation wurde im Bereich von Caput und Corpus durch die Zerebrospinalflüssigkeit des lateralen Ventrikels definiert. Sofern der Liquor nicht deutlich zu erkennen war, wurden dorsal in der Fimbria hippokampi eine Reihe grauer Bildpunkte ausgespart und nicht markiert, da hier der laterale Ventrikel angenommen werden musste. Der Schwanz des Hippokampus wurde dorsal durch das Pulvinar thalami begrenzt. Die posteriore Grenze der Hippokampusformation wurde durch den Liquor des lateralen Ventrikels definiert, wobei zu beachten galt, den Plexus choroideus nicht mitzuerfassen. Da der Hippokampus in den medialen Schichten nur undeutlich abzugrenzen war, wurde in Hinblick auf die mediale Grenze ein externer Marker festgelegt. Als letzte mediale Schicht, in welcher der Hippokampus zu markieren war, wurde die Schnittebene definiert, die das Auge des Probanden noch als runde, in sich geschlossene, Struktur erkennen ließ (s. Abb. 2.2 e). Aufgrund der unzureichenden visuellen Sichtbarkeit wurde medial von dieser

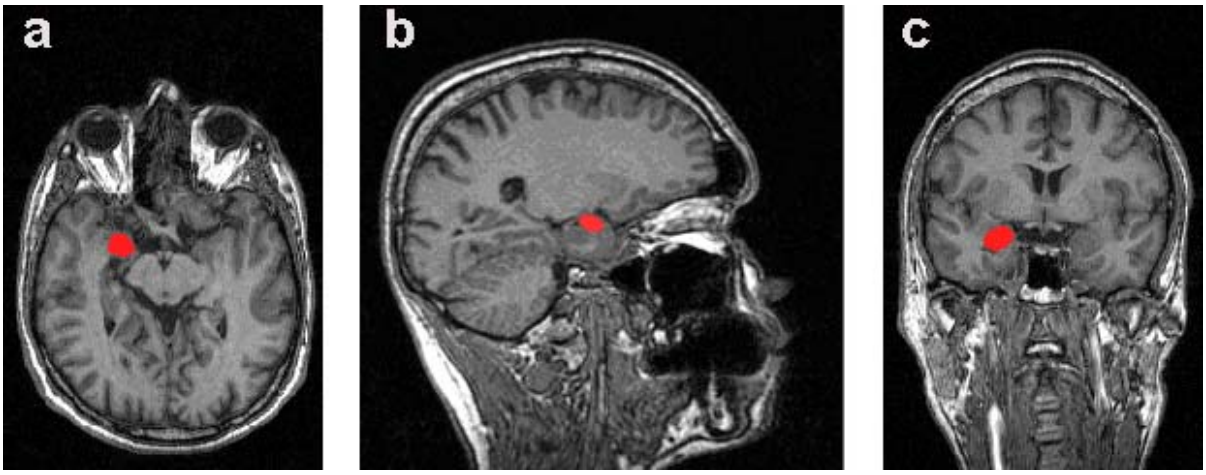
Schnittebene weder Caput noch Cauda hippokampi erfasst (s. Abb. 2.2 f). Auf diese Weise sollte die mediale Grenze die Messung bei Sicherstellung möglichst einheitlicher Messergebnisse gewährleisten.

Das Computerprogramm MRIcro gestattete neben der sagittalen Ansicht auch die koronare sowie die transversale Darstellung der MRT-Aufnahmen inklusive der Abbildung der bereits eingezeichneten ROI. Diese Ebenen wurden während des Messvorganges als Kontrollen hinzugezogen. Die im Sagittalschnitt erstellten Markierungen ließen sich fortlaufend mit den anderen Ebenen vergleichen und bei Bedarf korrigieren. Die transversale Darstellung diente vorwiegend zur Verdeutlichung der anterioren Grenze (s. Abb. 2.1), während sich in der koronaren Ansicht die laterale Grenze sowie die Abgrenzung zum Plexus choroideus deutlich nachvollziehen ließ (s. Abb. 2.1).

2.3.4 Manuelle Segmentierung der Amygdala

Die linke und rechte Amygdala wurde im transversalen Schnittbild identifiziert und markiert. Anschließend erfolgten auch in koronarer und sagittaler Orientierung weitere Markierungen und gegebenenfalls Korrekturen. Bei Bedarf wurden Bildkontrast und -helligkeit für jede Schicht optimiert. Zur Abgrenzung der Amygdala vom Hippokampus diente als Substruktur der Alveus (Substruktur des Ammonshorns), eine dünne signalintense Linie, welche den darunter liegenden anterioren Anteil des Hippokampus abtrennt. Im Zweifel galt weiterhin die Hilfslinie vom Sulcus semianularis zum Unterhorn des Seitenventrikels als amygdalo-hippokampale Begrenzung (s. Abb. 2.4).

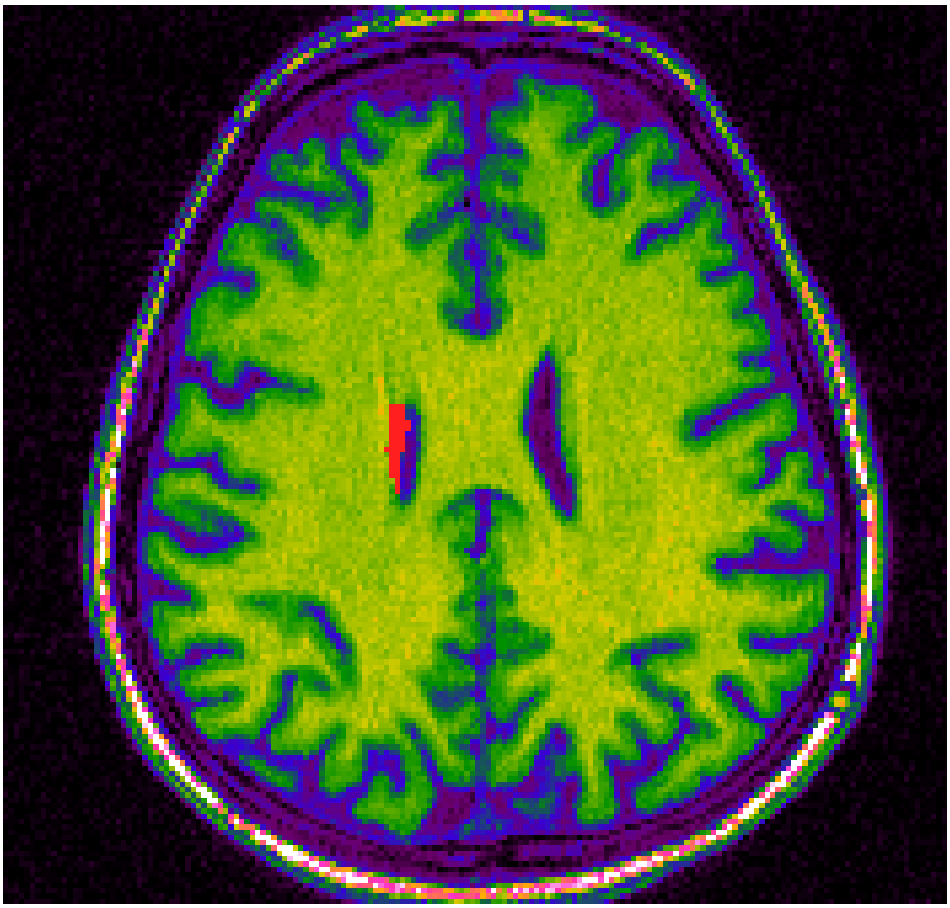
Abb. 2.4: a-c: Darstellung einer ausgemessenen rechten Amygdala in a) transversaler, b) sagittaler und c) koronarer Orientierung



2.3.5 Manuelle Segmentierung des Nucleus caudatus (NC)

Die Messung erfolgte in axialer Projektion in superior-inferiorer Richtung. Gemessen wurden Caput und Corpus ncl. caudati. Die Cauda ncl. caudati wurde nur dann ebenfalls hinzugezogen, wenn eindeutig zu ihr gehörende graue Substanz zu erkennen war. Als erste zu vermessende Schnittebene (Startschicht) wurde diejenige festgelegt, auf welcher angrenzend an den lateralen Ventrikeln zum ersten Mal graue Substanz zum Ncl. caudatus (caput u. corpus) gehörend zu erkennen war (s. Abb. 2.5).

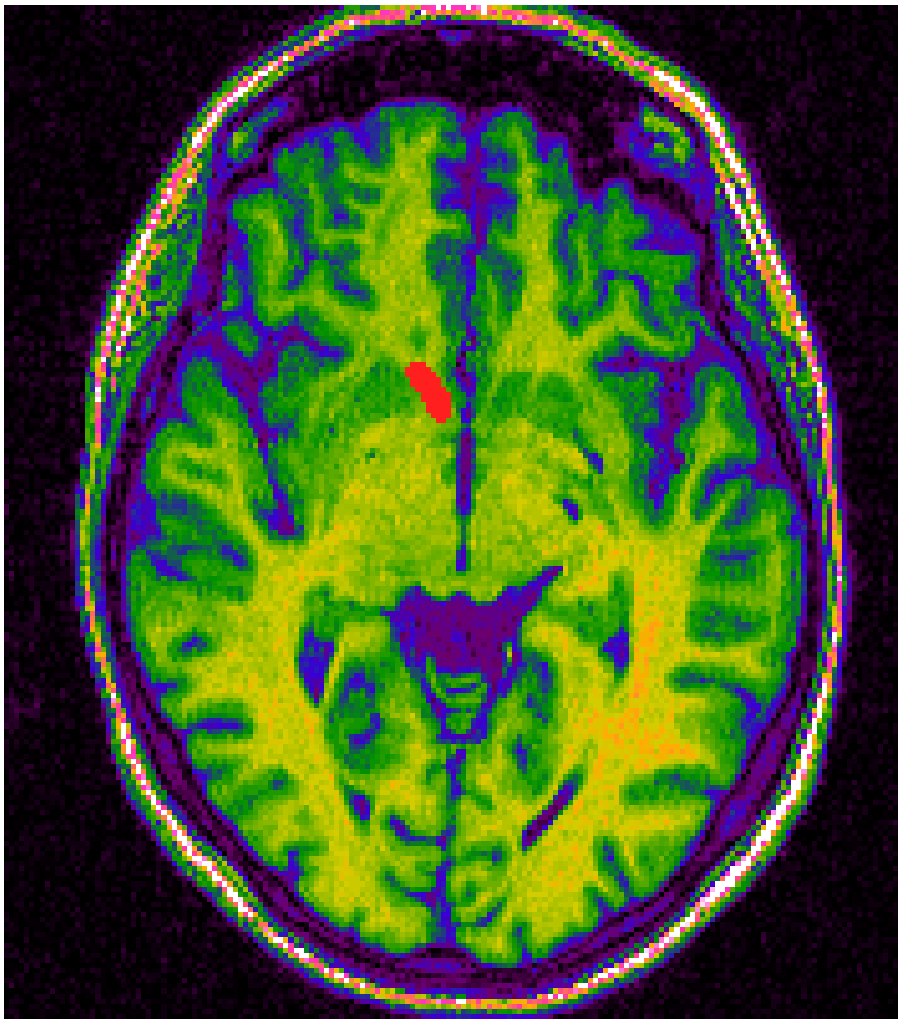
Abb. 2.5: Rostrale Startschicht des Nucleus caudatus



Als mediale Begrenzung dienten stets die Seitenventrikel. Laterale Grenzstruktur zw. Caput ncl. caudati und dem nach lateral-posterior angrenzenden Putamen stellte die Capsula interna, crus anterius dar. Die sich zwischen Ncl. caudatus und Putamen durch die Capsula interna spinnenden Pontes grisei caudatolenticulares wurden genauso wie der Ncl. accumbens von der Messung ausgeschlossen. In Schnittebenen weiter kaudal, unterhalb der Ventrikel, wurden die Voxel der grauen

Hirnsubstanz solange hinzugenommen, bis diese mit dem unbewaffneten Auge nicht mehr von der sich annähernden grauen Substanz des Putamens unterscheidbar waren. Als Endschicht wurde also diejenige Schicht definiert, welche eine Abgrenzung zum Putamen eben noch ermöglichte (s. Abb. 2.6). Entsprechend verschmolzen in der darauf folgenden Schicht beide Strukturen miteinander.

Abb. 2.6: Caudale Endschicht des Nucleus caudatus

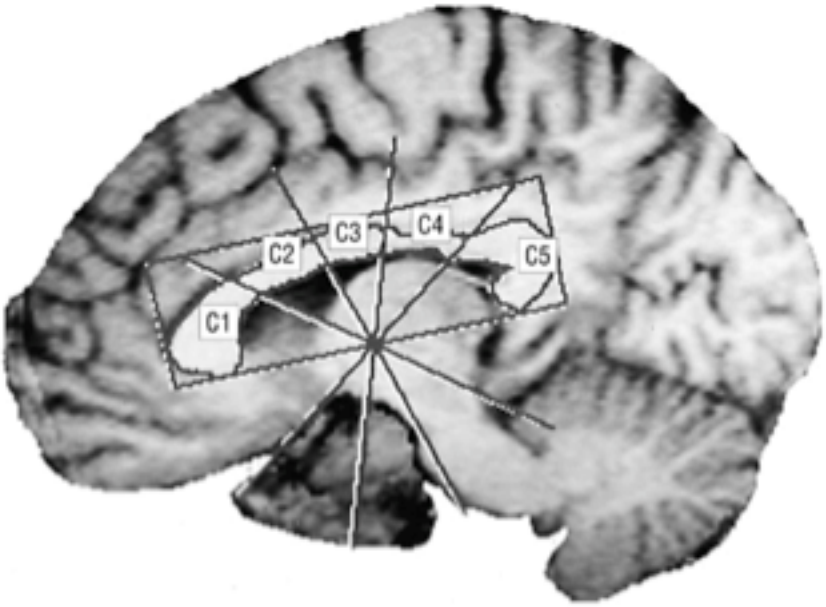


2.3.6 Manuelle Messung der Fläche des Corpus callosum

Um die mittlere sagittale Fläche des Corpus callosum (*midsagittal area of the corpus callosum* (MSACC)) zu bestimmen, wurden die MR-Datensätze jedes Patienten manuell anhand der anterioren (AC) und posterioren (PC) Kommissur ausgerichtet (Hampel et al. 1998). Weiterhin wurden die Datensätze so ausgerichtet, dass die Verbindungslinie zwischen AC und PC vertikal ausgerichtet war (Abb. 2.7). Die Einzeichnung der MSACC erfolgte in der Sagittalansicht der Schnittbilder. Dabei wurde zuerst das größtmögliche Rechteck, dessen Linien gleichzeitig die anteriore,

posteriore, superiore und inferiore Grenze der MSACC berührten, eingezeichnet. Danach wurden manuell die anatomischen Grenzen der Querschnittsfläche eingezeichnet. Zusätzlich wurde die MSACC in fünf Segmente wie folgt eingeteilt: in der exakten Mitte der unteren Linie des eingezeichneten Rechteckes wurde ein Strahlenkreis mit 10 äquidistanten Strahlen im Abstand von 36° platziert. Die vier oberen Strahlen teilten dann die MSACC in fünf Teile, die in rostral-occipitaler Richtung mit den Zahlen von eins bis fünf durchnummeriert wurden (Meisenzahl et

Abb. 2.7: Einteilung des Corpus callosum in seine Subsegmente (Hampel et al. 1998, S. 193)



al. 1999) (s. Abb. 2.7). Die in jedem der fünf Segmente der MSACC vorhandenen Pixel wurden dann automatisch zu der Größe ihrer Fläche addiert. Die Addition der fünf Segmente der MSACC ergab wiederum die Gesamtfläche der MSACC. Dieses Verfahren führten wir ebenfalls jeweils auf der 1mm weiter lateral gelegenen Schicht durch, um Ausreißer zu vermeiden und um Ungenauigkeiten der manuellen Segmentierung der MSACC zu verringern. Die erhaltenen Flächengrößen setzten wir in Relation zur Gesamtgröße des Gehirns.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mittels der Software SPSS für PC (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Dem Vergleich der Psychopathologie und der MR-Volumina (ROI) zwischen den Subgruppen lagen parametrische Tests (zweiseitiger t-test bzw. ANOVA und ANCOVA) zugrunde. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0.05$ festgelegt. Die ein- oder multifaktorielle Varianzanalyse der Kovariaten (ANCOVA bzw. MANCOVA) wurde durchgeführt, um den Einfluss von Alter, Körpergröße, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsniveau auf die ROI-Volumina zu untersuchen. Der Errechnung zusätzlicher Analysen lag ein generalisiertes lineares Modell (GLM) als multivariater Ansatz zugrunde, wobei das ROI-Volumen als abhängige Variable, die diagnostischen Untergruppen (z.B. schizophrene Patienten mit und ohne Substanzmissbrauch) als Faktoren und z. B. das Alter und das Geschlecht als Kovariaten fungierten. Zur Überprüfung signifikanter Korrelationen zwischen den regionalen Hirnvolumina und Patientencharakteristika (Alter, Schwere der Symptomatik) wurden Pearsons Produkt-Moment-Korrelationen bzw. Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten berechnet.

2.4.1 Intrarater-Reliabilität

Für die Untersuchung der Messgenauigkeit wurden die Intrarater- und für den Hippokampus die Interrater-Reliabilität festgestellt. Diese Verfahren dienten der Überprüfung der Reproduzierbarkeit und der Konstanz des Messverfahrens, das anhand der Messprotokolle durchgeführt wurde.

Zur Feststellung der Intrarater-Reliabilität wurden die MRT-Scans doppelt, mit einem zeitlichen Abstand, vom selben Rater ausgewertet. Dem Rater waren dabei weder die Reihenfolge noch die Zugehörigkeit der Bilder zu den entsprechenden Probanden bekannt. Als Maß der Übereinstimmung der Messergebnisse wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC, Streiner 1995) für die verschiedenen Hirnvolumina bzw. -flächen bestimmt.

Bei der Messung des totalen Hippokampusvolumens ergab sich eine Reliabilität bei n=15 von 0,990, für die Interraterreliabilität bei n=15 von 0,933. Bei der Messung des linken Amygdalavolumens ergab sich eine Reliabilität bei n=14 von 0,978, für das rechte Amygdalavolumen von 0,980. Bei der Messung des linken Caudatusvolumens ergab sich eine Reliabilität bei n=10 von 0,871, für das rechte Caudatusvolumen von

0,878. Für die totale CC-Fläche ergab sich eine Reliabilität bei n= 9 von 0,992. Bei den Messungen der Segmentflächen ergaben sich folgende Reliabilitäten: CC1 = 0,893, CC2 = 0,948, CC3 = 0,884, CC4 = 0,892, CC5 = 0,944.

3. Ergebnisse

3.1. Demographie

Im Vergleich der demographischen Variablen der gesunden Kontrollen (HC) vs. allen schizophren ersterkrankten Patienten (SZ) fand sich ein signifikanter Altersunterschied. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte ein signifikant höheres Lebensalter bei Akquisition der MRT (*df*=1,45, *F*=7.02, *p*=0.01). Die Bildungsdauer in Jahren bzgl. Schulzeit mit späterer Ausbildung/Hochschulstudium (*df*=1,45, *F*=16.97, *p*<0.0005) und die schulische Ausbildungsdauer in Jahren (*df*=1,45, *F*=11.37, *p*=0.001) war bei den schizophrenen Patienten hochsignifikant geringer. Die Geschlechterverteilung der beiden Vergleichsgruppen wies ebenfalls signifikante Unterschiede mit einem geringeren Anteil weiblicher schizophren Ersterkrankter (*df*=1, Chi^2=4.62, *p*=0.032) auf. Bezüglich der Händigkeit zeigten die Gruppen keine Unterschiede (*df*=1, Chi^2=0.47, *p*=0.50) (vgl. Tab. 3.1).

Im 3-Gruppenvergleich schizophren Ersterkrankter mit (SZ^{+THC}) vs. jenen ohne (SZ^{-THC}) Cannabiskonsum ergaben sich signifikante Unterschiede für die Gruppen SZ^{+THC}, SZ^{-THC} und HC in Bezug auf das Alter in Jahren bei Durchführung der MRT (*df*=2,74, *F*=5.44, *p*=0.006), die Bildungsdauer in Jahren bzgl. Schulzeit mit späterer Ausbildung/Hochschulstudium (*df*=2,74, *F*=11.31, *p*<0.0005) und für die schulische Ausbildungsdauer in Jahren (*df*=2,74, *F*=6.45, *p*=0.003). Im 2-Gruppenvergleich von SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} bestätigte sich ein signifikant jüngeres Alter bei Durchführung des MRT in Jahren für die Gruppe SZ^{+THC} im Vergleich zu SZ^{-THC} (*df*=1,45, *F*=6.13, *p*=0.017). Gleiches gilt für die Bildungsdauer in Jahren mit späterer Ausbildung/Hochschulstudium, wobei SZ^{+THC} eine signifikant kürzere Ausbildungsdauer aufwiesen (*df*=1,45, *F*=4.79, *p*=0.034). Für die schulische Ausbildungsdauer in Jahren bestätigte sich diese Signifikanz im 2-Gruppenvergleich nicht (vgl. Tab. 3.2).

Des weiteren fand sich im 3-Gruppenvergleich SZ^{+THC}, SZ und HC eine geschlechtsspezifische Signifikanz (df=2, Chi^2=6.51, p=0.039), wobei sich in der Gruppe SZ^{+THC} mehr männliche Probanden befanden. Im 2-Gruppenvergleich von SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} bestätigte sich diese jedoch nicht. Die Untersuchung der Händigkeit ergab im 3-Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Im Vergleich der Gruppen SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} zeigten sich in Hinblick auf die Dauer der Psychose vor

Studieneinschluss in Wochen, die Dauer des schizophrenen Prodroms in Wochen, die Positiv-, Negativ-, allgemeinen und Gesamtscores bei Studieneinschluss der PANSS keine signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für CGI, GAF, MMST und CPZ-Äquivalente in Tages- und kumulativer Dosis (vgl. Tab. 3.2).

Hinsichtlich des Vergleichs schizophren Ersterkrankter mit familiärer Vorbelastung (SZ^{+FAM}) mit schizophren Ersterkrankten ohne familiäre Vorbelastung (SZ^{-FAM}) fand sich im 3-Gruppenvergleich für die Gruppen SZ^{+FAM}, SZ^{-FAM} und HC ein signifikant höheres Alter der HC in Jahren bei Durchführung der MRT (df=2,74, F=3.47, p=0.036), welche sich im 2-Gruppenvergleich von SZ^{+FAM} und SZ^{-FAM} nicht bestätigte. Sowohl für die Bildungsdauer in Jahren mit späterer Ausbildung/Hochschulstudium (df=2,74, F=11.58, p<0.0005) als auch für die schulische Ausbildungsdauer in Jahren ohne spätere Ausbildung (df=2,74, F=9.22, p<0.0005) fand sich im 3-Gruppenvergleich jeweils ein signifikanter Unterschied, der sich auch im 2-Gruppenvergleich sowohl für die Bildungsdauer in Jahren mit späterer Ausbildung/Hochschulstudium (df=1,45, F=5.24, p=0.027) als auch für die schulische Ausbildungsdauer in Jahren (df=1,45, F=6.46, p=0.015) bestätigte. Die Gruppe SZ^{-FAM} wies jeweils eine signifikant kürzere Ausbildungsdauer auf (vgl. Tab. 3.3).
Für den Faktor Geschlecht fand sich im 3-Gruppenvergleich SZ^{+FAM}, SZ^{-FAM} und HC ein Trend (df=2, Chi^2=5.21, p=0.074), wobei sich in der Gruppe SZ^{-FAM} tendenziell weniger weibliche Probanden befanden. Im 2-Gruppenvergleich SZ^{+FAM} und SZ^{-FAM} bestätigte sich dies jedoch nicht. Für die Händigkeit zeigte sich im 3-Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied (vgl. Tab. 3.3).

3.2 Klinische Parameter

Im Bereich der Psychopathologie fand sich im 2-Gruppenvergleich SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM} des Scores allgemeine Psychopathologie der PANSS bei Studieneinschluss ein signifikant höherer Score für die Gruppe SZ^{+FAM} (df=1,45, F=4.32, p=0.043). Im Hinblick auf den Positiv-, Negativ-, und Gesamtscore der PANSS bei Studieneinschluss sowie die Dauer der unbehandelten Psychose vor Studieneinschluss in Wochen, die Dauer des schizophrenen Prodroms in Wochen, CGI, GAF, MMST und CPZ-Äquivalente in Tages- und kumulativer Dosis fanden sich weder signifikante Unterschiede noch Trends (vgl. Tab. 3.3).
Der 4-Gruppenvergleich aller Subgruppen schizophren Ersterkrankter erbrachte einen signifikanten Unterschied der Bildungsdauer in Jahren bzgl. der Schulzeit mit

späterer Ausbildung/Hochschulstudium (*df*=3,43, *F*=3.41, *p*=0.026), wobei die Gruppe $SZ^{+FAM+THC}$ die im Mittel kürzeste Bildungsdauer aufwies. Für die Länge der rein schulischen Ausbildung ohne Berufsausbildung in Jahren ergab sich lediglich ein Trend für diese Gruppe (vgl. Tab. 3.4).

Keine signifikanten Unterschiede oder statistischen Trends zeigten sich für das Alter bei Durchführung der MRT, der Dauer der Psychose vor Studieneinschluss in Wochen, der Dauer des schizophrenen Prodroms in Wochen, des Positiv-, Negativ-, allgemeinen und Gesamtscores bei Studieneinschluss der PANSS. Auch CGI, GAF, MMST und CPZ-Äquivalente in Tages- und kumulativer Dosis sowie Geschlecht und Händigkeit waren in den Gruppen nicht unterschiedlich (vgl. Tab. 3.4).

3.3 Absolutes Volumen der grauen Substanz

In der Varianzanalyse (ANOVA) des absoluten Volumens der grauen Substanz der Gruppen HC vs. SZ ergab sich kein signifikanter Unterschied (vgl. Tab. 3.5).

Im 3-Gruppenvergleich von SZ^{+THC}, SZ^{-THC} und HC zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Volumen der grauen Substanz (vgl. Tab. 3.6).

Im 3-Gruppenvergleich von SZ^{+FAM}, SZ^{-FAM} und HC zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Volumen der grauen Substanz (vgl. Tab. 3.7).

Der 5-Gruppenvergleich aller Subgruppen schizophren ersterkrankter Patienten und gesunder Kontrollen bzgl. des absoluten Volumens der grauen Substanz ergab keinen signifikanten Unterschied (vgl. Tab. 3.8).

Vergleicht man die Gruppe $SZ^{+THC+FAM}$ mit der Gruppe $SZ^{-THC-FAM}$, zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Volumen der grauen Substanz (vgl. Tab. 3.8).

3.4 Absolutes Volumen der weißen Substanz

Für das absolute Volumen der weißen Substanz HC vs. SZ ergab sich kein signifikanter Unterschied (vgl. Tab. 3.5).

Im 3-Gruppenvergleich von SZ^{+THC}, SZ^{-THC} und HC zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Volumen der weißen Substanz (vgl. Tab. 3.6).

Im 3-Gruppenvergleich von SZ^{+FAM}, SZ^{-FAM} und HC zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Volumen der weißen Substanz (vgl. Tab. 3.7).

Bei dem absoluten Volumen der weißen Substanz zeigte sich im 5-Gruppenvergleich aller Subgruppen schizophren ersterkrankter Patienten und gesunder Kontrollen lediglich ein Trend zur Volumenänderung (*df*=4,72, *F*=2.17, *p*=0.081) (vgl. Tab. 3.8).

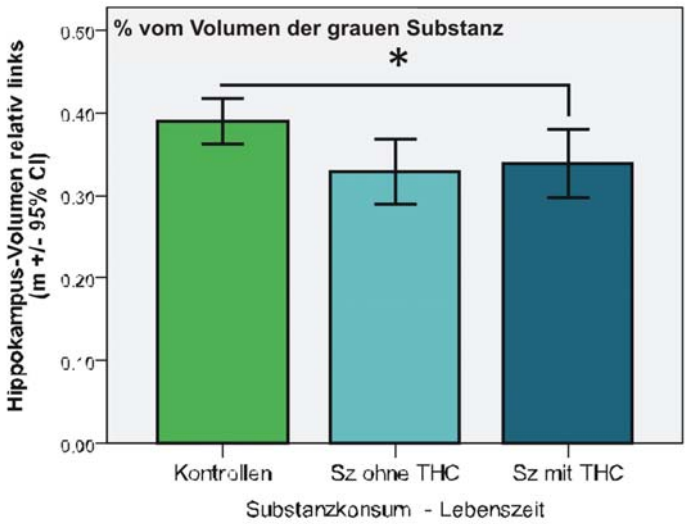
Vergleicht man die Gruppe $SZ^{+THC+FAM}$ mit der Gruppe der schizophren Ersterkrankten, welche keinen oder nur einen dieser Risikofaktoren aufweisen, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Volumen der weißen Substanz (vgl. Tab. 3.8).

3.5 Hippokampus

Im 2-Gruppenvergleich von HC vs. SZ ergab sich für das linke relative Hippokampusvolumen in Prozent des absoluten Volumens der grauen Substanz eine signifikante Volumenreduktion von -14,2 % (*df*=2,66, *F*=7.4, *p*=0.008). Für das rechte relative Hippokampusvolumen zeigte sich eine Volumenminderung, diese war jedoch nicht signifikant (vgl. Tab. 3.5).

Im 3-Gruppenvergleich von SZ^{+THC}, SZ^{-THC} und HC zeigte sich bezüglich des Volumens des linken Hippokampus eine signifikante Volumenreduktion (*df*=2,66, *F*=3.7, *p*=0.029). Auch in der Subgruppenanalyse blieb die Signifikanz der Volumenreduktion um 13,2 % im Vergleich SZ^{+THC} vs. HC erhalten (*p*=0.035), allerdings zeigte sich das linke Hippokampusvolumen im Vergleich der Subgruppen SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} nicht signifikant verändert (s. Abbildung 3.1). Für das rechte Hippokampusvolumen ergab sich bereits im 3-Gruppenvergleich keine Signifikanz (vgl. Tab. 3.6).

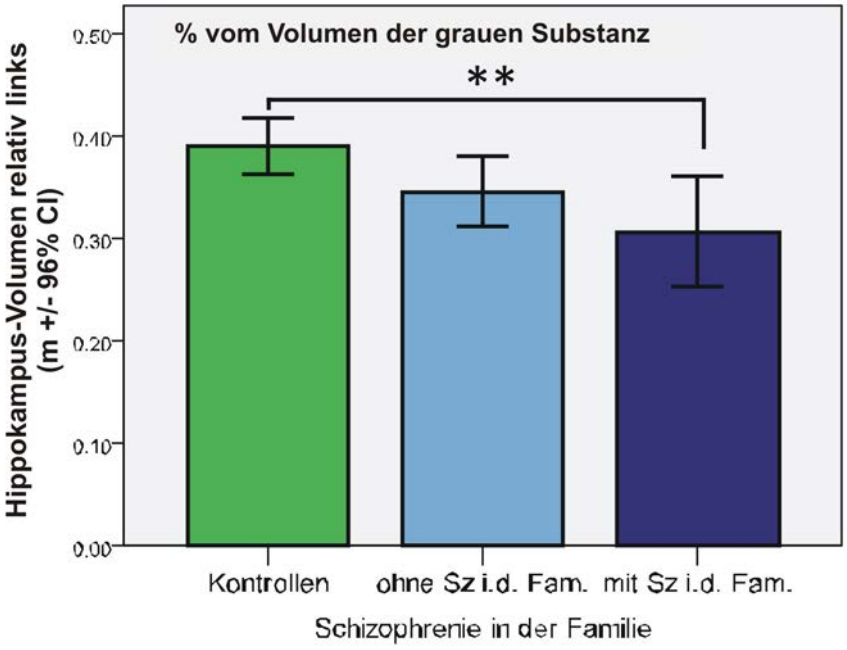
Abbildung 3.1: Hippokampusvolumen links SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC}



*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, * p < 0.05*

Im 3-Gruppenvergleich (SZ^{+FAM}, SZ^{-FAM}, HC) zeigte sich bezüglich des Volumens des linken Hippokampus eine signifikante Volumenreduktion (*df*=2,66, *F*=4.7, *p*=0.012). Auch in der Subgruppenanalyse blieb die Signifikanz im Vergleich SZ^{+FAM} vs. HC erhalten (*p*=0.003) (s. Abbildung 3.2), allerdings zeigte sich das linke Hippokampusvolumen im Vergleich der Subgruppen SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM} nicht signifikant verändert. Für das rechte Hippokampusvolumen ergab sich bereits im 3-Gruppenvergleich keine Signifikanz (vgl. Tab. 3.7).

Abbildung 3.2: Hippokampusvolumen links SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM}



*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, ** p < 0.01*

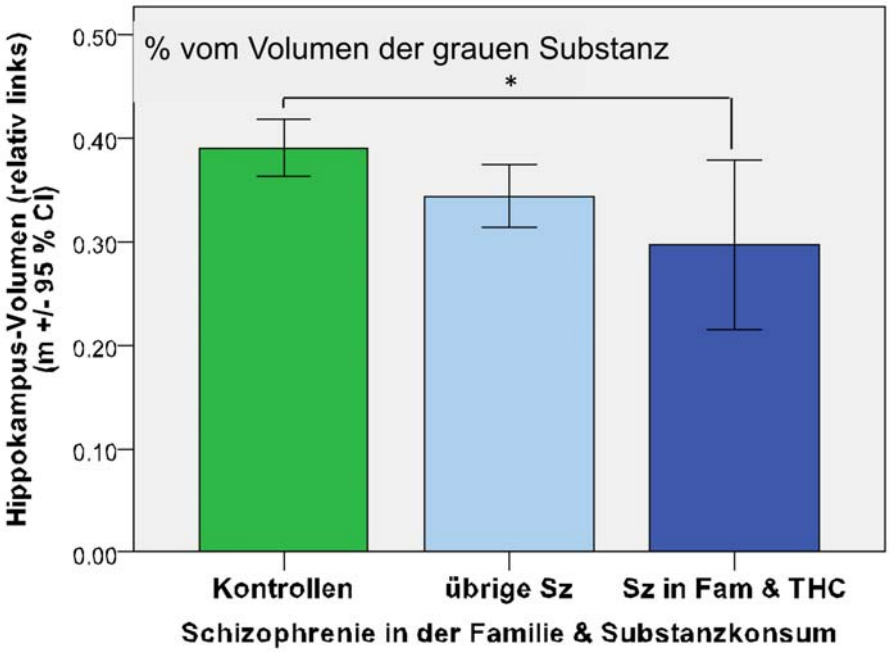
Für das linke relative Hippokampusvolumen ergab sich im 5-Gruppenvergleich aller Subgruppen schizophren ersterkrankter Patienten und gesunder Kontrollen eine Signifikanz für eine Volumenveränderung (*df*=4,64, *F*=2.68, *p*=0.04). Diese Signifikanz bestätigte sich allerdings nicht in den Subgruppenanalysen $SZ^{-FAM+THC}$ vs. $SZ^{+FAM+THC}$ und $SZ^{-FAM-THC}$ vs. $SZ^{+FAM+THC}$ (vgl. Tab. 3.8).

Für das rechte Hippokampusvolumen zeigte sich bereits im 5-Gruppenvergleich weder ein Trend noch eine Signifikanz (vgl. Tab. 3.8).

Vergleicht man die Gruppe $SZ^{+THC+FAM}$ mit der Gruppe der schizophren Ersterkrankten, welche keinen oder nur einen dieser Risikofaktoren aufweisen, zeigt sich kein signifikanter Unterschied im relativen Volumen des linken und rechten Hippokampus. Im 3-Gruppenvergleich unter Einbezug der Gruppe HC findet sich in

Bezug auf den linken Hippokampus hingegen ein signifikanter Unterschied im Sinne eines kleineren linken Hippokampusvolumens bei der Extremgruppe der Patienten mit beiden Risikofaktoren (*df*=2,64, *F*=3.8, *p*=0.028) (vgl. Tab. 3.12). Diese Signifikanz hielt sich beim Vergleich der Extremgruppe mit beiden Risikofaktoren vs. gesunden Kontrollen (*p*=0.039) mit einer mittleren Volumenreduktion des linken Hippokampus um 24 % (vgl. Abb. 3.3). Für den rechten Hippokampus ergaben sich keine signifikanten Auffälligkeiten (vgl. Tab. 3.12).

Abbildung 3.3 Hippokampusvolumen links $SZ^{+FAM+THC}$ vs. übrige SZ



*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, *: p < 0.05*

3.6. Amygdala

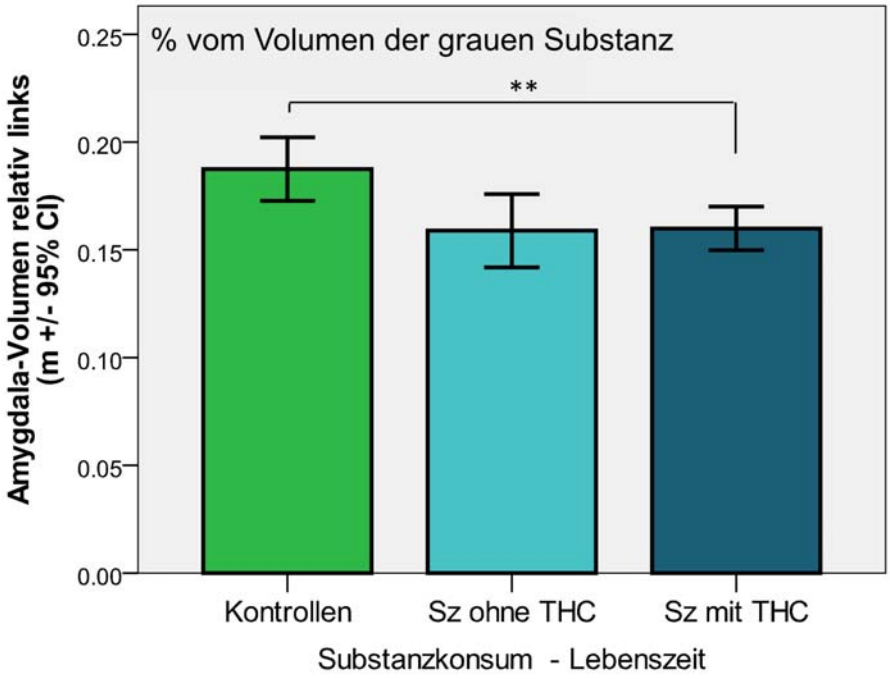
Im 2-Gruppenvergleich von HC vs. SZ ergab sich für das linke relative Amygdalavolumen in Prozent des absoluten Volumens der grauen Substanz eine hochsignifikante Volumenreduktion von -14,9 % (*df*=2,64, *F*=12.7, *p*=0.001). Auch für das rechte relative Amygdalavolumen ergab sich eine signifikante Volumenminderung von -9,1 % (*df*=2,64, *F*=4.1, *p*=0.048) (vgl. Tab. 3.5).

Im 3-Gruppenvergleich (SZ^{+THC}, SZ^{-THC}, HC) zeigte sich bezüglich des Volumens der linken Amygdala eine signifikante Volumenreduktion (*df*=2,64, *F*=6.3, *p*=0.003). Auch in der Subgruppenanalyse blieb die Signifikanz mit einer Volumenreduktion von 14,7 % im Vergleich SZ^{+THC} vs. HC erhalten (*p*=0.003) (s. Abbildung 3.4), allerdings zeigte sich das linke Amygdalavolumen im Vergleich der Subgruppen SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC}

nicht signifikant verändert. Für das rechte Amygdalavolumen ergab sich bereits im 3-Gruppenvergleich keine Signifikanz (vgl. Tab. 3.6).

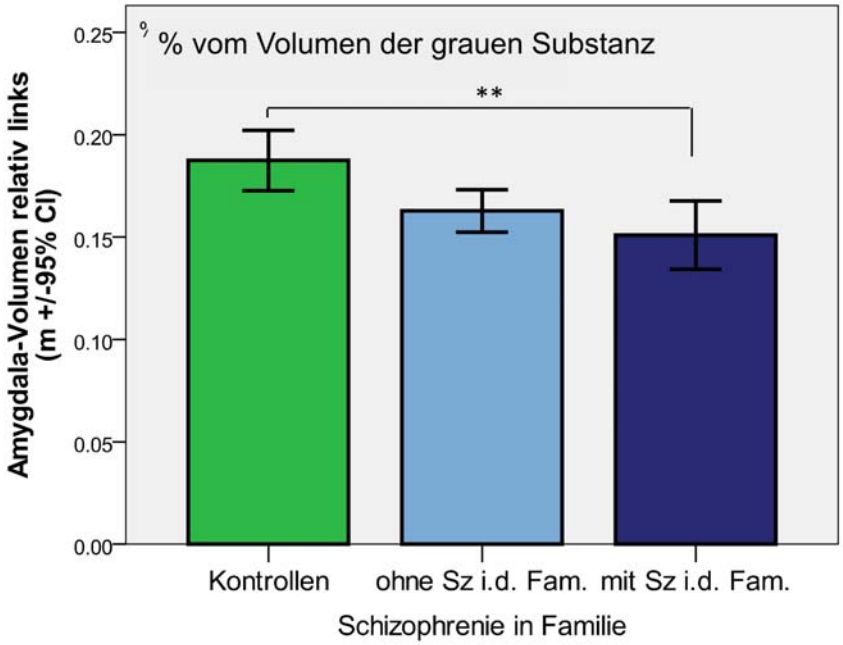
Im 3-Gruppenvergleich (SZ^{+FAM}, SZ^{-FAM}, HC) zeigte sich bezüglich des Volumens der linken Amygdala eine signifikante Volumenreduktion (*df*=2,64, *F*=6.9, *p*=0.002). Auch in der Subgruppenanalyse blieb die Signifikanz im Vergleich SZ^{+FAM} vs. HC mit einer Reduktion um 19,4 % (*p*=0.006) (s. Abbildung 3.5) erhalten, allerdings zeigte sich das linke Amygdalavolumen im Vergleich der Subgruppen SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM} nicht signifikant verändert. Für das rechte Amygdalavolumen ergab sich im 3-Gruppenvergleich lediglich ein Trend (vgl. Tab. 3.7).

Abbildung 3.4: Amygdalavolumen links SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC}



*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, ** p < 0.01*

Abbildung 3.5: Amygdalavolumen links SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM}

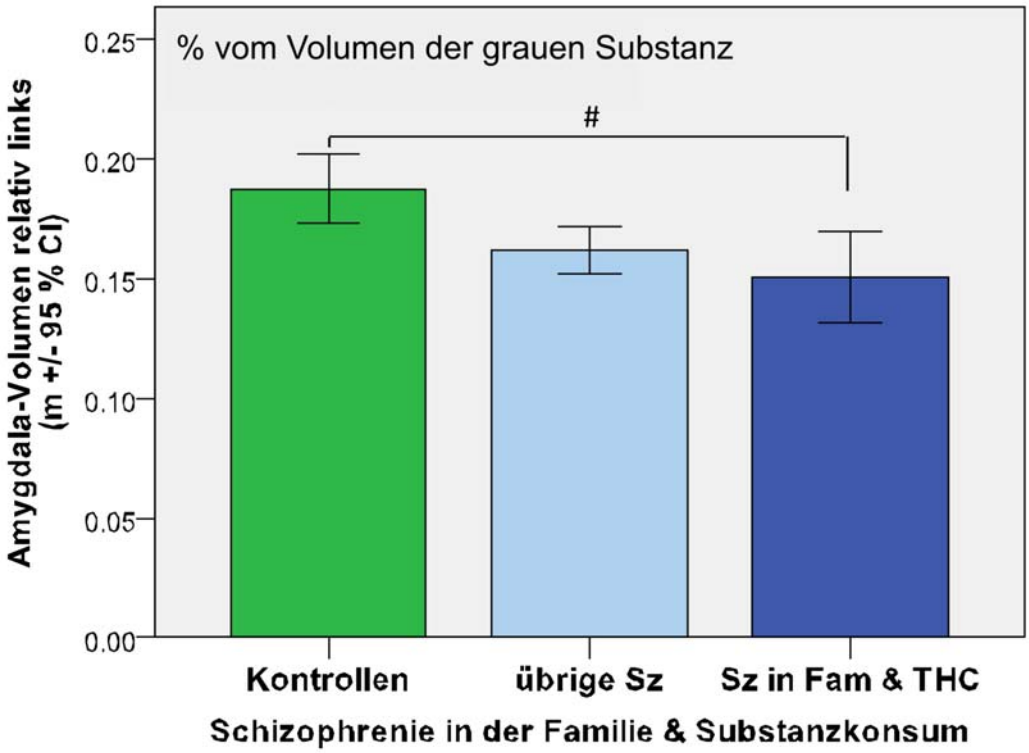


*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, ** p < 0.01*

Für das linke relative Amygdalavolumen ergab sich im 5-Gruppenvergleich aller Subgruppen schizophren ersterkrankter Patienten und gesunder Kontrollen eine Signifikanz für eine Volumenänderung (*df*=4,62, *F*=3.36, *p*=0.015). Diese bestätigte sich allerdings nicht in den Subgruppenanalysen $SZ^{-FAM+THC}$ vs. $SZ^{+FAM+THC}$ und $SZ^{-FAM-THC}$ vs. $SZ^{+FAM+THC}$. Für das rechte Amygdalavolumen zeigte sich im 5-Gruppenvergleich weder ein Trend noch eine Signifikanz (vgl. Tab. 3.8).

Vergleicht man die Gruppe $SZ^{+THC+FAM}$ mit der Gruppe der schizophren Ersterkrankten, welche keinen oder nur einen dieser Risikofaktoren aufweisen, zeigt sich kein signifikanter Unterschied im relativen Volumen der linken und rechten Amygdala. Im 3-Gruppenvergleich unter Einbezug der gesunden Kontrollgruppe findet sich in Bezug auf die linke Amygdala hingegen ein signifikanter Unterschied im Sinne eines kleineren linken Amygdalavolumens um 19,7 % bei der Extremgruppe der Patienten mit beiden Risikofaktoren (*p*=0.004). Im Vergleich der Extremgruppe mit beiden Risikofaktoren vs. gesunden Kontrollen ergab sich für diese Volumenminderung in der linken Amygdala lediglich ein Trend (vgl. Abb. 3.6, Tab. 3.12). Für die rechte Amygdala ergaben sich keine signifikanten Auffälligkeiten (vgl. Tab. 3.12).

Abbildung 3.6 Amygdalavolumen links $SZ^{+FAM+THC}$ vs. übrige SZ



m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, #: p < 0.10

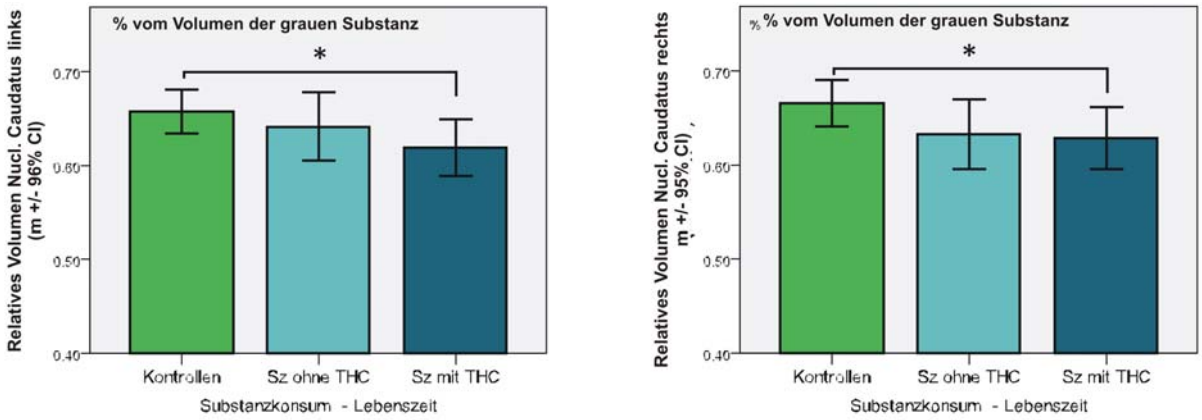
3.7 Nucleus caudatus

Die ANOVA des linken Nucleus caudatus im Vergleich von HC vs. SZ zeigte eine Volumenreduktion von 4,5 %, die jedoch lediglich als Trend zu werten ist (*df*=2,65, *F*=3.4, *p*=0.072) (vgl. Tab. 3.5). Unter Berücksichtigung der Kovariate „Alter“ zeigte sich in der ANCOVA für die Reduktion des relativen Volumens des linken Nucleus caudatus eine Signifikanz (*df*=1,65, *F*=5.7, *p*=0.019) (vgl. Tab. 3.9). Für den rechten Nucleus caudatus fand sich bereits in der ANOVA eine signifikante Volumenminderung von 5,4 % (*df*=2,65, *F*=4.3, *p*=0.042) (vgl. Tab. 3.5), in der ANCOVA unter Berücksichtigung der Kovariate „Alter“ verbesserte sich das Signifikanzniveau noch (*df*=1,65, *F*=6.4, *p*=0.014) (vgl. Tab. 3.9).

Für das Volumen des linken Nucleus caudatus ergab sich in der ANOVA im 3-Gruppenvergleich von SZ^{+THC}, SZ^{-THC} und HC keine Signifikanz. Gleiches galt für das Volumen des rechten Nucleus caudatus im 3-Gruppenvergleich (vgl. Tab. 3.6). In der ANCOVA mit Berücksichtigung der Kovariate „Alter“ ergab sich im 3-Gruppenvergleich für den Faktor „THC“ allerdings sowohl für den linken (*df*=2,64,

F=4.0, *p*=0.024) als auch den rechten (*df*=2,64, *F*=3.3, *p*=0.044) Nucleus caudatus eine signifikante Volumenreduktion (vgl. Tab. 3.10). In der Subgruppenanalyse blieb die Volumenreduktion des linken Nucleus caudatus von 5,9% im Vergleich SZ^{+THC} vs. HC signifikant erhalten (*p*=0.015). Auch der rechte Nucleus caudatus zeigte sich in der Subgruppenanalyse SZ^{+THC} vs. HC signifikant um 5,7% im relativen Volumen reduziert (*p*=0.025) (s. Abbildung 3.7, Tab. 3.10). Allerdings zeigte sich das relative Volumen des Nucleus caudatus im Vergleich der Subgruppen SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} bilateral nicht verändert.

Abbildung 3.7: Volumen des Nucleus caudatus bei SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC}



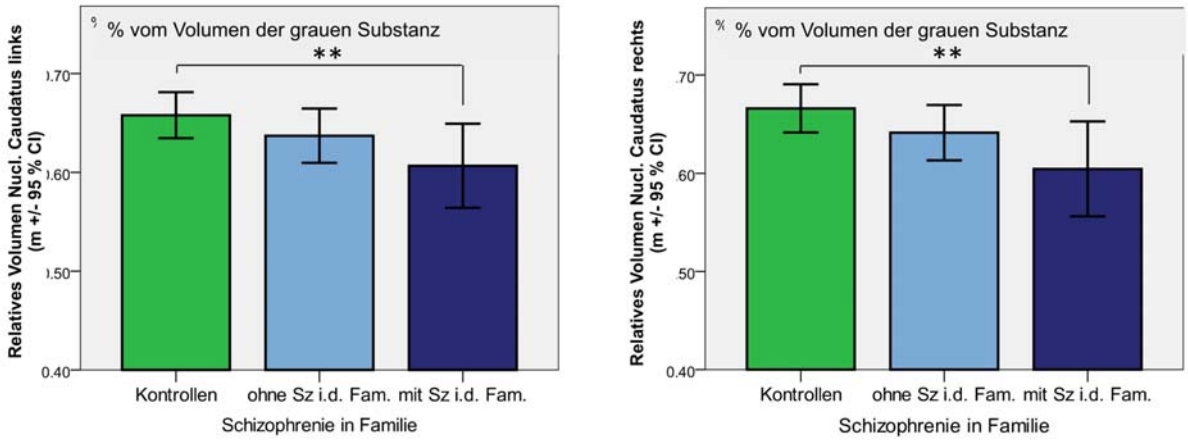
*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, * p < 0.05*

Für das Volumen des linken Nucleus caudatus zeigte sich in der ANOVA im 3-Gruppenvergleich von SZ^{+FAM}, SZ^{-FAM} und HC keine Signifikanz (vgl. Tab. 3.7). Mittels ANCOVA mit der Kovariate „Alter“ zeigte sich für das Volumen des linken Nucleus caudatus im 3-Gruppenvergleich von SZ^{+FAM}, SZ^{-FAM} und HC allerdings eine Signifikanz (*df*=2,64, *F*=4.0, *p*=0.023). In der Subgruppenanalyse blieb die Reduktion um 7,8 % im Vergleich SZ^{+FAM} vs. HC hochsignifikant (*p*=0.005). Das Volumen des linken Nucleus caudatus war im Vergleich der Subgruppen SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM} nicht signifikant verändert (vgl. Tab. 3.11).

Für das Volumen des rechten Nucleus caudatus hingegen fand sich im 3-Gruppenvergleich mittels ANOVA eine Signifikanz (*df*=2,65, *F*=3.4, *p*=0.04) (vgl. Tab. 3.7). In der ANCOVA unter Berücksichtigung der Kovariate „Alter“ änderte sich das Signifikanzniveau (*df*=2,64, *F*=4.6, *p*=0.013). Auch in der Subgruppenanalyse blieb die Signifikanz mit einer Reduktion um 9,3 % im Vergleich SZ^{+FAM} vs. HC hochsignifikant erhalten (*p*=0.004), allerdings zeigte sich das Volumen des rechten

Nucleus caudatus im Vergleich der Subgruppen SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM} nicht signifikant verändert (vgl. Tab. 3.11) (s. Abbildung 3.8).

Abbildung 3.8: Volumen des Nucleus caudatus bei SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM}



*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, ** p < 0.01*

Im 5-Gruppenvergleich aller Subgruppen schizophren ersterkrankter Patienten und gesunder Kontrollen wies das linke relative Volumen des Nucleus caudatus eine signifikante Änderung auf (*df*=4,63, *F*=2.65, *p*=0.041). Diese Signifikanz bestätigte sich sowohl in der Subgruppenanalyse von $SZ^{-FAM+THC}$ mit einer prozentualen Reduktion um 10,9 % für die Gruppe $SZ^{+FAM+THC}$ (*p*=0.041) als auch für eine Volumenreduktion von 9,8 % der Subgruppe $SZ^{+FAM+THC}$ im Vergleich mit $SZ^{-FAM-THC}$ (*p*=0.048) (vgl. Tab. 3.8).

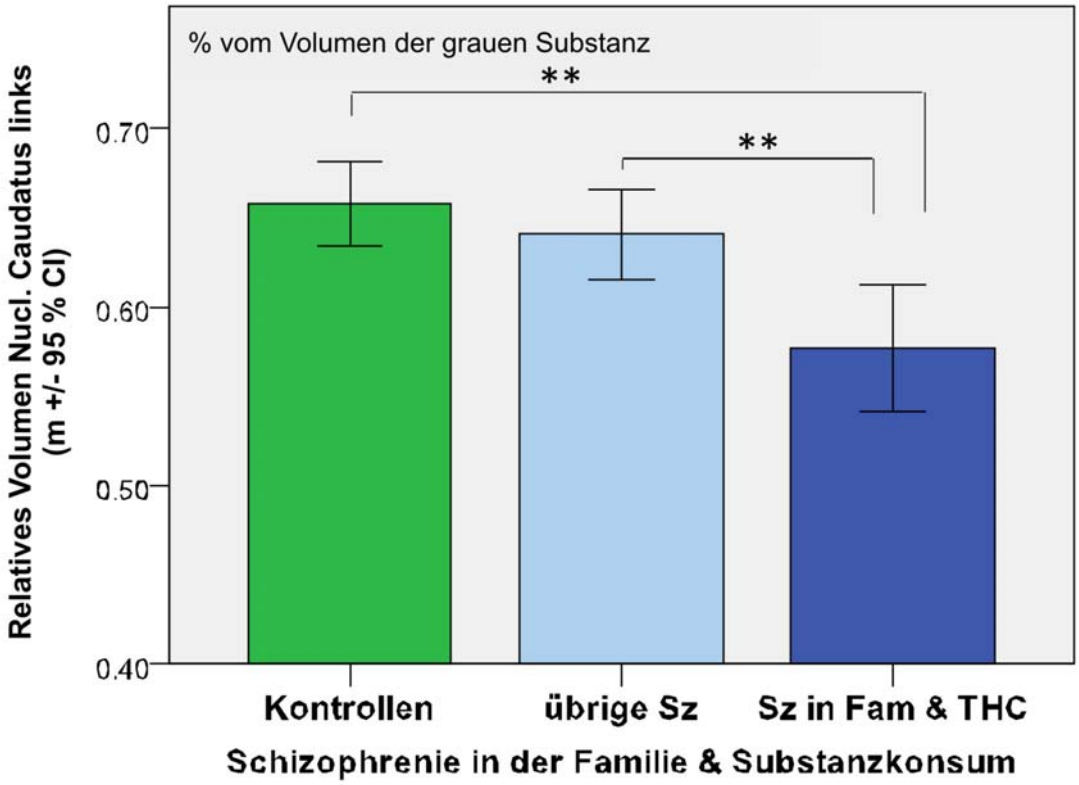
Das rechte relative Volumen des Nucleus caudatus wies im 5-Gruppenvergleich eine signifikante Änderung auf (*df*=4,63, *F*=3.43, *p*=0.013). Diese Signifikanz bestätigte sich lediglich in der Subgruppenanalyse mit einer Volumenreduktion von 14,2 % in der Gruppe $SZ^{+FAM+THC}$ vs. $SZ^{-FAM+THC}$ (*p*=0.014), nicht jedoch für die Subgruppenanalyse $SZ^{-FAM-THC}$ vs. $SZ^{+FAM+THC}$ (vgl. Tab. 3.8).

Im Vergleich der Gruppe $SZ^{+THC+FAM}$ mit der Gruppe der schizophren Ersterkrankten, welche keinen oder nur einen dieser Risikofaktoren aufweisen, zeigte sich linksseitig eine signifikante Volumenreduktion um 9,9 % (*p*=0.002), rechtsseitig eine Volumenreduktion um 10,9 % (*p*=0.002) im Nucleus caudatus (vgl. Tab. 3.12).

Im 3-Gruppenvergleich unter Einbezug der gesunden Kontrollgruppe fand sich in Bezug auf den linken Nucleus caudatus hingegen ein signifikanter Unterschied im

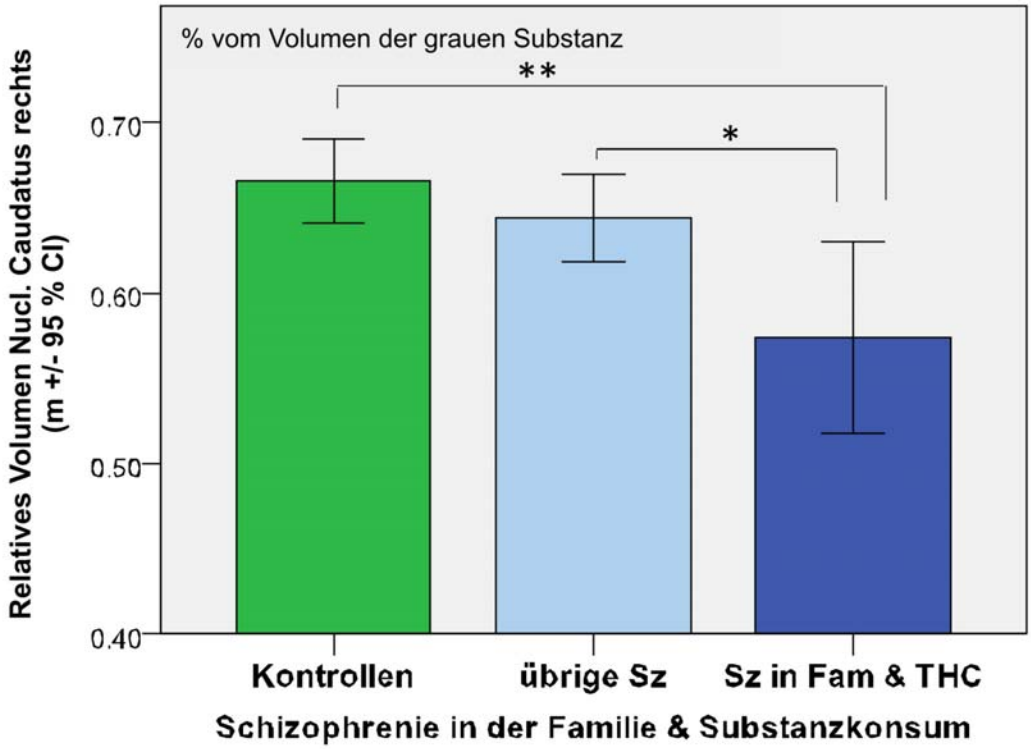
Sinne eines kleineren Volumens des linken Nucleus caudatus bei der Extremgruppe der Patienten mit beiden Risikofaktoren (*p*=<0.0005). Diese Signifikanz blieb beim Vergleich der Extremgruppe $SZ^{+THC+FAM}$ vs. HC (*p*=<0.0005) mit einer mittleren Volumenreduktion des linken Nucleus caudatus um 12,3 % erhalten. In diesem Vergleich fand sich gleichfalls eine signifikante Reduktion des rechten Volumens des Nucleus caudatus dieser Patientengruppe (*p*=<0.0005). Diese Signifikanz blieb auch im Vergleich mit den gesunden Kontrollen (*p*=0.001) bei einer mittleren Volumenreduktion des rechten Nucleus caudatus um 13,8 % bestehen (vgl. Abb. 3.9 und 3.10).

Abbildung 3.9 Volumen des linken Nucleus caudatus bei $SZ^{+FAM+THC}$



*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, **: p < 0.01*

Abbildung 3.10 Volumen des rechten Nucleus caudatus bei $SZ^{+FAM+THC}$



*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, *: p < 0.05, **: p < 0.01*

3.8 Corpus callosum

Für das Corpus callosum zeigte sich im Vergleich von HC vs. SZ zwar eine Reduktion der mittleren sagittalen Gesamtfläche von -1,6 %, diese war jedoch nicht signifikant. Für die Flächenanteile der Segmente CC1 bis CC5 an der relativen Gesamtfläche des Corpus callosum fanden sich keine signifikanten Zu- oder Abnahmen in der ANOVA (vgl. Tab. 3.5). In der ANCOVA fand sich jedoch unter Berücksichtigung der Kovariate „Bildungsdauer“ für den relativen Flächenanteil des Segmentes CC1 eine um 4,8% signifikant größere Fläche bei den SZ im Vergleich zu den HC (*df*=1,59, *F*=4.3, *p*=0.042) (vgl. Tab. 3.9).

Für die relative mittlere sagittale Gesamtfläche des Corpus callosum in Prozent (%) zeigte sich im 3-Gruppenvergleich (SZ^{+THC}, SZ^{-THC}, HC) keine signifikante Auffälligkeit (vgl. Tab. 3.6).

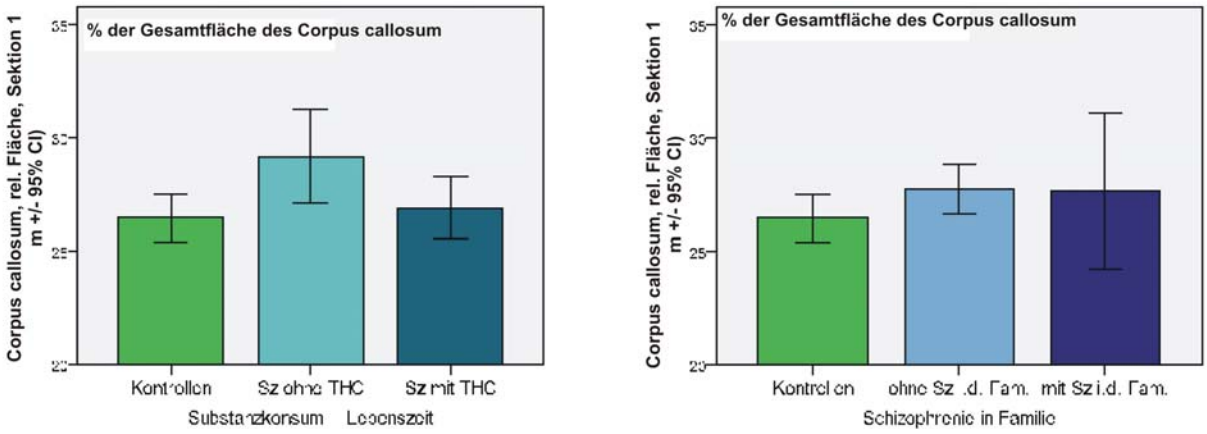
Für den Flächenanteil des CC1 an der relativen Gesamtfläche des Corpus callosum fand sich im 3-Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied (*df*=2,59, *F*=3.8, *p*=0.028). In der Subgruppenanalyse konnte dieser Unterschied im Vergleich SZ^{+THC} vs. HC nicht bestätigt werden. Im Vergleich SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} hingegen fand sich ein

Trend für eine kleinere relative Fläche des CC1 der Gruppe SZ^{+THC} von 7,9 % (*p*=0.051) (vgl. Abb. 3.11, Tab. 3.6).

Für den Flächenanteil des CC2 an der relativen Gesamtfläche des Corpus callosum fand sich im 3-Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied (*df*=2,59, *F*=5.1, *p*=0.009). In der Subgruppenanalyse konnte dieser Unterschied im Vergleich SZ^{+THC} vs. HC nicht bestätigt werden. Im Vergleich SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} hingegen fand sich eine Signifikanz für eine um 12,7 % vergrößerte relative Fläche des CC2 der Gruppe SZ^{+THC} (*p*=0.001) (vgl. Tab. 3.6). In der ANCOVA unter Berücksichtigung der Bildungsdauer betrug das Signifikanzniveau noch *p*=0.005 (vgl. Tab. 3.10, Abb. 3.12). Für die Flächenanteile der Segmente CC3 bis CC5 an der relativen Gesamtfläche des Corpus callosum fanden sich im 3-Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tab. 3.6).

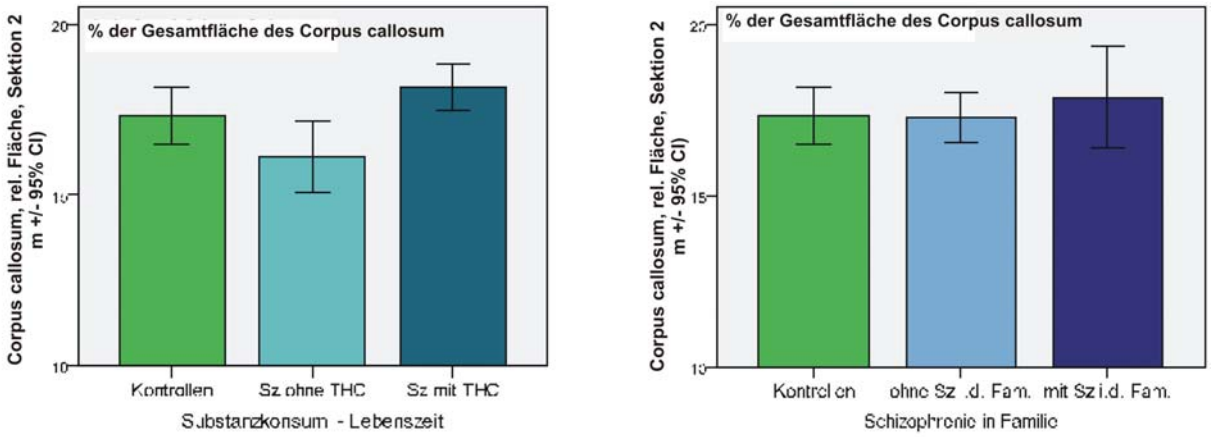
Für die relative mittlere sagittale Gesamtfläche des Corpus callosum in Prozent (%) der weißen Substanz zeigte sich im 3-Gruppenvergleich (SZ^{+FAM}, SZ^{-FAM}, HC) keine signifikante Auffälligkeit. Auch für die Flächenanteile der Segmente CC1 bis CC5 an der relativen Gesamtfläche des Corpus callosum fanden sich im 3-Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tab. 3.7).

Abbildung 3.11 Fläche CC1 bei SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} und HC im Vergleich zu SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM} und HC



m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, # p < 0.10

Abbildung 3.12 Fläche CC2 bei SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} und HC im Vergleich zu SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM} und HC



*m = Mittelwert, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, *: $p < 0.05$*

Für die relative mittlere sagittale Gesamtfläche des Corpus callosum in Prozent (%) der weißen Substanz zeigte sich im 5-Gruppenvergleich aller Subgruppen schizophren ersterkrankter Patienten und gesunder Kontrollen keine signifikante Auffälligkeit. Für den Flächenanteil des CC1 an der relativen Gesamtfläche des Corpus callosum fand sich im 5-Gruppenvergleich ein Trend. Für den Flächenanteil des CC2 an der relativen Gesamtfläche des Corpus callosum fand sich im 5-Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied (df=4,57, F=2.6, p=0.043). In der Subgruppenanalyse konnte diese Differenz im Vergleich $SZ^{-FAM+THC}$ vs. $SZ^{+FAM+THC}$ nicht bestätigt werden. Im Vergleich von $SZ^{-FAM-THC}$ mit $SZ^{+FAM+THC}$ fand sich bei letzteren hingegen eine Signifikanz für eine um 13,4 % vergrößerte relative Fläche des CC2 (p=0.012) bei der zweiten Gruppe (vgl. Tab. 3.8). Auch in der ANCOVA blieb das Signifikanzniveau unter Berücksichtigung der Kovariate „Bildungsdauer“ bestehen (p=0.034) (vgl. Tab. 3.13). Die Flächenanteile der Segmente CC3 bis CC5 an der relativen Gesamtfläche des Corpus callosum wiesen bereits im 5-Gruppenvergleich in der ANOVA keine signifikanten Unterschiede auf.

Vergleicht man die mittleren sagittalen Querschnittsflächen des Corpus callosum der Extremgruppe $SZ^{+THC+FAM}$ mit schizophren Ersterkrankten, welche nur einen oder keinen der Risikofaktoren aufweisen, mit denen der gesunden Kontrollen, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (3-Gruppenvergleich). Auch in den jeweiligen 2-Gruppenvergleichen ($SZ^{+THC+FAM}$ vs. HC bzw. vs. übrige schizophren Ersterkrankte) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede für die callosalen Querschnittsflächen (vgl. Tab. 3.12).

4. Diskussion

4.1 Methodenkritik und Limitierungen

4.1.1 Stichprobe

In unsere Stichprobe bezogen wir nur ersterkrankte Patienten ein, welche die Diagnosekriterien für eine Schizophrenie nach ICD-10 erfüllten, ausgeschlossen wurden hingegen Patienten mit einer schizoaffektiven Störung. Dies ist vorteilhaft, um diagnoserelevante Ergebnisse zu erzielen, berücksichtigt aber nicht das Kontinuum zwischen schizophrenen und affektiven Erkrankungen. Da wir in unserer Untersuchung nicht nur mehrere Faktoren wie den Einfluss von Cannabis und familiärer Belastung, sondern insbesondere auch die Kombination dieser für die schizophrene Ersterkrankung sehr relevanten Faktoren untersucht haben, verblieben nur sehr kleine Subgruppengrößen. Dies gilt vor allem für die Patientengruppe mit der Kombination familiärer Belastung ohne begleitenden Cannabiskonsum, für welche wir in unserer Stichprobe lediglich fünf Probanden fanden (siehe Tabelle 3.4). Eine insgesamt größere Stichprobe hätte vermutlich belastbarere Ergebnisse erzielt.

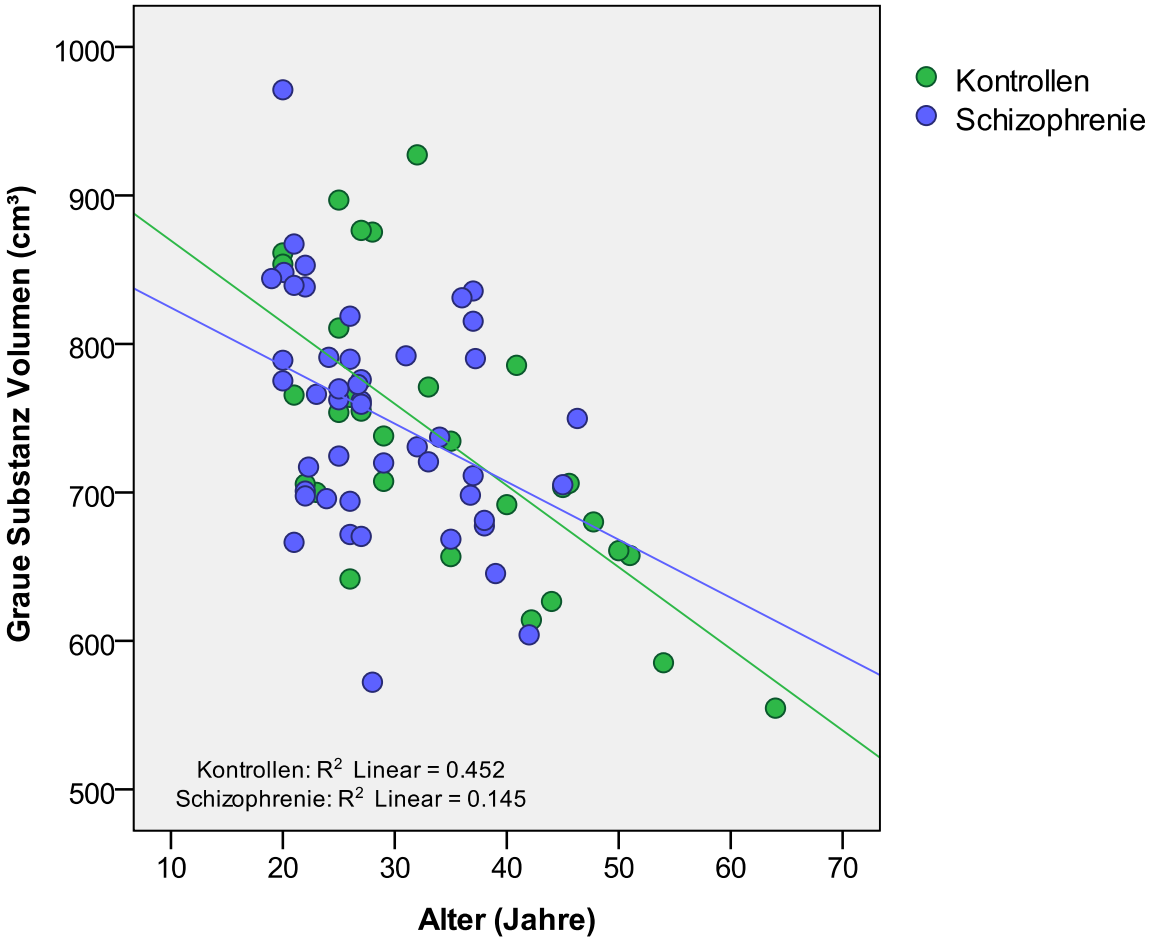
Die gesunde Kontrollgruppe unserer Stichprobe war bezüglich des Alters, des Geschlechtes und der Bildungsdauer nicht gematcht: Diese gesunden Probanden waren im Vergleich signifikant älter, wiesen eine längere Bildungsdauer auf und hatten eine von der Patientengruppe abweichende Geschlechterverteilung (siehe Tabelle 3.1). Deshalb wurde jede von uns morphometrisch untersuchte Hirnregion hinsichtlich eines Einflusses von Alter, Geschlecht und Bildungsdauer analysiert und etwaige Korrelationen als Kovariaten in die Berechnungen der Unterschiede mittels ANCOVA einbezogen.

Die soziodemographischen Daten unserer Patientenstichprobe entsprechen denjenigen, die in der Literatur als charakteristisch für Patienten mit der Ersterkrankung einer Schizophrenie berichtet werden (Häfner et al. 2003, Boter et al. 2010). Konsistent mit der Literatur ist auch unser Befund, dass die Patienten mit Cannabiskonsum in einem jüngeren Alter erkrankten und zudem eine kürzere Bildungsdauer aufwiesen (Mueser et al. 1990, Dixon et al. 1991, Cuffel et al. 1993, Rabinowitz et al. 1998, Cantwell et al. 1999, Soyka et al. 2001).

Für den bekannten Einfluss des Alters auf das Hirnvolumen spricht auch die in unserer Studie positive Korrelation des Alters mit dem Volumen der grauen

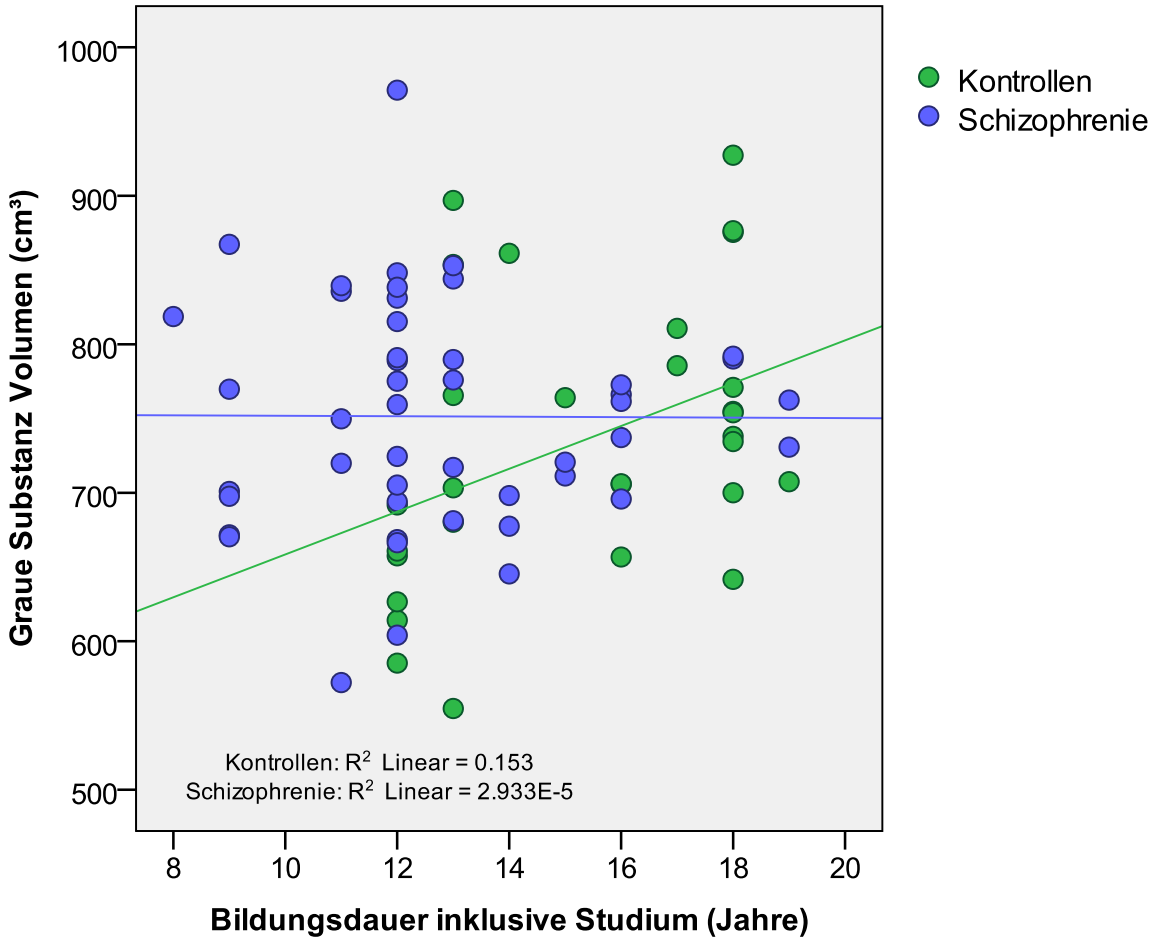
Substanz, die wir sowohl bei Patienten als auch gesunden Kontrollprobanden fanden, was in der Literatur mehrfach beschrieben ist (Raz und Rodrigue 2006) (vgl. Tabelle 4.1 und Abbildung 4.1).

Abbildung 4.1: Graue Substanz und Alter



Bei den gesunden Kontrollen fand sich ebenfalls eine Korrelation mit der Bildungsdauer, die sich bei den Patienten so nicht ergab (vgl. Tabelle 4.2 und Abbildung 4.2). Weiterhin war in unserer Stichprobe ersterkrankter schizophrener Patienten das Verhältnis von Männern und Frauen nicht ausgewogen, da es deutlich mehr Männer, besonders bei den schizophren ersterkrankten Patienten mit Cannabiskonsum (vgl. Tabelle 3.4), gab. Das Geschlecht zeigte in der ANOVA einen Einfluss auf das Volumen der grauen und weißen Substanz und des gesamten Corpus callosum (vgl. Tabelle 4.2). Wenn mehr Frauen in der Gruppe der schizophren Erkrankten mit komorbidem Cannabiskonsum gewesen wären, könnten wir einen größeren Gruppeneffekt erwarten, da Männer größere Volumina in diesen Hirnregionen aufweisen bzw. Frauen kleinere (Luders et al. 2004, Raz et al. 2004).

Abbildung 4.2: Graue Substanz und Bildungsdauer



Der prozentuale Anteil schizophren ersterkrankter Cannabiskonsumenten innerhalb unserer Gesamtstichprobe der Patienten entspricht den in der Literatur genannten Prävalenzraten (Addington und Addington 1997, Rabinowitz et al. 1998, Cantwell et al. 1999).

Zur Psychopathologie zwischen Patienten mit und ohne Cannabiskonsum finden sich in der Literatur eher inkonsistente Angaben: Teils wird der komorbide Cannabiskonsum bei schizophren ersterkrankten Patienten mit einer stärker ausgeprägten Positiv-Symptomatik in Verbindung gebracht (Caspari 1999, Buhler et al. 2002), andere Studien berichten wiederum von einer weniger ausgeprägten Negativ-Symptomatik (Peralta und Cuesta 1992, Soyka et al. 2001, Bersani et al. 2002). Eine Studie schließlich assoziierte mit cannabiskonsumierenden schizophren ersterkrankten Patienten eine insgesamt weniger ausgeprägte Positiv- und Negativ-Symptomatik (Dixon et al. 1991). Auch wenn wir in unserer Stichprobe keine signifikanten psychopathologischen Auffälligkeiten zwischen den Patienten mit vs.

denjenigen ohne Cannabiskonsum fanden, steht dies nicht im Widerspruch zur Literatur. Soyka et al. (Soyka et al. 2001) haben in einer spezifisch dieser Fragestellung gewidmeten Studie insgesamt nur minimal ausgeprägte Unterschiede in der Psychopathologie zwischen schizophren Ersterkrankten mit und ohne Substanzmissbrauch mittels Messung durch das AMDP-Manual gefunden. Dies betraf minimal stärker ausgeprägte Ich-Störungen, Ambivalenz und Hoffnungslosigkeit sowie eine höhere Rate von vorausgegangenen Suizidversuchen.

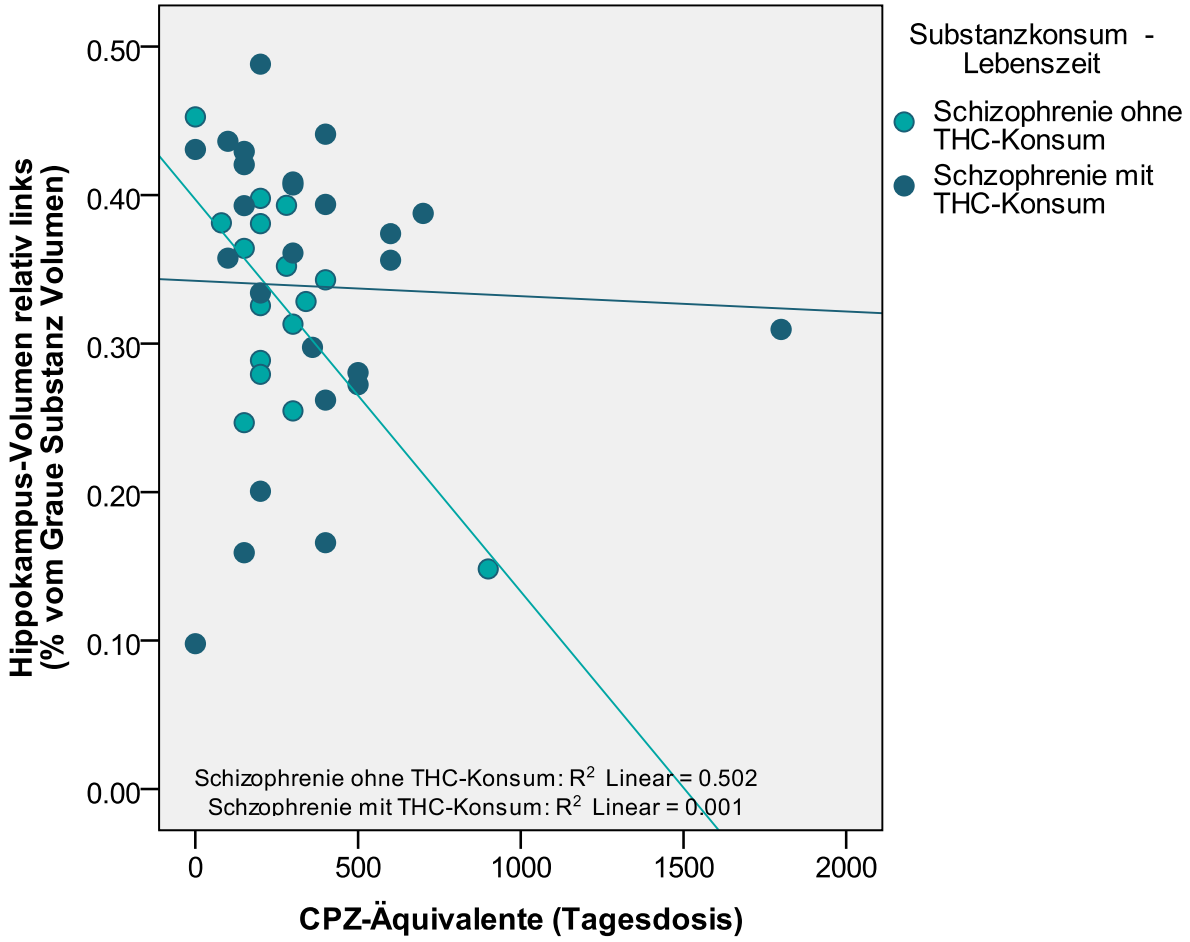
Bei den volumetrischen Studien ist kritisch anzumerken, dass nicht alle aus der Literatur herangezogenen Arbeiten gesunde Kontrollen als Vergleichsgruppe berücksichtigt haben. Auch unterschieden sich die herangezogenen Studien generell hinsichtlich einer engeren oder weiteren Interpretation der Diagnoserichtlinien, zudem wurden Patienten unterschiedlichen Alters mit unterschiedlicher antipsychotischer Medikation und Dauer der medikamentösen Behandlung untersucht. Außerdem berücksichtigten etliche der zu unseren Einzelfragestellungen gesichteten Studien hauptsächlich bzw. gelegentlich sogar ausschließlich chronisch erkrankte schizophrene Patienten, was in diesen Fällen aufgrund der möglichen Progression der Volumenverluste durch die Erkrankung selbst nur eingeschränkte Schlussfolgerungen über Einflüsse unserer Variablen auf die Hirnmorphologie bei Schizophrenie zulässt.

Neben einem initialen Drogenscreening im Urin erfassten wir den Cannabiskonsum anhand eines strukturierten Interviews und führten, soweit verfügbar, eine Fremdanamnese durch, um die Angaben zu stützen. Die Ergebnisse dieser Erfassung sind möglicherweise insofern nicht valide, da wir – abgesehen von der initialen Drogentestung – den Wahrheitsgehalt der Aussagen unserer Patienten nicht verifizieren konnten. Davon abgesehen ließen sich Menge, Art (Marihuana bzw. Haschisch) und Häufigkeit des Cannabiskonsums von den Patienten nur subjektiv abschätzen sowie die THC-Konzentration der verwendeten Darreichungen nicht testen. Schließlich mag bei den Patienten vor Studienbeginn auch ein etwaiger Beikonsum anderer legaler oder illegaler Substanzen vorgelegen haben, der möglicherweise im strukturierten Interview verschwiegen wurde. Gleichfalls ließ sich das Alter des Erstkonsums von Cannabis vielfach nur schwerlich genau eruieren, da viele Patienten sich hier nur ungenau erinnern.

Als Variable bzw. Risikofaktor „familiäre Belastung“ definierten wir das Vorliegen einer schizophrenen Erkrankung bei erst- oder zweitgradigen Angehörigen unserer

Patientenstichprobe. Dieses Vorgehen ist durchaus üblich, besitzt aber nicht die Aussagekraft von Studien, welche nur erstgradige Angehörige einschlossen oder gar von Zwillingsstudien. Hereditäre Einflüsse durch spezielle Risikogene waren nicht Gegenstand unserer Untersuchung. Dieser Hintergrund gestattet somit nur eine vorsichtige Interpretation unserer Ergebnisse, zumal unklar ist, inwieweit genetische Aspekte die Auswirkungen des Cannabiskonsums beeinflussen.

Abbildung 4.3: Hippokampus und CPZ-Äquivalente



Zusätzlich gilt es noch den Einfluss von antipsychotischen Medikamenten auf verschiedene Hirnregionen zu beachten (s. Abbildung 4.3). Faktoren wie das jüngere Lebensalter mitsamt kürzerer Erkrankungsdauer und noch keinem langjährigen Einfluss durch neuroleptische Therapie sprechen dafür, dass die Faktoren Medikation und Krankheitsdauer bei ersterkrankten schizophrenen Patienten nicht so relevant wie bei chronisch Kranken sind. Die Patienten unserer Stichprobe wurden für längstens sechs Wochen antipsychotisch medikamentös behandelt, weshalb wir zwar Medikamenteneffekte auf unsere Ergebnisse nicht gänzlich ausschließen

können, diese aber als eher gering einschätzen. Auch fanden wir in unserer Patientenstichprobe keine Korrelation der Medikamentendosis oder Anzahl der Tage unter Medikation mit dem Volumen der Gehirnregionen, was für diese Hypothese spricht. Die Art der morphologischen Veränderungen könnte jedoch von der Substanzklasse der gewählten antipsychotischen Medikation abhängig sein. In einer Tierstudie an Ratten zeigte sich zum Beispiel eine Volumenreduktion beider Hippokampi nach einer vierwöchigen Behandlung mit Haloperidol, nicht jedoch unter Clozapin (Schmitt et al. 2004). Mehrere Humanstudien berichten anhand von MRT-Studien über eine Volumenzunahme des Nucleus caudatus sowohl durch Antipsychotika der ersten (Chakos et al. 1994, Keshavan et al. 1994, Wright et al. 2000) wie auch durch jene der zweiten Generation (Haijma et al. 2012). Der Einfluss von kumulativ eingenommener antipsychotischer Medikation auf das Volumen der grauen Substanz und des Nucleus caudatus ließ sich ebenfalls an schizophren ersterkrankten Patienten nachweisen (Lieberman et al. 2005). Eine jüngere Metaanalyse, die medizierte mit Antipsychotika-naiven schizophrenen Patienten verglich, konnte einen Einfluss der Medikation auf das Gesamthirnvolumen, die Dichte der grauen Substanz und die Basalganglien zeigen, nicht jedoch auf das Volumen der weißen Substanz, des Hippokampus oder der Amygdala (Haijma et al. 2012).

4.1.2 Bildgebung und Auswertung

Die zuvor beschriebenen Unterschiede und Limitierungen hinsichtlich der Stichproben gelten auch für die zur Interpretation der eigenen Ergebnisse herangezogenen Bildgebungsstudien. Insgesamt basieren deren verschiedene Befunde auf sehr heterogenen Patientenstichproben z.B. bezüglich Erkrankungsbeginn, Krankheitsstadium, Schwere der Erkrankung, Komorbidität, Geschlechterzusammensetzung sowie Art und Dauer der Medikation. Damit könnten die in der Literatur berichteten hirnmorphologischen Variationen der in unserer Studie untersuchten ROI durchaus auf ein Fortschreiten möglicher zugrunde liegender neurodegenerativer Prozesse im Verlauf der schizophrenen Erkrankung zurückzuführen sein (DeLisi et al. 1997, Gur et al. 1999, Hulshoff Pol et al. 2002).

Zusätzlich zu berücksichtigen ist die große Heterogenität der jeweiligen Studiendesigns und Messprotokolle der verschiedenen Magnetresonanz-tomographen: So kamen in den Querschnittsuntersuchungen für die strukturelle

Bildgebung zwar durchgängig 1,5 Tesla-Geräte zum Einsatz, jedoch verwendeten die einzelnen Arbeitsgruppen unterschiedliche Akquisitionsprotokolle mit variierenden Schichtdicken und somit unterschiedlichen Voxelgrößen. In unserer Studie kam ein 1,5 Tesla-Gerät mit einer Schichtdicke von 1mm zum Einsatz im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen, welche zum Teil dickere Schichtdicken und unterschiedliche Voxelgrößen verwendet haben.

Methodisch stützten sich die Studien in der Literatur entweder auf eine manuelle Segmentierung relevanter ROIs, wie wir es auch verwendet haben, oder es erfolgte eine untersucherunabhängige voxelbasierte Morphometrie (VBM) der gesamten grauen oder weißen Substanz. In anderen Studien wiederum wurde die weiße Substanz mithilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) analysiert. Grundsätzlich bleibt zu den beiden letztgenannten Messtechniken anzumerken, dass sie sich lediglich bedingt für Vergleiche einzelner ROI unseres volumetrischen Untersuchungsspektrums eignen, auch wenn solche Ergebnisse durchaus Hinweise auf pathologische Prozesse rechtfertigen. So zeigen differenzierte manuelle Segmentierungen von ROIs wie z.B. des Hippokampus durchaus auch sehr subtile volumetrische Veränderungen, die sich in unseren eigenen Untersuchungen (Pajonk et al. 2010) nicht als Cluster mittels VBM nachweisen ließen (Wobrock 2012, pers. Mitteilung).

Unsere Methode der manuellen Segmentierung anhand anatomischer Grenzen und darauf basierender volumetrischer Messung von a priori hypothesengesteuert festgelegten ROIs gilt in der Literatur zwar als Goldstandard, ist allerdings stark untersucherabhängig und könnte trotz individuellen Trainings und Berechnung von zufriedenstellender hoher Inter- und Intra-Rater-Reliabilität bei in der Literatur und hier gefunden Unterschieden von zum Teil unter 5 % zwischen den Gruppen für die Heterogenität der berichteten Fremdergebnisse verantwortlich sein (Kubicki et al. 2002). Weiterhin ist es möglich, dass durch die Fokussierung auf einzelne ROI unerwartete Ergebnisse in anderen Hirnregionen übersehen werden (Goldstein et al. 1999). Grundsätzlich gestattet die momentane Auflösung der durch die MRT gelieferten Schnittbilder nur eine makroskopische anatomische Einteilung der verschiedenen Hirnregionen. Zytoarchitektonische und funktionelle anatomische Grenzen können somit nicht detailliert ins Kalkül einbezogen werden (Amunts et al. 2005). Insbesondere erweist sich die visuelle Abgrenzung von Hippokampus und Amygdala in der MRT als schwierig. Dies ist ein Grund, weshalb viele

Arbeitsgruppen diese beiden Regionen als Hippokampus-Amygdala-Komplex zusammenfassen (Konrad et al. 2009). Auch in post mortem Untersuchungen lässt sich diese Grenze mitunter nur schwer bestimmen (Brown R et al. 1986, Altshuler et al. 2000, McDonald und Murray 2000). Da wir demgegenüber jedoch den Hippokampus gemäß unseres Messprotokolls in sagittaler Ansicht abgegrenzt haben, war der Alveus deutlich sichtbar und erlaubte bei unseren Stichproben eine eindeutige Abgrenzung zur Amygdala.

Auch die zum Vergleich mit unseren Daten herangezogenen VBM-Studien setzen unterschiedliche Methodiken ein. In Einzelfällen kann zwar die ROI-Methode der VBM-Analyse (templatebasiert) durch eine höhere Sensitivität überlegen sein (Good et al. 2002), jedoch vermag die Verwendung von Studien-spezifischen Templates sowie einem kleinen smoothing kernel oder der sogenannten small-volume correction die Sensitivität zu verbessern (Job et al. 2002). Viele VBM-Studien geben in den statistischen Analysen jedoch lediglich die Signifikanz ganzer Cluster an, obwohl diese Methode zu falsch positiven Ergebnissen führen kann (Ashburner und Friston 2000). Auch die für die Durchführung von VBM-Analysen notwendige Segmentierung der MRT-Daten in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor (CSF) bringt Schwierigkeiten mit sich, z.B. wenn in einem Voxel alle drei Entitäten vorhanden sind. Da dies besonders in der Nähe der Ventrikel auftritt, ist hier bei schizophrenen Patienten besondere Vorsicht geboten, da diese ein erhöhtes Verhältnis von Ventrikelvolumen zum Gesamthirnvolumen aufweisen (Lawrie und Abukmeil 1998).

4.1.3 Effekte in Querschnitt- vs. Längsschnittuntersuchungen

Mit spezifischem Fokus auf die Auswirkungen von Cannabiskonsum auf die Schizophrenie erfassten Bildgebungsstudien, wie auch unsere Untersuchung, zumeist nur den Querschnitt. Lediglich eine einzige Publikation berücksichtigte den longitudinalen Verlauf nach fünf Jahren (Rais et al. 2008). Möglicherweise finden nur longitudinale Studien einen Einfluss von Cannabis auf die verschiedenen Gehirnvolumina.

In der gesichteten Literatur konzentrierten sich die Datenauswertungen überdies auf verschiedene Hirnregionen. Im Fokus standen am häufigsten das Gesamtvolumen der grauen Substanz, Amygdala, Hippokampus, Basalganglien, Cerebellum, der Nucleus caudatus, Cingulum, Corpus callosum, Capsula interna sowie kortikale

Regionen (Szeszko et al. 2003, Cahn et al. 2004, Bangalore et al. 2008, Rais et al. 2008, Peters et al. 2009, Wobrock et al. 2009, Dekker et al. 2010, Rais et al. 2010, Cohen et al. 2011, James et al. 2011, Kumra et al. 2012). Hinsichtlich der für die vorliegende Arbeit volumetrisch gemessenen Hirnregionen Amygdala, Hippokampus, Nucleus caudatus sowie Corpus callosum fand sich bei dieser Querschnittsstudie, dass sich bei Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode keine signifikanten Cannabis-bedingten hirnstrukturellen Veränderungen zeigten. In einer Studie, welche den Faktor eines persistierenden Konsums berücksichtigte, wiesen jedoch schizophren ersterkrankte Patienten mit fortgesetztem Cannabiskonsum im longitudinalen Verlauf über fünf Jahre eine stärkere Reduktion des Volumens der grauen Substanz, eine Zunahme des Ventrikelvolumens sowie Abnahme der kortikalen Dicke im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, im linken anterioren zingulären Kortex sowie dem linken okzipitalen Kortex auf (Rais et al. 2008). Da die untersuchten Patienten bereits einige Jahre vor Studienbeginn begannen, Cannabis zu konsumieren, stellt sich die Frage, warum initial noch keine volumetrischen Unterschiede zwischen der Subgruppe der schizophrenen Patienten mit und ohne Cannabiskonsum festgestellt werden konnten. Hypothetisch wäre denkbar, dass ein durch den Cannabiskonsum verstärkter neurodegenerativer Effekt der schizophrenen Grunderkrankung für die Volumenreduktionen verantwortlich ist, nicht aber der Cannabiskonsum per se. Dessen ungeachtet sprechen die Ergebnisse des Vergleichs von schizophren ersterkrankten Patienten mit vs. ohne Cannabiskonsum im longitudinalen Vergleich für eine stärkere Volumenminderung seitens der Cannabiskonsumenten. Zusätzlich kritisch anzumerken ist, dass nur zu Beginn, nicht jedoch während des Studienverlaufs der Konsum anderer Substanzen, wie insbesondere Alkohol oder Nikotin, berücksichtigt wurden, welche sich dosisabhängig nachweislich auf das Volumen der grauen Substanz auswirken (Gazdzinski et al. 2005). Somit könnte die Volumenminderung im longitudinalen Verlauf jener Untersuchung auch auf andere exogene Faktoren zurückzuführen sein anstatt unmittelbar auf Cannabis. Nicht auszuschließen wäre beispielsweise eine funktionelle Beeinflussung auf Ausbruch und Verlauf der Erkrankung, der sich eventuell erst später auf struktureller Ebene messbar niederschlägt.

4.2 Diskussion der Befunde

4.2.1 Absolutes Volumen der grauen Substanz

In unserer Untersuchung fanden wir bezüglich des absoluten Volumens der grauen Substanz keinerlei signifikanten Unterschiede sowohl zwischen allen ersterkrankten schizophrenen Patienten und den gesunden Kontrollprobanden als auch zwischen den von uns bezüglich der Einflussfaktoren Cannabis und familiäre Belastung unterschiedenen Subgruppen des Patientenkollektivs. Dieser Befund weicht von der schwachen Studienlage zu ersterkrankten schizophrenen Patienten ab: So fand eine Studie ein signifikant kleineres absolutes Volumen der grauen Substanz bei nicht-medizierten ersterkrankten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Chua et al. 2007). Sämtliche vorliegenden Metaanalysen berichten bei chronisch erkrankten schizophrenen Patienten von einer ca. 3-4 %igen Volumenminderung der grauen Substanz gegenüber gesunden Kontrollen (Lawrie und Abukmeil 1998, Wright et al. 2000, Shenton et al. 2001). Gleiches bekräftigen auch post mortem Studien (Harrison 1999, Harrison et al. 2003). Hier stellt sich die Frage des Einflusses der Progression im Krankheitsverlauf - es gibt Hinweise auf eine progressive Volumenminderung der grauen Substanz im Verlauf der Erkrankung (Rais et al. 2008). Wurde die Volumenminderung in ersten MRT-Studien in einer Zeitspanne von bis zu zwei Jahren noch als statisch angesehen (Degreef et al. 1991, DeLisi et al. 1992), deuten inzwischen innovativere Messverfahren wie z.B. VBM auf eine progressive Regression der grauen Substanz im Krankheitsverlauf von ein bis fünf Jahren hin (Lieberman et al. 2001, Cahn et al. 2002, DeLisi et al. 2004, DeLisi 2008). Dies bestätigen auch entsprechende Befunde einer longitudinalen Studie mit großer Stichprobe schizophrener Patienten und gematchter gesunder Kontrollen, der zufolge bei schizophrenen Patienten ein größerer sukzessiver Volumenverlust der grauen Substanz als bei den gesunden Kontrollen im Beobachtungszeitraum nachweisbar war (van Haren et al. 2008). Gleiches ließ sich auch für einzelne Regionen der grauen Substanz nachweisen (Asami et al. 2012). Diese Volumenminderung scheint bei schizophren ersterkrankten Patienten und somit in den ersten Jahren der Erkrankung schneller voranzuschreiten als in den späteren Krankheitsphasen (Cahn et al. 2002, Harrison et al. 2003). Unsere Ergebnisse bei ersterkrankten Patienten zeigen solche Unterschiede nicht, was auch dem geringeren Durchschnittsalter der Patienten verglichen mit den Kontrollprobanden geschuldet sein könnte. So zeigte sich in unseren Korrelationsanalysen ein

hochsignifikanter Einfluss des Alters auf das absolute Volumen der grauen Substanz. Auch bei gesunden Probanden wurde in longitudinalen Studien ein Alterseffekt festgestellt (Raz und Rodrigue 2006). Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass sich bei den Patienten durch antipsychotische Medikation der Effekt der Volumenminderung verstärken kann (Gur et al. 1998, Madsen et al. 1998). Spezifisch für Olanzapin gibt es allerdings Hinweise auf einen mildernden Einfluss auf den progressiven Volumenverlust (Lieberman et al. 2005). Unsere Patienten wurden maximal sechs Wochen vor Durchführung der MRT-Untersuchung antipsychotisch behandelt, was eventuell eine Erklärung für das Fehlen entsprechender Befunde in unserer Stichprobe sein könnte. Auch waren unsere Kontrollprobanden nicht passend zu möglichen konfundierenden Variablen wie Alter, Geschlecht und Händigkeit gematcht rekrutiert.

Cannabiskonsum scheint bei chronisch schizophrenen Patienten den genannten Verlust des Volumens der grauen Substanz über die Zeit zu verstärken, zumindest lassen dies die Ergebnisse der einzigen hierzu vorliegenden longitudinalen Studie vermuten, der zufolge persistierender Cannabiskonsum eine höhere Reduktion des Volumens der grauen Substanz nach sich zog. Allerdings fand sich auch hier im Querschnitt zu Beginn der longitudinalen Untersuchung in Übereinstimmung mit unserem Ergebnis keine signifikante Auffälligkeit (Rais et al. 2008), was auch für die Betrachtung der einzelnen Regionen der grauen Substanz gilt (Szeszko et al. 2007). Eine ROI-Untersuchung, in der sich die Autoren dezidiert CB_1-Rezepor-reichen Hirnregionen widmeten, fand ein vermindertes Volumen der grauen Substanz im rechten posterioren zingulären Kortex (Bangalore et al. 2008). Mittels VBM zeigte eine weitere Studie bei schizophren ersterkrankten Patienten regional Verminderungen der Dichte der grauen Substanz bei Patienten mit Cannabiskonsum gegenüber denjenigen ohne einen solchen in der Vorgeschichte (James et al. 2011). In einer Untersuchung des Cerebellums fand sich kein Einfluss von Cannabiskonsum auf die graue Substanz des Cerebellums bei ersterkrankten schizophrenen Patienten (Cohen et al. 2011) (s. Tabelle 1.5).

Im Widerspruch zu unseren Ergebnissen finden sich in der Literatur Hinweise auf einen hereditären Einfluss auf die Volumenminderung der grauen Substanz bei schizophrenen Patienten. Eine Studie fand im Vergleich von chronisch schizophrenen Patienten im Vergleich mit erstgradigen gesunden Angehörigen und gesunden Kontrollen eine signifikant größere Volumenminderung der grauen

Substanz nur für den Faktor „Schizophrenie“. In der Auswertung der großen Stichprobe fand sich hier zwar kein hereditärer Effekt, in einer speziellen mathematischen Ableitung (Rischs λ) jedoch ließ sich der Einfluss genetischer Faktoren auf das Volumen der kortikalen grauen Substanz bestätigen (Goldman AL et al. 2008). Von den seitens der Autoren zur Untermauerung ihres Positivbefundes zitierten drei Zwillingsstudien bestätigen zwar zwei tatsächlich diesen hereditären Einfluss (Cannon et al. 1998, Baare et al. 2001). Nicht zutreffend ist dies jedoch für die dritte in diesem Zusammenhang zitierte Studie, der zufolge die Volumenminderung der grauen Substanz vielmehr dem Einfluss von Umweltfaktoren unterliegt, wohingegen der hereditäre Aspekt hier verneint wird (Hulshoff Pol et al. 2004). Auch eine kürzlich veröffentlichte Studie an sehr großen, aus verschiedenen Arbeitsgruppen zusammengefassten Stichproben mit für Schizophrenie konkordanten vs. diskordanten Zwillingspaaren verneint einen signifikanten hereditären Einfluss auf das Volumen der kortikalen grauen Substanz (van Haren et al. 2012). Allerdings scheint es möglicherweise einen hereditären Effekt auf die longitudinale Abnahme der grauen Substanz bei schizophrenen Patienten zu geben (Brans et al. 2008).

Somit scheint eine Reduktion des Volumens der grauen Substanz einen Phänotyp der Schizophrenie darzustellen, der eventuell im Langzeitverlauf der Erkrankung von Umwelteinflüssen wie z.B. Cannabiskonsum und durch familiäre Belastung verstärkt werden könnte.

4.2.2 Absolutes Volumen der weißen Substanz

Auch bezüglich des absoluten Volumens der weißen Substanz zeigte sich in unserer Untersuchung kein signifikanter Unterschied sowohl zwischen allen ersterkrankten schizophrenen Patienten und den gesunden Kontrollprobanden als auch zwischen den von uns bezüglich der Einflussfaktoren Cannabis und familiäre Belastung unterschiedenen Subgruppen des Patientenkollektivs.

Die Studienlage bezüglich der Integrität der weißen Substanz bei schizophren ersterkrankten Patienten ist heterogen. So fand sich im longitudinalen Verlauf über fünf Jahre bei schizophren ersterkrankten Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen eine Volumenzunahme der gesamten weißen Substanz (van Haren et al. 2008). Eine weitere Studie wiederum zeigte im Querschnitt ein signifikant kleineres absolutes Volumen der weißen Substanz bei nicht-medizierten ersterkrankten

schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Dieser Effekt fand sich auch im rechten vorderen Schenkel der Capsula interna, dem fronto-okzipitalen Fasciculus sowie rechtem und linkem Fornix (Chua et al. 2007). Eine frühere Untersuchung zeigte bei ersterkrankten schizophrenen Patienten eine bilaterale Reduktion des Volumens der weißen Substanz des Frontallappens, wobei eine Volumenreduktion der zingulären Region und der rechten Capsula interna negativ mit der Negativsymptomatik der Schizophrenie korreliert war (Paillere-Martinot et al. 2001). Für diese Befunde spricht auch die sehr große Metaanalyse von Haijma et al., die – wenn auch bei sowohl Antipsychotika-naiven als auch medizierten schizophrenen Patienten – ein reduziertes Volumen der weißen Substanz zeigte, wobei diese Reduktion bei den medizierten Patienten ausgeprägter war. Die Autoren schließen hieraus, dass die Reduktion der weißen Substanz einer Kombination von frühen neuronalen Entwicklungsprozessen und dem fortschreitenden Krankheitsprozess selbst geschuldet sein könnte (Haijma et al. 2012). Mittels DTI wiederum spezifizierte eine andere Arbeitsgruppe eine reduzierte FA bei ersterkrankten schizophrenen Patienten im Corpus callosum sowie dem Fasciculus uncinatus (Price G et al. 2007, Price G et al. 2008). Dies bestätigte sich auch für eine große Stichprobe ersterkrankter Patienten im Vergleich mit gematchten Kontrollen, bei der mittels einer Kombination aus VBM und DTI eine signifikant reduzierte FA im superioren und inferioren longitudinalen Fasciculus, dem Forceps major, der anterioren und superioren Radiatio thalamica und dem Corpus callosum gefunden wurden (Perez-Iglesias et al. 2010). Interessanterweise fand demgegenüber eine Arbeitsgruppe in einer DTI-Studie bei schizophren ersterkrankten Patienten sowohl eine erhöhte als auch eine reduzierte FA in der weißen Substanz, was laut Autoren auf eine bereits bei der schizophrenen Ersterkrankung gestörte Konnektivität hindeuten könnte (Federspiel et al. 2006). In einer weiteren Untersuchung mittels DTI zeigten ersterkrankte schizophrene Patienten im Vergleich mit gematchten gesunden Kontrollen nur einen Trend zu einer verminderten FA im inferioren longitudinalen Fasciculus, während demgegenüber chronisch schizophrene Patienten eine signifikant verminderte FA in mehreren Hirnregionen aufwiesen. Dies interpretieren die Autoren der Studie als eine möglicherweise weniger gestörte Integrität der weißen Substanz bei Ausbruch der Erkrankung (Friedman et al. 2008). Auch für chronisch schizophrene Patienten ist eine etwa 1%ige Volumenreduktion der weißen Substanz in der Literatur weithin bestätigt (Wright et al. 2000). Diese metaanalytisch

demonstrierte Reduktion ist allerdings äußerst subtil und könnte erklären, dass einige Studien, wie auch unsere Untersuchung, dieses Ergebnis nicht bestätigen konnten (Gur et al. 1999, Hulshoff Pol et al. 2002). So zeigte beispielsweise eine DTI-Studie regional sehr unterschiedliche Veränderungen der FA in den Faserbündeln der weißen Substanz bei chronisch schizophrenen Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen, berechnete aber nicht das Gesamtvolumen (Kubicki et al. 2005). Dies bestätigten mehrere DTI-Untersuchungen, die bei chronisch schizophrenen Patienten eine reduzierte FA vor allem im Neocortex fanden (Ardekani et al. 2003, Kubicki et al. 2003, Kumra et al. 2004).

Der von uns nicht gefundene Einfluss von Cannabis auf das Volumen der weißen Substanz bei schizophren ersterkrankten Patienten findet sich durch mehrere Studien sowohl im Querschnitt als auch in einer Studie longitudinal im 5-Jahresverlauf bestätigt (Cahn et al. 2004, Rais et al. 2008) sowie in einer gemischten Studie, welche auch Patienten mit einer schizoaffektiven Störung einschloss (Wobrock et al. 2009). Gleiches gilt für das Volumen der weißen Substanz in präfrontalen Hirnregionen (Szeszko et al. 2007). Mittels DTI ließen sich allerdings durchaus reduzierte FA nachweisen (Peters et al. 2009, Dekker et al. 2010, James et al. 2011). Für nichtschizophrene Probanden mit langjährigem Cannabiskonsum finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse über die Auswirkungen von Cannabis auf das Volumen der weißen Substanz (Quickfall und Crockford 2006). So fanden sich in MRT-Vergleichen für solche Probanden keine volumetrischen Unterschiede bzgl. der weißen Substanz (Block et al. 2000, Tzilos et al. 2005), wohingegen eine VBM-Studie eine verminderte Dichte der weißen Substanz im linken Parietallappen sowie eine erhöhte Dichte im Bereich des linken parahippokampalen und fusiformen Gyrus feststellte (Matochik et al. 2005). Diesen Widersprüchen könnten gleich drei limitierende Faktoren aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns zugrunde liegen. So kamen unterschiedliche Methoden zum Einsatz, weshalb trotz fehlender volumetrischer Abweichungen bei der weißen Substanz durchaus mikrostrukturelle Veränderungen vorliegen könnten. Meist fehlen Aussagen zu Menge, Dauer und Konzentration des konsumierten Cannabis. Weiterhin wurden hinsichtlich des Alters der Probanden heterogene Stichproben untersucht – so gibt es Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen jüngerem Alter bei Erstkonsum mit einem relativ vergrößerten Volumen der weißen Substanz (Wilson W et al. 2000),

was auch entsprechende Hinweise für ersterkrankte Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen bekräftigen (van Haren et al. 2008).

Auch hinsichtlich der familiären Belastung fanden wir keinen Einfluss auf das Volumen der weißen Substanz, was sich im Einklang mit einer Studie an allerdings chronisch erkrankten schizophrenen Patienten im Vergleich mit erst- und zweitgradigen Angehörigen ohne nachweisbaren hereditären Einfluss befindet (Wang Q et al. 2011). Dies bestätigen zudem Studien an monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren diskordant für Schizophrenie. In diesen zeigte sich kein hereditärer Effekt auf die longitudinale Abnahme der weißen Substanz bei chronisch schizophrenen Patienten (Suddath et al. 1990, Brans et al. 2008). Diesen Befunden widerspricht allerdings eine vergleichsweise ältere Studie an gleichgeschlechtlichen monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren diskordant für Schizophrenie, der zufolge ein vermindertes Volumen der weißen Substanz im Vergleich zu gesunden Zwillingspaaren gefunden wurde. Dies galt insbesondere für die monozygoten Zwillingspaare (Hulshoff Pol et al. 2004). Gen-Umwelt-Interaktionen scheinen nämlich durchaus eine Relevanz zu besitzen: So wies beispielsweise eine Studie einen signifikanten Einfluss von single nukleotiden Polymorphismen (SNPs) des CB_1-Rezeptorgens auf das Volumen der weißen Substanz bei Cannabis konsumierenden schizophrenen Patienten auf. Dabei zeigte sich bei den schizophrenen Patienten ein kleineres Volumen der frontotemporalen weißen Substanz (Ho et al. 2011). An einer Stichprobe gesunder Probanden konnte der Einfluss eines Risikoallels des Neuregulin-1-Gens (NRG-1), welches ein Risikogen für die Schizophrenie darstellt, auf die Integrität der weißen Substanz und damit der Konnektivität nachgewiesen werden (McIntosh et al. 2008). Unsere diskrepanten Ergebnisse dürften darauf zurückzuführen sein, dass unsere Patientenstichprobe nicht nur klein, sondern auch in dem Sinne nicht vergleichbar mit obigem Positivbefund war, wenn man die erheblich bessere genetische Vergleichbarkeit von Zwillingspaaren gegenüber erst- und zweitgradigen Angehörigen in Betracht zieht. Zudem waren genetische Typisierungen nicht Inhalt unserer Studie.

4.2.3 Hippokampus

Im Vergleich mit gesunden Kontrollen wiesen schizophren ersterkrankte Patienten in unserer Stichprobe ungeachtet des Einflusses der Parameter Cannabis und/oder familiäre Belastung eine signifikante Volumenminderung des linken Hippokampus

von durchschnittlich 14,2 % auf. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Metaanalysen zu MRT-Untersuchungen bei chronisch schizophrenen Patienten (Henn und Braus 1999, Wright et al. 2000, Shenton et al. 2001). Einzelstudien bestätigen diese Volumenminderung ebenfalls für schizophren ersterkrankte Patienten (Smith GN et al. 2003, Szeszko et al. 2003, Velakoulis et al. 1999). Zwar hatten wir in einem ersten Vergleich der Extremgruppe doppelt belasteter Patienten mit solchen, welche nur einen oder keinen der beiden Risikofaktoren aufwiesen, eine signifikante Reduktion des linken Hippokampusvolumens um 13,8 % gefunden, was sich jedoch im 5-Gruppenvergleich nicht bestätigen ließ. Wir vermuten, dass sich dieser interessante Befund hier aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht verifizieren ließ.

Unsere Ergebnisse konnten die Hypothese von einem signifikanten Einfluss von singulär entweder Cannabiskonsum oder familiärer Belastung weder für das linke noch das rechte Hippokampusvolumen verifizieren.

Zudem wurde der Cannabiskonsum unserer Studienteilnehmer lediglich mittels Interview bzw. Fremdanamnese erfasst, weshalb wir keine validen Aussagen über Dosis, Konzentration oder Dauer bzw. Häufigkeit treffen können, was die Aussagekraft unserer Ergebnisse einschränkt. Dass der Konsum von Cannabis jedoch an sich das Hippokampusvolumen nicht beeinflusst, bestätigen zwei Studien für gesunde Probanden (Block et al. 2000, Tzilos et al. 2005). Selbiges gilt auch durchgängig für die Studienlage bei schizophren ersterkrankten Patienten mit Cannabiskonsum (Cahn et al. 2004, Szeszko et al. 2007, Bangalore et al. 2008, Kumra et al. 2012) sowie für die genannte heterogene Studie mit auch schizoaffektiven Patienten (Wobrock et al. 2009). Für eine hippokampale Volumenreduktion durch anhaltenden Cannabiskonsum bei schizophrenen Patienten im longitudinalen Verlauf liegen bislang keine Humanstudien vor. Bei Tiermodellen wiederum finden sich für den longitudinalen Verlauf zwar etliche Hinweise auf ein hippokampal vermindertes neuronales Zellvolumen (Landfield et al. 1988), Abnahme von synaptischer und Dichte des endoplasmatischen Reticulums (Scallet et al. 1987) sowie pyramidaler Zellen in hippokampalen Subregionen nach Langzeitgabe von Cannabinoiden (Chan GC et al. 1998, Lawston et al. 2000). Eine kritische Sichtung zeigt jedoch für diese Studiendesigns eine entweder sehr hohe Cannabisdosierung (Scallet et al. 1987) bzw. eine Gabe über einen mit unseren Studienteilnehmern nicht vergleichbar langen Zeitraum von einem Drittel der Lebenszeitspanne (Landfield et

1988). Eine Studie wiederum, die zwar eine starke Neurotoxizität bei hippokampalen Neuronen zeigte, lässt sich nur schwer zum Vergleich heranziehen, da hier lediglich mit Zellkulturen gearbeitet wurde (Chan GC et al. 1998). In der Studie von Lawston et al. wiederum kam ein hochpotentes synthetisches Cannabinoid zum Einsatz, welches sich kaum mit dem üblicherweise konsumierten Cannabis vergleichen lässt (Lawston et al. 2000).

Weiterhin führten wir nur eine Querschnittsanalyse des Hippokampusvolumens durch und können somit keinerlei Aussagen über den longitudinalen Einfluss von Cannabiskonsum auf die Hirnstruktur schizophrener Patienten nach einer ersten Psychose treffen. Möglicherweise setzt bei Schizophrenie, besonders in einer Subgruppe mit persistierender Negativsymptomatik, allerdings erst nach Ausbruch der ersten schizophrenen Episode ein neurodegenerativer Prozess ein (Lieberman 1999, Weinberger und McClure 2002, DeLisi 2008). Obwohl Cannabiskonsum bei schizophren ersterkrankten Patienten gemäß MRT-Untersuchungen nicht zu strukturellen Veränderungen des Hippokampus zu führen scheint, könnte dennoch auf funktioneller Ebene z.B. eine Störung der GABAergen, glutamatergen oder dopaminergen Neurotransmission oder neuropychologischer Domänen vorliegen (Wobrock et al. 2010). Aus unseren rein volumetrischen Daten können wir keine Aussagen zur funktionellen Integrität der einzelnen Hirnstrukturen ableiten.

Neurokognitive Defizite stellen als Ausdruck einer Funktionsminderung des Hippokampus laut Literatur ein Kernsymptom der Schizophrenie dar (Green 1996, Heinrichs und Zakzanis 1998, Bilder et al. 2000, Falkai et al. 2004) und liegen auch bereits bei Ersterkrankung vor (Torrey 2002). Zusätzlicher Cannabiskonsum trägt bei dieser Patientengruppe nach Studienlage in der Literatur nicht zur Verstärkung kognitiver Defizite wie Lernen und Gedächtnis bei, was gegen eine funktionelle Beeinträchtigung des Hippokampus spricht (Cleghorn et al. 1991, Addington und Addington 1997, Pencer und Addington 2003, Wobrock et al. 2007). Angesichts der sehr hohen Dichte an CB_1-Rezeptoren im Hippokampus und dort speziell auf GABAergen Interneuronen, wie es im Tiermodell und auch beim Menschen gezeigt werden konnte (Heath et al. 1980, Herkenham 1991, Matsuda et al. 1993, Wilson WI et al. 2000, Freund et al. 2003, Mackie 2005), scheint der fehlende Einfluss des Endocannabinoidsystems auf kognitive Funktionen allerdings nicht plausibel. Bei gesunden Menschen mit Cannabiskonsum finden sich durchaus kognitive Einschränkungen hinsichtlich der Wortflüssigkeit, der Entscheidungsfindung und

Handlungsplanungen, jedoch nicht auf das Arbeitsgedächtnis (Crean et al. 2011). Da diese Beeinträchtigungen für die Schizophrenie generell ebenfalls beschrieben sind (Rabin et al. 2011), wäre eine Überschneidung der krankheitsbedingten mit den Cannabis-induzierten kognitiven Defiziten denkbar, wenn auch eine Verschlechterung durch Cannabis bislang nicht nachgewiesen wurde.

Im Gegensatz zu dem aus unseren Ergebnissen nicht ableitbaren Einfluss familiärer Belastung gibt es aus Bildgebungsstudien sehr wohl Hinweise genetischer Auswirkungen auf Struktur und Funktion des Hippokampus bei schizophrenen Patienten, wie verschiedene Zwillingsstudien belegen (Baare et al. 2001). Bereits 1992 wiesen Weinberger et al. (1992) in einer Studie für monozygote Zwillinge, die diskordant für Schizophrenie waren, ein reduziertes Hippokampusvolumen und damit korrelierte schlechtere kognitive Fähigkeiten nach. Auch bei gesunden Geschwistern schizophrener Patienten ist ein reduziertes Hippokampusvolumen mehrfach repliziert worden, was auf einen genetischen Einfluss auf das Hippokampusvolumen bei schizophrenen Patienten hinweist (Seidman et al. 2002, Van Erp et al. 2002, Tepest et al. 2003, Goldman AL et al. 2008). Allerdings fanden MRT-Untersuchungen auch keinerlei Veränderungen des Hippokampusvolumens bei gesunden Geschwistern von schizophrenen Patienten (Schulze et al. 2003, McDonald et al. 2006). Spezifisch das hippokampale Volumen stand im Fokus eines Vergleichs monozygot konkordanter mit dizygot diskordanten schizophrenen Zwillingspaaren und gesunden Probanden. Diese Untersuchung bestätigte die hippokampale Volumenreduktion gleicher Größenordnung für beide Zwillingsgruppen (van Erp et al. 2004). Eine andere Studie wiederum legt z.B. einen direkten Einfluss eines Risikohaplotypen (HAP_{ICE}) des Neuregulin-1-Gens (NRG-1) auf eine Volumenreduktion des Hippokampus bei chronisch schizophrenen Patienten wie auch deren nicht erkrankten erstgradigen Angehörigen dar (Gruber O et al. 2008). Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die hippokampale Volumenreduktion auf den Einfluss einzelner pathophysiologisch relevanter Risikogene zurückzuführen ist und nicht von einer generellen hereditären Belastung abhängt. Wir vermuten als Hintergrund dieser Diskrepanz, dass wir in unserer Studie zwar die Variable „Familie“ als solche, nicht jedoch spezifische Risikogene berücksichtigt haben und überdies unsere Stichprobengröße für die Untersuchung einer familiären Belastung zu klein war.

Zudem wurde in unserer Studie der Einfluss anderer relevanter Risikofaktoren für die Schizophrenie nicht erfasst: So gibt es verschiedene Hinweise auf einen Einfluss von

Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen hinsichtlich einer bilateralen Reduktion des Hippokampusvolumens (Cannon et al. 1994, McNeil et al. 2000, Ebner et al. 2008). Vernachlässigt haben wir zudem den Risikofaktor des Aufwachsens in städtischem vs. ländlichem Ambiente, welcher nachweislich den Ausbruch einer schizophrenen Erkrankung begünstigt (Eaton 1974, Lewis et al. 1992, Mortensen et al. 1999, Kirkbride et al. 2006, Lederbogen et al. 2011).

4.2.4 Amygdala

Alle schizophren ersterkrankten Patienten unserer Stichprobe wiesen im Vergleich mit gesunden Kontrollen ungeachtet des Einflusses der Parameter Cannabis und/oder familiäre Belastung eine linksseitig hochsignifikante (durchschnittlich 14,9 %) und rechts signifikante (9,1 %) Volumenreduktion der Amygdala auf, was sich mit Metaanalysen hinsichtlich einer beidseitigen Volumenminderung chronisch schizophrener Patienten sowie bei Hochrisikopatienten deckt (Lawrie und Abukmeil 1998, Wright et al. 2000, Keshavan et al. 2002, Lawrie et al. 2003, Aleman und Kahn 2005). Kritisch zu betrachten ist hierbei allerdings, dass in MRT-Untersuchungen vielfach Amygdala und Hippokampus als zusammengefasste ROI (Hippokampus-Amygdala-Komplex) betrachtet und ausgewertet wurden, womit auch eine ausschließlich hippokampale Volumenreduktion für die Reduktion des Gesamtkomplexes verantwortlich sein könnte (Joyal et al. 2003, Shepherd et al. 2012). Auf spezifische Auswirkungen auf die Amygdala lässt sich aus diesen Studien somit nicht schließen. Demgegenüber scheinen jedoch zwei Studien bei schizophren ersterkrankten Patienten mit diesbezüglich differenzierter Sichtung der Hirnareale zu bestätigen, dass keine isolierten Volumenreduktionen in der Amygdala vorliegen (Vita et al. 2006, Chan WY et al. 2009). Allerdings dürfen hierbei die Befunde der Arbeitsgruppe um Joyal nicht vernachlässigt werden, die sehr wohl in einer spezifischen Untersuchung der Amygdala bei schizophren ersterkrankten und Neuroleptika-naiven Patienten von einer bilateralen Volumenreduktion berichteten (Joyal et al. 2003). Die Divergenz bezüglich des Vorliegens einer Reduktion des Volumens der Amygdala bei chronisch, nicht aber bei ersterkrankten schizophrenen Patienten könnte somit auf einen progressiven pathologischen Prozess in temporo-limbischen Regionen nach Beginn der schizophrenen Erkrankung hinweisen (Vita et al. 2006,Vita und de Peri 2007).

Unsere Hypothese von einem additiven Einfluss von Cannabiskonsum auf das uni- bzw. bilaterale Amygdalavolumen bestätigte sich auch für diese Hirnregion nicht, da sich im direkten Vergleich schizophren ersterkrankter Patienten mit Cannabiskonsum gegenüber solchen ohne Cannabiskonsum keine signifikanten Änderungen mehr zeigten. Dies stimmt mit der Sichtung der Literatur überein, in der sich keine Hinweise auf isolierte Einflüsse von Cannabis auf das Amygdalavolumen schizophren ersterkrankter Patienten finden (vgl. Tabelle 1.5). Bislang gibt es nur wenige Studien am Tiermodell zum Einfluss von Cannabis auf Volumen und Struktur der Amygdala unter Cannabiseinfluss. Zwar berichtete auch Heath (Heath et al. 1980) von toxischen Effekten (endoplasmatisches Reticulum, synaptische Dichte) von Cannabis auf die Amygdala bei Rhesusaffen, Folgestudien bei nichthumanen Primaten konnten entsprechende Befunde jedoch nicht replizieren (Pryor und Rebert 1989, Slikker et al. 1991). Methodenkritisch zu betrachten ist, dass eventuell unsere manuelle Segmentierung der Amygdala in MRT-Bildern nicht subtil genug war, um auch kleinste volumetrische Veränderungen zu erkennen.

Trotz des fehlenden Nachweises einer Volumenreduktion könnte die Funktion verschiedener Subregionen der Amygdala durch Cannabiskonsum sowohl eingeschränkt, aber auch verstärkt werden. Diesbezüglich lässt die Studienlage bei schizophrenen Patienten mit Cannabiskonsum allerdings keine substantielle Aussage zu, da sich entweder nur Studien finden, welche den komorbiden Substanzgebrauch generell untersuchten (z.B. Mancini-Marie et al. 2006, Potvin et al. 2007), oder aber Studien, welche verschiedene psychiatrische Störungsbilder bei der Untersuchung des Einflusses von Cannabiskonsum zusammenfassen (Price und Drevets 2010). In einem Tiermodell konnte bei Mäusen gezeigt werden, dass mittels Gabe eines CB_1-Rezeptoragonisten die für die synaptische Plastizität essentielle Langzeitdepression in der lateralen Amygdala komplett inhibiert wird (Azad et al. 2008). In einem entsprechenden Modell wiesen Laviolette & Grace für Ratten nach, dass die Gabe eines CB_1-Rezeptorantagonisten in der basolateralen Amygdala das emotionale Lernen einschränkt (Laviolette und Grace 2006).

Auch hinsichtlich des Einflussfaktors Familie ließ sich im direkten Vergleich der schizophren ersterkrankten Patienten mit bzw. ohne familiäre Belastung die signifikante linksseitige Volumenreduktion nicht mehr feststellen. In einer sehr sorgfältig konzipierten MRT-Studie verglichen Qiu et al. (2009) verschiedene Hirnregionen chronisch schizophrener Patienten mit nicht erkrankten erstgradigen

Angehörigen und zwei entsprechenden gesunden Kontrollgruppen. Sie fanden sowohl bei den Gruppen der schizophrenen Patienten wie auch in beiden Kontrollgruppen eine Asymmetrie von rechter und linker Amygdala. Im Vergleich der beiden Muster zeigte sich ein weniger ausgeprägtes Asymmetrie-Muster bei schizophrenen Patienten nebst Angehörigen. Die Autoren schlussfolgern, hier möglicherweise einen Schizophrenie-typischen, genetisch bedingten Endophänotypen gefunden zu haben (Qiu et al. 2009). Es fand sich lediglich eine MRT-Studie, welche das Amygdalavolumen als isolierte Hirnstruktur unabhängig vom Hippokampus bei schizophrenen Patienten und ihren erstgradigen Angehörigen sowie Kontrollen in einer sehr großen Stichprobe untersucht hat. Im Vergleich der drei Gruppen fanden sich keinerlei Veränderungen des Amygdalavolumens (Goldman AL et al. 2008). Als einzig uns bekannte Studie untersuchte die Arbeitsgruppe um Welch den Hippokampus-Amygdala-Komplex bei Hochrisikopatienten unter Berücksichtigung der beiden für uns interessanten Parameter familiäre Belastung und Cannabiskonsum, konnte jedoch keine Veränderung des Volumens feststellen (Welch et al. 2011).

Entgegen diesen Befunden zeigte sich im Vergleich der Extremgruppe der schizophren Ersterkrankten mit familiärer Belastung und Cannabiskonsum sehr wohl eine signifikante linksseitige Volumenreduktion der Amygdala um 6,7 %, allerdings ließ sich diese initiale Analyse, wie zuvor schon beim Hippokampusvolumen, erneut im 5-Gruppenvergleich nicht bestätigen, was auch in diesem Falle auf die kleine Stichprobe zurückzuführen sein könnte.

Somit lässt sich zusammenfassend konstatieren, dass die linken und rechten Volumina der Amygdala bei schizophren ersterkrankten Patienten offensichtlich nicht von den singulären Faktoren Heredität und/oder Cannabis beeinflusst werden, sehr wohl gibt es aber Hinweise auf einen Einfluss durch die Kombination beider Risikofaktoren.

4.2.5 Nucleus caudatus

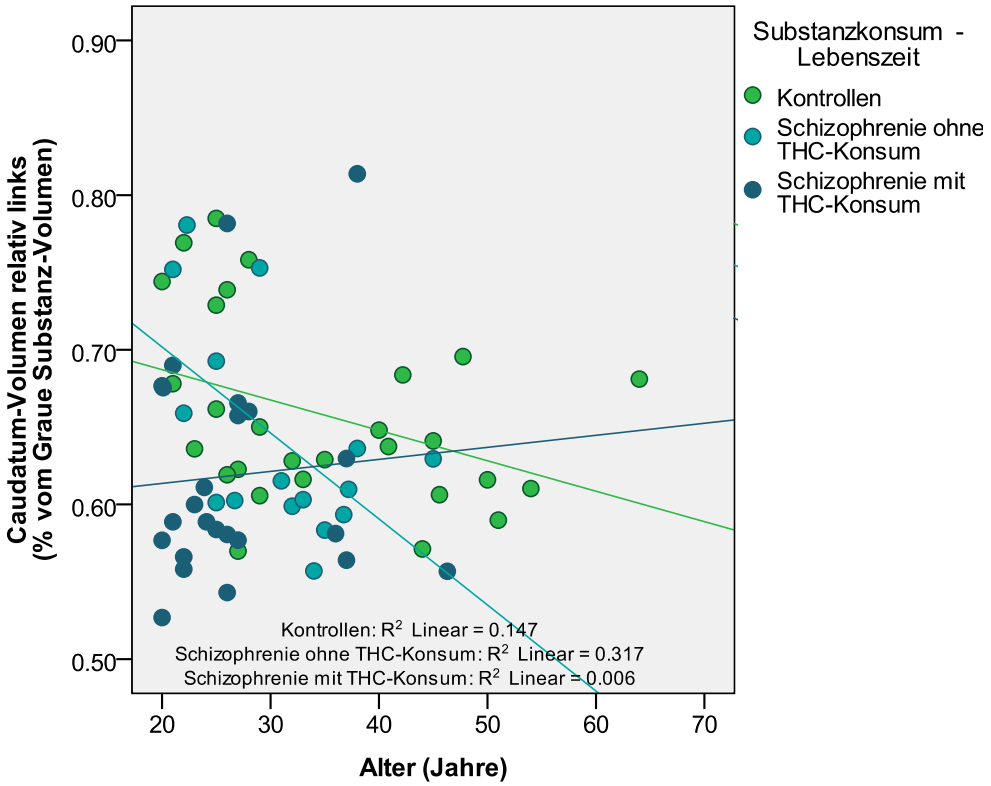
In unserem Gesamtvergleich aller untersuchten schizophrenen Patienten mit gesunden Kontrollen fanden wir für den rechten Nucleus caudatus eine signifikante Volumenminderung von 5,4 % und linksseitig von 4,5 %. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer volumetrischer MRT-Untersuchungen mittels VBM an schizophren ersterkrankten wie auch chronisch kranken Patienten, welche eine

signifikante bilaterale Volumenminderung fanden (Chakos et al. 1994, Salgado-Pineda et al. 2003, Salgado-Pineda et al. 2004, Chua et al. 2007). Eine weitere Studie vermerkte hier allerdings lediglich einen Trend (DeLisi et al. 1991), während eine weitere Studie lediglich eine unilateral linksseitige Volumenminderung berichtete (Marcelis et al. 2003). Demgegenüber berichtete eine andere Studie wiederum nur eine unilateral rechtsseitige Volumenminderung des Nucleus caudatus (Hulshoff Pol et al. 2004). Schließlich fanden sich bei einem Vergleich schizophren ersterkrankter Patienten mit gesunden Kontrollen bilateral keinerlei Volumenänderungen des Nucleus caudatus (Gunduz et al. 2002). Durchgängig ist für unsere wie auch die o.g. Untersuchungen kritisch anzumerken, dass es sich sämtlich um sehr kleine und darum nicht repräsentative Stichproben handelte. Weiterhin lagen den genannten Untersuchungen zur bilateralen Volumenreduktion MRT-Bilder mit unterschiedlich grober Schichtdicke zugrunde, was die unterschiedliche Befundlage gleichfalls erklären könnte. Grundsätzlich ist es natürlich schwierig, eine manuelle Segmentierung mit feinerer Schichtdicke mit VBM-Analysen von strukturellen MRT-Datensätzen, die ursprünglich teilweise für die Durchführung einer funktionellen MRT-Studie gewonnen wurden, zu vergleichen. Hinsichtlich der als Vergleich hinzugezogenen VBM-Studien ist anzumerken, dass die in allen Fällen verwendeten Protokolle starken Einfluss auf die Ergebnisse hatten. So kann z.B. besonders ein kleiner Smoothing Kernel, also die glättende Verringerung (smoothing) der Auflösung in einem kleinen Radius (Kernel), zu falsch positiven Resultaten führen (Wilke et al. 2003). Andererseits vermerkten Honea et al. in ihrer Metaanalyse, dass zum Auffinden von Veränderungen in sehr kleinen Arealen ein niedriger Smoothing Kernel größere statistische Aussagekraft besitze (Honea et al. 2005). Generell sollte der Smoothing Kernel etwas größer als die kleinste anatomische Struktur sein, in der eine Veränderung erwartet wird (Hopfinger et al. 2000).

Ein singulärer Einfluss von Cannabis auf das Volumen des Nucleus caudatus ließ sich in der Subgruppenanalyse von schizophrenen Patienten mit vs. solchen ohne Cannabiskonsum in unserer Studie nicht nachweisen und deckt sich mit der Literatur (vgl. Tabelle 1.5). Numerisch deutet sich in unseren Ergebnissen allerdings eine steigende bilaterale Volumenreduktion von gesunden Kontrollen über schizophren ersterkrankte Patienten ohne Cannabiskonsum bis hin zu denjenigen mit Cannabiskonsum an, was letztlich doch auf einen Einfluss von Cannabis auf den

Nucleus caudatus, zumindest in einem funktionellen Bereich, hinweisen könnte (s. Abbildung 4.4).

Abbildung 4.4: Volumen Nucleus caudatus links



Grundsätzlich zeigte sich in der einzigen Studie, welche sich mit Auswirkungen von Cannabiskonsum auf den Nucleus caudatus bei der Schizophrenie befasst hat, in sehr kleinen, post mortem entnommenen Stichproben bei chronisch erkrankten schizophrenen Patienten mit bzw. ohne Cannabiskonsum im Vergleich mit zwei entsprechenden gesunden Kontrollkollektiven für die Patienten ohne Cannabiskonsum im Vergleich mit der entsprechenden Kontrollgruppe eine verminderte Bindung von [^{3}H]mazindol an Dopamintransportern im Nucleus caudatus, nicht jedoch bei Cannabiskonsumenten (Dean et al. 2003). Die Autoren merken berechtigterweise für post mortem Studien generell kritisch an, dass die chronisch schizophrenen Patienten während ihres Lebens antipsychotisch behandelt wurden und die beobachteten Effekte somit auch daher stammen könnten. Weiterhin berücksichtigten sie den Nucleus caudatus weder beidseitig noch strukturell in toto.

In einem Tiermodell an Ratten zeigte sich, dass die Gabe von Cannabis sowohl die Dopaminaufnahme im Striatum vermindert also auch die Freisetzung von Dopamin fördert (Sakurai-Yamashita et al. 1989). Aus diesen Daten könnte man folgern, dass Cannabis bei der Ratte den nigro-striatalen dopaminergen Regelkreis stimuliert. Eine

neuere Studie zeigte, dass Anandamid, ein endogener Ligand für Cannabisrezeptoren, die Freisetzung im Striatum ebenfalls steigert (Cadogan et al. 1997). Dieses gilt ebenfalls für das mesolimbische System durch Aktivierung des CB_1-Rezeptors (Gessa et al. 1998). Aus diesen Studien könnte man schließen, dass der CB_1-Rezeptor eine physiologische Rolle in der Regulation der dopaminergen Aktivität spielt. Unsere volumetrischen Befunde zeigen nun, dass der Nucleus caudatus möglicherweise an der Pathophysiologie der Schizophrenie beteiligt ist. Somit könnte eine Dysfunktion im kortiko-striato-thalamo-kortikalen GABAergen und glutamatergen Schaltkreis bestehen, welche zur Disinhibition des Thalamus beitragen könnte (Carlsson et al. 1999, Carlsson et al. 2001).

Für den singulären Einfluss familiärer Belastung hingegen fand sich eine signifikante bilaterale Volumenreduktion des Nucleus caudatus gegenüber der Kontrollgruppe. Interessanterweise zeigte der Vergleich der Subgruppen schizophren ersterkrankter Patienten mit bzw. ohne familiäre Belastung mit gesunden Kontrollen in der statistischen Auswertung bilateral eine numerisch auffällige progressive Minderung des mittleren relativen Volumens, die allerdings in den Subgruppenanalysen lediglich für schizophren ersterkrankte Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen signifikant blieb, nicht aber in den anderen Subgruppenvergleichen. Ein vergleichbarer Effekt in Bezug auf die Form des Nucleus caudatus fand sich für chronisch erkrankte schizophrene Patienten im Vergleich mit gesunden erstgradigen Angehörigen. Obwohl sich in Bezug auf das Volumen nach Korrektur für das Gesamtvolumen des Gehirns keine volumetrischen Unterschiede mehr fanden, blieben die Unterschiede in der Form bei den schizophrenen Patienten und ihren erstgradigen Angehörigen sehr wohl signifikant (Mamah et al. 2008); entsprechende Befunde gibt es für medikamentös nicht behandelte schizophrene Patienten (Ballmaier et al. 2008). Sowohl diese wie auch unsere Ergebnisse lassen somit auf einen genetischen Einfluss auf den Nucleus caudatus bei der Schizophrenie schließen. Chronisch schizophrene Patienten hingegen wiesen ein bilateral vergrößertes Volumen des dorsalen Striatums im Vergleich mit sowohl gesunden erstgradigen Angehörigen als auch gesunden Kontrollen auf, was in post hoc Analysen für das bilaterale Volumen des Nucleus caudatus bestätigt werden konnte (Goldman AL et al. 2008). Dieser Befund bestätigt frühere Ergebnisse in einer kleinen Stichprobe monozygoter Zwillinge diskordant für Schizophrenie und gesunder Zwillingspaare (Bridle et al. 2002). Selbiges wurde bereits zuvor in einem

Vergleich chronisch erkrankter schizophrener Patienten mit deren gesunden Geschwistern gefunden (Staal et al. 2000). In einem jüngst publizierten, sehr umfangreichen Vergleich monozygoter Zwillinge, konkordant oder diskordant für Schizophrenie, ließen sich wiederum in allen Gruppenvergleichen keine Volumenänderung für diese Hirnregion feststellen (Ettinger et al. 2012).

Die gleichen Schlüsse zogen bereits 1998 die Autoren einer MRT-Studie bei Neuroleptika-naiven schizophren ersterkrankten Patienten, die eine bilateral signifikante Volumenreduktion des Nucleus caudatus ergab (Keshavan et al. 1998). Dieser These folgten stringent weitere Einzelstudien bis in die Gegenwart (Gur et al. 1998, Gunduz et al. 2002, Scherk und Falkai 2006, Ettinger et al. 2012). Inzwischen ist sie bekräftigt durch ein systematisches Review (Moncrieff und Leo 2010) sowie eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse mit mehr als 18.000 Probanden, welche die bilaterale Reduktion des Nucleus caudatus bei Neuroleptika-naiven Patienten gegenüber antipsychotisch behandelten schizophrenen Patienten bestätigt (Haijma et al. 2012).

Die Diskrepanz zwischen der o.g. Zwillingsstudie von Ettinger et al. mit unserem Befund könnte auf den divergenten Stichproben, nämlich der Untersuchung chronisch schizophrener Patienten mit antipsychotischer Langzeitmedikation, beruhen (Ettinger et al. 2012).

Dies bestätigen Studien, die sowohl im Tiermodell bei Ratten als auch in Humanstudien bei schizophren ersterkrankten Patienten, die vorwiegend mit typischen Antipsychotika behandelt wurden, ein erhöhtes striatales Volumen fanden (Chakos et al. 1994, Chakos et al. 1998, Lee et al. 1999).

Weiterhin folgten wir zwar für die manuelle Segmentierung des Nucleus caudatus einem vergleichbaren Protokoll wie dem der Studie von Ettinger et al., dennoch sind die Ergebnisse trotz Inter- und Intrarater-Reliabilität ein stark vom jeweiligen Untersucher abhängiger Vorgang.

Wie bereits für den Hippokampus und die Amygdala fanden sich in der ANCOVA im Nucleus caudatus beim Vergleich der Extremgruppe der doppelt belasteten schizophren Ersterkrankten mit solchen, welche nur einen oder keinen der Risikofaktoren aufwiesen, beidseitig hochsignifikante Volumenreduktionen im Nucleus caudatus. Diese Reduktionen blieben im 3-Gruppenvergleich beidseitig mit einer linksseitigen Volumenreduktion von 9,9 % und rechtsseitig um 10,9 % hochsignifikant erhalten. Den hypothetisch angenommenen additiven Effekt von

Cannabiskonsum auf den Risikofaktor familiäre Belastung konnten wir in unserem 5-Gruppenvergleich zwar nicht bestätigen, führen dies aber wiederum auf die kleine Stichprobengröße zurück.

4.2.6 Corpus callosum

In Übereinstimmung mit unseren eigenen Ergebnissen bei ersterkrankten Patienten stehen verschiedene Studien, die auch bei chronisch schizophrenen Patienten keine Veränderung der Gesamtfläche des CC im Vergleich mit gesunden Kontrollen fanden (Smith RC et al. 1987, Mathew et al. 1985, Kelsoe et al. 1988, Hauser et al. 1989, Casanova et al. 1990, Raine et al. 1990, Woodruff et al. 1997, Meisenzahl et al. 1999). Untersuchungen für ersterkrankte schizophrene Patienten mit unserer Methodik liegen nicht vor. Im Widerspruch zu unseren eigenen Ergebnissen fanden jedoch einige Arbeitsgruppen bei chronisch erkrankten schizophrenen Patienten eine vergrößerte Gesamtfläche des CC (Nasrallah et al. 1986, Uematsu und Kaiya 1988). Dies bestätigt auch eine Metaanalyse von 11 Studien zur Gesamtfläche des CC bei Schizophrenie (Woodruff et al. 1995). Andere Arbeitsgruppen allerdings berichten wiederum verkleinerte Gesamtflächen des CC für chronisch erkrankte schizophrene Patienten (Rossi et al. 1988, Rossi et al. 1989, Stratta et al. 1989, Woodruff et al. 1993). Auch Tibbo et al. fanden in einer großen Stichprobe von chronisch schizophrenen männlichen Patienten im Vergleich mit männlichen gesunden Kontrollen eine verkleinerte Gesamtfläche des CC. Die Autoren betrachten zudem kritisch die hierzu vorliegenden divergenten Befunde verschiedener klinischer Studien und vermuten als Ursache unterschiedliche Akquisitionstechniken sowie heterogene Stichproben (Tibbo et al. 1998). Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse, die Woodruff et al. selbst bei einer eigenen Replikationsstudie feststellten, rückte das Geschlecht als möglicher Einflussfaktor auf die Größe der Fläche des CC bei Gesunden wie auch chronisch schizophrenen Patienten in den Fokus (Woodruff et al. 1993, Woodruff et al. 1997). Bereits 1972 hatte Zilles nachgewiesen, dass das weibliche Gehirn ein etwa 10 % größeres CC aufweist als das männliche, wenn man die signifikante Korrelation zwischen Größe des Gesamthirnvolumens und der Fläche des CC mit berücksichtigt (Zilles 1972). Dies bestätigt eine Studie, der zufolge anteriore Areale des CC lediglich bei männlichen schizophrenen Patienten vergrößert waren, die zudem nur eine relativ kurze Krankheitsdauer aufwiesen (Colombo et al. 1994). Eine MRT-Studie zu schizophren

ersterkrankten Patienten deutete darauf hin, dass Patientinnen eine kleinere Gesamtfläche des CC aufwiesen als weibliche gesunde Kontrollen, wohingegen für die männlichen Studienteilnehmer insgesamt keine Abweichungen festgestellt wurden (Hoff et al. 1994). Aus diesem Grunde empfahlen bereits Tibbo et al., entsprechend ihrer eigenen Studie geschlechtshomogene Stichproben zu untersuchen (Tibbo et al. 1998). In unserer eigenen Stichprobe, für die wir sowohl Frauen als auch Männer rekrutierten, fanden wir ebenfalls einen signifikanten Einfluss des Geschlechtes auf die Gesamtfläche des Corpus callosum, nicht jedoch auf die Subsegmente. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass unsere Stichprobe vermutlich zu klein war um einen relevanten Einfluss des Geschlechtes auf die einzelnen Subsegmente des Corpus callosum zu finden.

Hinsichtlich der Fläche der Subsegmente des CC fanden wir im Vergleich der schizophren ersterkrankten Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe den relativen Flächenanteil des Segmentes CC1 an der mittsagittalen Gesamtfläche des Corpus callosum signifikant um 4,8% vergrößert. Gegenteiliges berichten andere Studien, allerdings mit chronisch schizophrenen Patienten, wonach keine Flächenänderungen in den Subsegmenten des CC festgestellt werden konnten (Tibbo et al. 1998, Meisenzahl et al. 1999). Jene von uns gefundene Vergrößerung könnte auf eine unterschiedliche Form des CC bei schizophren ersterkrankten Patienten hindeuten. Auf eine veränderte CC-Form bei numerisch gleicher Fläche bei schizophren ersterkrankten Patienten im Vergleich mit gematchten gesunden Kontrollen deuten zumindest die Ergebnisse einer Studie hin, die Winkel der Krümmungen und Breite des CC zwischen den Diagnosegruppen verglich (Frumin et al. 2002).

Unsere Studie ist die erste, welche die Querschnittsfläche bei ersterkrankten schizophrenen Patienten mit und ohne Cannabiskonsum untersucht hat. Methodisch vergleichbare Untersuchungen des CC ersterkrankter schizophrener Patienten liegen nicht vor. Unsere artifizielle Abgrenzung der Segmente CC1 bis CC5 ist allerdings stark untersucherabhängig und birgt Ungenauigkeiten in Bezug auf die beschriebenen neuroanatomischen Unterteilungen des CC in Rostrum, Genu, Truncus, Splenium und Cauda. Dabei korrespondiert das Segment CC1 mit Rostrum und Genu, die Segmente CC2 bis CC4 mit dem Truncus und das Segment CC5 mit dem Splenium Corporis callosi (Hampel et al. 1998). Ungeachtet der in unserer Studie beschriebenen Volumenveränderungen erhoben aktuelle Untersuchungen mittels DTI Befunde zur Konnektivität der weißen Substanz, nämlich die fraktionale

Anisotropie (FA). Entsprechend gibt es inzwischen zahlreiche Studien, welche Integrität, Form und Funktion des CC für die Gruppe schizophren ersterkrankter Patienten via DTI und VBM untersucht und divergente Resultate berichtet haben, die aber natürlich nur Indizien für unsere Hypothese liefern können (Kanaan et al. 2005). In einer Studie wird für diese Patientengruppe im Vergleich mit gematchten gesunden Kontrollen eine signifikant reduzierte FA im Splenium des CC, nicht aber im Genu berichtet (Cheung et al. 2008). Ein Vergleich schizophren ersterkrankter mit chronisch erkrankten Patienten wiederum lieferte erste Hinweise auf eine signifikant weniger ausgeprägte Reduktion der FA bei der erstgenannten Gruppe, unter anderem im Genu des CC (Friedman et al. 2008). Eine weitere Studie beschreibt eine verminderte FA im Genu des CC nur bei chronisch, nicht aber ersterkrankten schizophrenen Patienten (Kong et al. 2011). Zieht man die von uns verwendete Methodik in Betracht, korrespondiert das von uns vergrößert vorgefundene Segment CC1 mit dem Genu und spricht für die These von einer bereits bei schizophren ersterkrankten Patienten gestörten Integrität weißer Faserbahnen im CC. Dies könnte auch Konsequenzen auf der Symptomebene nach sich ziehen. Eine Studie zeigt so z.B. eine Korrelation von reduzierter FA bei chronisch schizophrenen Patienten in der posterioren Region des linken CC mit einer verschlechterten Emotionswahrnehmung (Miyata et al. 2010).

Im Vergleich schizophren ersterkrankter Patienten mit Cannabiskonsum gegenüber denjenigen ohne Konsum fanden wir für den relativen Flächenanteil des Segmentes CC2 eine hochsignifikant um 12,7 % vergrößerte Fläche. In der Literatur findet sich lediglich eine Arbeit, welche sich explizit mit dem Einfluss von Cannabis auf das CC bei schizophren ersterkrankten Patienten auseinandersetzt. Hiernach zeigte sich bei fehlendem Cannabiskonsum eine reduzierte FA, jedoch lediglich im Splenium des CC, welches in etwa unserem Segment CC5 entspricht. Bei vorliegendem Cannabiskonsum konnten jedoch keine Veränderungen im CC festgestellt werden (Dekker et al. 2008). Eine jüngst hierzu veröffentlichte Studie bestätigt diesen Befund auch für eine Stichprobe gesunder Probanden mit langjährigem Cannabiskonsum in der Vorgeschichte, bei welchen eine Verschlechterung der axonalen Konnektivität im Splenium vorlag (Zalesky et al. 2012). Dies kongruiert mit einer weiteren Untersuchung, die bei gesunden Probanden mit langjährigem Cannabiskonsum eine verminderte mittlere Diffusion (Lopez de Lara et al. 2010) einer Region des CC im Verbindungsbereich beider präfrontaler Hirnregionen fand (Arnone et al. 2008).

Demgegenüber berichteten zwei Studien von keinerlei Veränderungen im Corpus callosum infolge von Cannabiskonsum bei chronisch schizophrenen Patienten (Gruber SA und Yurgelun-Todd 2005, DeLisi et al. 2006). Unsere Ergebnisse beruhen als einzige auf einer Untersuchung schizophren ersterkrankter Cannabiskonsumenten im Hinblick auf die mittsagittale Fläche des CC. Es ließe sich vermuten, dass tatsächlich Cannabiskonsum auch bei schizophren ersterkrankten Patienten die Form des CC beeinflusst und könnte somit als Indikator für eine ausgeprägter gestörte Konnektivität bei schizophrenen Patienten ohne Cannabiskonsum mit der berichteten signifikant kleineren Fläche des CC2 und somit des anterioren Teils des CC interpretiert werden. Bei gesunden langjährigen Cannabiskonsumenten wurde im Gegensatz zu unseren eigenen Befunden eine Beeinträchtigung der weißen Substanz im posterioren Teil des CC gefunden (Zalesky et al. 2012). Eine pathophysiologische Theorie der Schizophrenie legt eine gestörte interhemisphärische Konnektivität durch das Corpus callosum nahe (Friston 1998, Crow et al. 2007). Dabei weisen die meisten Befunde auf eine Hypokonnektivität hin, allerdings fanden sich bei einigen schizophrenen Patienten Hinweise auf eine Hyperkonnektivität (Innocenti et al. 2003).

Gemäß der einzigen zum CC vorliegenden Proteomstudie zeigten sich Proteine, die in zytoskeletale Struktur und Funktion, Neuroprotektion und den Energiestoffwechsel involviert sind, im rechten und linken Genu bei chronisch schizophrenen Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen verändert exprimiert (Sivagnanasundaram et al. 2007), was auf eine allgemeine Strukturveränderung und Funktionsdefizite hinweist. Da unsere Patienten im Schnitt wenige Wochen mit Antipsychotika behandelt waren, kann ein zusätzlicher Einfluss von Antipsychotika auf die Struktur des CC trotz fehlender Korrelation mit der antipsychotischen Dosis in CPZ nicht ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 4.3). So zeigte sich ein Einfluss von Haloperidol auf die Aktivierung von adulten Oligodendrozyten im CC adulter Mäuse (Wang H et al. 2010), wodurch sich auf einen Einfluss von antipsychotischer Medikation auf die Struktur und Form des CC schließen lassen könnte. Sollten sich diese Ergebnisse bestätigen, könnte dies die stringent divergenten Ergebnisse für erst- vs. chronisch erkrankte schizophrene Patienten erklären.

Hinsichtlich des Vergleichs des CC bei schizophren ersterkrankten Patienten unter Berücksichtigung des Einflusses familiärer Belastung zeigten sich keine Auffälligkeiten. Unsere Ergebnisse decken sich dabei mit denjenigen einer

methodisch vergleichbaren Studie bei chronisch schizophrenen Patienten mit familiärer Belastung und deren gesunden erstgradigen Angehörigen (Chua et al. 2000). Eine kombinierte MRT- und DTI-Studie mit chronisch schizophrenen Patienten und gematchten erstgradigen gesunden Angehörigen sowie Kontrollen zeigte jedoch für sowohl Patienten als auch deren Angehörige ein kleineres Volumen des CC, speziell im posterioren Genu, dem Isthmus und dem Splenium gegenüber der Kontrollgruppe. Auch die durchschnittliche Diffusion des gesamten CC war bei Patienten und deren gesunden Angehörigen erhöht, was den Autoren zufolge auf eine verminderte Kompaktheit der weißen Substanz und einen größeren interzellulären Abstand hinweisen könnte (Knöchel et al. 2012). In einem expliziten Vergleich schizophren ersterkrankter Patienten gegenüber solchen mit bzw. ohne familiäre Belastung sowie Kontrollen zeigte sich mittels MRT- und DTI-Analysen eine reduzierte FA im rechten CC, die bei Patienten mit familiärer Belastung deutlicher ausgeprägt war (Wang Q et al. 2011). Unsere methodische Auswertung berücksichtigte jedoch keine laterale Differenzierung zwischen rechtem und linkem CC im mittsagittalen Segment, wodurch die vorgenannten Ergebnisse nur eingeschränkt mit den unsrigen vergleichbar sind.

In der ANOVA des 5-Gruppenvergleichs unter Berücksichtigung der Faktoren Cannabiskonsum und familiäre Belastung zeigte sich zunächst eine um 13,4 % vergrößerte relative Fläche des Segmentes CC2 in der Subgruppenanalyse der Patienten, für die beide Faktoren bejaht wurden gegenüber jenen, für welche sie nicht zutrafen. In der ANCOVA unter Einbeziehung der Kovariate „Bildungsdauer“ blieb das Signifikanzniveau jedoch nicht bestehen, hier zeigte sich lediglich noch ein numerischer Trend der Mittelwerte. Eine Kombination von familiärer Belastung und Cannabiskonsum scheint somit keinen signifikanten zusätzlichen Einfluss auf die mittsagittale Fläche des CC auszuüben.

4.3 Ausblick

Wir haben in dieser Studie ein innovatives Design verwendet, welches nach unserer Kenntnis bislang noch nicht zur Anwendung kam: So haben wir als erste Arbeitsgruppe versucht, einen additiven Effekt von zwei singulär bereits etablierten Risikofaktoren für die Schizophrenie auf das Volumen einzelner Hirnregionen festzustellen. Interessante Hinweise ergaben sich aus unserer Möglichkeit,

Hippokampus und Amygdala in dieser speziellen Population deutlich voneinander abgrenzen zu können, was in zurückliegenden Studien noch nicht erfolgte.

Wie sich insbesondere an den Volumenminderungen im Hippokampus, der Amygdala und dem Nucleus caudatus bei Betrachtung der Extremgruppe doppelt belasteter schizophren Ersterkrankter zeigte, sollten unter Berücksichtigung der oben genannten Limitierungen der vorliegenden Studie zukünftige Stichproben allerdings insgesamt größer sein und bei den Vergleichsgruppen eine ausgewogenere Geschlechterverteilung aufweisen. Alternativ oder ergänzend wären zudem eingeschlechtliche Stichproben wünschenswert, da ein Geschlechtereinfluss auf kortikale und subkortikale Hirnregionen gezeigt wurde. Wie etliche andere Arbeitsgruppen haben wir unsere Stichproben lediglich im Querschnitt untersucht, wobei longitudinale Studiendesigns zu unserer Fragestellung hinsichtlich der Ergebnisse weit vielversprechender sein dürften. Gleiches gilt für VBM bei größeren Stichproben mittels semiautomatischer und automatischer subkortikaler Segmentierungsverfahren, um eine breitere Datenbasis bezüglich hier nicht berücksichtigter Hirnregionen zu schaffen. Bezüglich des Einflusses von Cannabis auf die weiße Substanz bedarf es weiterer DT-Bildgebungsstudien, ebenso dürfte eine Kombination von struktureller und funktioneller MRT in einem multimodalen Ansatz den Kenntnisstand erweitern. Eine Kohorte mit schizophren ersterkrankten, bei Durchführung der ersten MRT noch Neuroleptika-naiven Patienten im Vergleich zu einer ausreichenden Anzahl von Patienten mit und ohne Cannabiskonsum für einen sinnvollen statistischen Vergleich lässt sich allerdings voraussichtlich nur schwer rekrutieren.

Die Erfassung des prämorbiden Cannabiskonsums schizophren ersterkrankter Patienten findet bislang vielfach noch anhand zu vager Instrumente statt, darum sollten künftige Untersuchungen zu dieser Thematik standardisierte Skalen für eine bessere und detailliertere Erhebung verwenden. Vielversprechend für eine Vertiefung der Fragestellung wäre zudem auch ein interdisziplinärer Ansatz, nämlich das konsumierte Cannabis im Hinblick auf die Konzentration der Hauptwirkstoffe wie z.B. dem Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol chemisch zu analysieren. Da die Wirkung von Cannabis bei nicht-psychiatrisch erkrankten Kontrollprobanden bislang nur wenig untersucht ist, könnte eine zusätzliche Untersuchung dieser Gruppe wertvolle Aufschlüsse geben. Nicht außer Acht gelassen werden sollten bei solch weiterführenden Untersuchungen überdies parallele Tiermodelle zur Schizophrenie,

welche den Einfluss von Cannabis auf zellulärer Ebene analysieren und so vertiefte Einblicke in den Einfluss der Substanz auf die Funktionsweise ermöglichen können.

5. Zusammenfassung

Als wichtige Faktoren für die Entstehung der Schizophrenie werden sowohl Cannabiskonsum als Umwelteinfluss wie auch das Vorkommen der Erkrankung bei erst- und zweitgradigen Verwandten als genetischer Einfluss diskutiert. Hirnvolumetrische Veränderungen wie z.B. Volumenreduktionen der Hippokampi oder größere Volumina der Ventrikel und Veränderungen der Integrität der Faserbahnen der weißen Substanz sind gut replizierte Befunde sowohl bei erst- wie auch chronisch erkrankten schizophrenen Patienten. In dieser Untersuchung sollte nun der Frage nachgegangen werden, ob ersterkrankte schizophrene Patienten mit und ohne Cannabiskonsum und mit und ohne familiäre Belastungsfaktoren in der Krankengeschichte und Kombination dieser Risikofaktoren mehr hirnstrukturelle Veränderungen ausweisen als ersterkrankte schizophrene Patienten ohne diese Risikofaktoren. Dies ist bisher in der Literatur nicht bekannt.

Wir untersuchten hierzu bei insgesamt 47 ersterkrankten schizophrenen Patienten (SZ) und 30 gesunden Kontrollprobanden (HC) anhand von manueller Segmentierung von 1,5 Tesla MRT-Bildern das Volumen der grauen Substanz, der weißen Substanz, des Hippokampus, der Amygdala, des Nucleus caudatus und der mittleren sagittalen Querschnittfläche des Corpus callosum. Weiterhin erhoben wir soziodemographische Daten, die Medikation und die Ausprägung der psychopathologischen Symptome. Die Patientengruppe unterteilten wir anhand der Krankengeschichte in vier Subgruppen: Patienten mit Cannabiskonsum und familiärer Belastung ($SZ^{+THC+FAM}$, n=10), mit Cannabiskonsum ohne familiäre Belastung ($SZ^{+THC-FAM}$, n=19), ohne Cannabiskonsum mit familiärer Belastung ($SZ^{-THC+FAM}$, n=5) und Patienten ohne diese beiden Risikofaktoren ($SZ^{-THC-FAM}$, n=13).

Die Patienten mit Cannabiskonsum in der Vorgeschichte waren bei Ersterkrankung signifikant jünger und wiesen eine geringere Bildungsdauer auf als die Patienten ohne prämorbiden Cannabiskonsum. Das relative Volumen des linken Hippokampus war im Vergleich zwischen allen schizophren ersterkrankten Patienten und gesunden Kontrollen um 14,2% reduziert. Sowohl das linke (-14,9%) als auch das rechte (-9,1%) relative Amygdalavolumen war bei den SZ im Vergleich zu den HC signifikant vermindert. Ein Einfluss von familiärer Belastung oder Cannabiskonsum auf das

Volumen dieser beiden Hirnstrukturen ließ sich nicht nachweisen. Der Nucleus caudatus fand sich bei den SZ sowohl links (-4,5%) als auch rechts (-5,4%) in Vergleich zu den HC signifikant vermindert. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für diese Region ein Einfluss der familiären Belastung, nicht aber für Cannabiskonsum. Weiterhin fanden wir bei den SZ^{+THC} eine Vergrößerung der relativen Fläche des Segmentes CC2 des Corpus callosum.

Insgesamt ist also festzustellen, dass sich in unserer prospektiven Querschnittsuntersuchung lediglich ein Einfluss von Cannabis auf das Segment CC2 des Corpus callosum zeigte. Das relative Amygdalavolumen unterlag dem Einfluss des genetischen Faktors der familiären Belastung. Eine stärkerer Einfluss der Kombination beider Risikofaktoren auf volumetrische Veränderungen ließ sich bei keiner der untersuchten Hirnregionen zeigen. Die vergrößerte Querschnittsfläche des Segmentes CC2 könnte als Indikator für eine ausgeprägter gestörte Konnektivität bei schizophrenen Patienten ohne komorbiden Substanzkonsum interpretiert werden. Zukünftige Studien sollten größere Stichproben von ersterkrankten schizophrenen Patienten, eine Kontrollgruppe von altersgleichen Probanden mit Cannabiskonsum ohne Anzeichen einer psychotischen Erkrankung über einen längeren Zeitraum mit multimodalen Bildgebungsmethoden untersuchen.

6. Anhang

Tab. 3.1: Demographische Variablen und Psychopathologie für alle ersterkrankte schizophrene Patienten (SZ) und gesunde Kontrollprobanden (HC)

	Kontrollen (HC)			Schizophrenie (SZ)			ANOVA		
	n	**m**	**sd**	**n**	**m**	**sd**	**F**	**df**	**p**
Alter bei MRT (Jahre)	30	34,41	11,63	47	28,69	7,35	7,02	1,45	**0,010**
Bildungsdauer (Jahre, Schule + evtl. Studium)	30	15,33	2,58	47	12,79	2,69	16,97	1,45	**<0.0005**
Bildungsdauer (Jahre, Schule ohne spätere Ausbildung)	30	11,97	1,69	47	10,62	1,73	11,37	1,45	**0,001**
Psychosedauer bis U1 (Wochen)				47	41,94	56,10			
Prodromdauer bis U1 (Wochen)				47	180,89	171,03			
PANSS positiv Score U0				47	21,81	6,12			
PANSS negativ Score U0				47	22,19	7,09			
PANSS allgemein Score U0				47	47,89	9,91			
PANSS total Score U0				47	91,89	17,68			
CGI bei Aufnahme				46	5,76	0,71			
GAF bei Aufnahme				46	31,04	12,64			
MMST Gesamtscore U1				47	29,45	1,06			
CPZ-Äquivalent Tagesdosis				47	349	328			
CPZ-Äquivalent kumulative Dosis bis U1				47	8182	13066			
	# erstes / # zweites item			# erstes / # zweites item			**Chi²-Test**		
							Chi²	**df**	**p**
Geschlecht (# männlich / # weiblich)	13 / 17			32 / 15			4,62	1	**0,032**
Händigkeit (# rechts / # nicht rechts)	23 / 7			39 / 8			0,47	1	0,50

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art

Tab. 3.2: Demographische Variablen und Psychopathologie ersterkrankter schizophrener Patienten mit Cannabiskonsum (SZ^{+THC}) vs. ersterkrankte schizophrene Patienten ohne Cannabiskonsum (SZ^{-THC}) und gesunden Kontrollen (HC)

	HC			SZ^{-THC}			SZ^{+THC}			3-Gruppenvgl. SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC} vs. HC			2-Gruppenvgl. SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC}		
	n	**m**	**sd**	**n**	**m**	**sd**	**n**	**m**	**sd**	**F**	**df**	**p**	**F**	**df**	**p**
Alter bei MRT (Jahre)	30	34,41	11,63	18	31,89	7,15	29	26,70	6,87	5,44	2,74	**0,006**	6,13	1,45	**0,017**
Bildungsdauer (Jahre, Schule + evtl. Studium)	30	15,33	2,58	18	13,83	2,71	29	12,14	2,50	11,31	2,74	**<0.0005**	4,79	1,45	**0,034**
Bildungsdauer (Jahre, Schule ohne spätere Ausbildung)	30	11,97	1,69	18	11,00	1,68	29	10,38	1,74	6,45	2,74	**0,003**	1,45	1,45	0,24
Psychosedauer bis U1 (Wochen)				18	44,44	67,56	29	40,38	48,91				0,06	1,45	0,81
Prodromdauer bis U1 (Wochen)				18	228,17	213,27	29	151,55	134,57				2,29	1,45	0,14
PANSS positiv Score U0				18	21,67	4,46	29	21,90	7,03				0,02	1,45	0,90
PANSS negativ Score U0				18	20,22	7,22	29	23,41	6,84				2,32	1,45	0,14
PANSS allgemein Score U0				18	45,78	8,73	29	49,21	10,51				1,34	1,45	0,25
PANSS total Score U0				18	87,67	17,52	29	94,52	17,56				1,69	1,45	0,20
CGI bei Aufnahme				17	5,59	0,62	29	5,86	0,74				1,64	1,44	0,21
GAF bei Aufnahme				17	32,18	12,49	29	30,38	12,89				0,21	1,44	0,65
MMST Gesamtscore U1				18	29,67	0,77	29	29,31	1,20				1,26	1,45	0,27
CPZ-Äquiv. Tagesdosis				18	254	186	29	408	383				2,51	1,45	0,12
CPZ-Äquiv. kumulative Dosis bis U1				18	6752	8779	29	9070	15217				0,34	1,45	0,56
	# erstes / # zweites item			# erstes / # zweites item			# erstes / # zweites item			**Chi²**	**df**	**p**	**Chi²**	**df**	**p**
Geschlecht (# männlich / # weiblich)	13 / 17			10 / 8			22 / 7			6,51	2	**0,039**	2,11	1	0,15
Händigkeit (# rechts / # nicht rechts)	23 / 7			16 / 2			23 / 6			1,12	2	0,57	0,72	1	0,40

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art

Tab. 3.3: Demographische Variablen und Psychopathologie ersterkrankter schizophrener Patienten mit familiärer Vorbelastung (SZ^{+FAM}) vs. ersterkrankte schizophrene Patienten ohne familiäre Vorbelastung (SZ^{-FAM}) und gesunden Kontrollen (HC)

	HC			SZ^{-FAM}			SZ^{+FAM}			3-Gruppenvgl. SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM} vs HC			2-Gruppenvgl. SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM}		
	n	**m**	**sd**	**n**	**m**	**sd**	**n**	**m**	**sd**	**F**	**df**	**p**	**F**	**df**	**p**
Alter bei MRT (Jahre)	30	34,41	11,63	32	28,81	6,93	15	28,43	8,43	3,47	2,74	**0,036**	0,03	1,45	0,87
Bildungsdauer (Jahre, Schule + evtl. Studium)	30	15,33	2,58	32	13,38	2,77	15	11,53	2,07	11,58	2,74	**<0.0005**	5,24	1,45	**0,027**
Bildungsdauer (Jahre, Schule ohne spätere Ausbildung)	30	11,97	1,69	32	11,03	1,75	15	9,73	1,33	9,22	2,74	**<0.0005**	6,46	1,45	**0,015**
Psychosedauer bis U1 (Wochen)				32	47,63	57,69	15	29,80	52,33				1,03	1,45	0,32
Prodromdauer bis U1 (Wochen)				32	196,09	191,58	15	148,47	114,81				0,79	1,45	0,38
PANSS positiv Score U0				32	20,81	5,76	15	23,93	6,52				2,76	1,45	0,10
PANSS negativ Score U0				32	22,94	7,34	15	20,60	6,46				1,11	1,45	0,30
PANSS allgemein Score U0				32	45,91	8,85	15	52,13	10,99				4,32	1,45	**0,043**
PANSS total Score U0				32	89,66	15,86	15	96,67	20,83				1,63	1,45	0,21
CGI bei Aufnahme				32	5,66	0,70	14	6,00	0,68				2,39	1,44	0,13
GAF bei Aufnahme				32	32,38	12,85	14	28,00	12,02				1,17	1,44	0,28
MMST Gesamtscore U1				32	29,63	0,75	15	29,07	1,49				2,96	1,45	0,092
CPZ-Äquiv. Tagesdosis				32	366,56	373,39	15	312,00	208,09				0,28	1,45	0,60
CPZ-Äquiv. kumulative Dosis bis U1				32	9339,7	15349,2	15	5713,3	5450,2				0,78	1,45	0,38
	# erstes / # zweites item			# erstes / # zweites item			# erstes / # zweites item			**Chi²**	**df**	**p**	**Chi²**	**df**	**p**
Geschlecht (# männlich / # weiblich)	13 / 17			23 / 9			9 / 6			5,21	2	0,074	0,62	1	0,42
Händigkeit (# rechts / # nicht rechts)	23 / 7			28 / 4			11 / 4			1,77	2	0,41	1,45	1	0,23

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art

Tab. 3.4: Demographische Variablen und Psychopathologie ersterkrankter schizophrener Patienten mit familiärer Vorbelastung und Cannabiskonsum ($SZ^{+FAM+THC}$), familiärer Vorbelastung ohne Cannabiskonsum ($SZ^{+FAM-THC}$), ohne familiäre Vorbelastung mit Cannabiskonsum ($SZ^{-FAM+THC}$), ohne familiäre Vorbelastung und Cannabiskonsum ($SZ^{-FAM-THC}$) im Vergleich mit gesunden Kontrollen (HC)

	HC			$SZ^{+FAM+THC}$			$SZ^{+FAM-THC}$			$SZ^{-FAM+THC}$			$SZ^{-FAM-THC}$			4-Gr.-vgl. (ohne HC): $SZ^{+FAM+THC}$ vs $SZ^{+FAM-THC}$, $SZ^{-FAM+THC}$, $SZ^{-FAM-THC}$		
	n	**m**	**sd**	**n**	**m**	**sd**	**n**	**m**	**sd**	**n**	**m**	**sd**	**n**	**m**	**sd**	**F**	**df**	**p**
Alter bei MRT (Jahre)	30	34,41	11,63	10	26,84	8,54	5	31,60	8,11	19	26,63	6,07	13	32,00	7,10	1,96	3,43	0,13
Bildungsdauer (Jahre, Schule + evtl. Studium)	30	15,33	2,58	10	11,20	2,10	5	12,20	2,05	19	12,63	2,61	13	14,46	2,73	3,41	3,43	**0,026**
Bildungsdauer (Jahre, Schule ohne spätere Ausbildung)	30	11,97	1,69	10	9,50	1,18	5	10,20	1,64	19	10,84	1,83	13	11,31	1,65	2,52	3,43	0,070
Psychosedauer bis U1 (Wochen)				10	37,10	61,47	5	15,20	26,18	19	42,11	42,70	13	55,69	75,79	0,65	3,43	0,59
Prodromdauer bis U1 (Wochen)				10	169,00	112,76	5	107,40	119,87	19	142,37	146,82	13	274,62	226,34	2,08	3,43	0,12
PANSS positiv Score U0				10	24,90	7,43	5	22,00	4,18	19	20,32	6,46	13	21,54	4,72	1,26	3,43	0,30
PANSS negativ Score U0				10	21,90	6,71	5	18,00	5,66	19	24,21	6,96	13	21,08	7,77	1,23	3,43	0,31
PANSS allgemein Score U0				10	54,60	11,54	5	47,20	8,81	19	46,37	8,97	13	45,23	8,99	2,15	3,43	0,11
PANSS total Score U0				10	101,40	21,60	5	87,20	17,36	19	90,89	14,36	13	87,85	18,28	1,36	3,43	0,27
CGI bei Aufnahme				10	6,10	0,74	4	5,75	0,50	19	5,74	0,73	13	5,54	0,66	1,23	3,42	0,31
GAF bei Aufnahme				10	28,20	12,70	4	27,50	11,90	19	31,53	13,19	13	33,62	12,76	0,45	3,42	0,72
MMST Gesamtscore U1				10	28,70	1,70	5	29,80	0,45	19	29,63	0,68	13	29,62	0,87	2,33	3,43	0,088
CPZ-Äquiv. Tagesdosis				10	385,00	219,91	5	166,00	52,73	19	420,00	451,26	13	288,46	208,80	1,00	3,43	0,40
CPZ-Äquiv. kumulative Dosis bis U1				10	6840,0	6077,6	5	3460,0	3367,2	19	10244,2	18371,9	13	8017,7	9957,1	0,40	3,43	0,76
	# erstes / # zweites item			# erstes / # zweites item			# erstes / # zweites item			# erstes / # zweites item			# erstes / # zweites item			**df**		
Geschlecht (# männlich / # weiblich)	13 / 17			6 / 4			3 / 2			16 / 3			7 / 6			3,94	3	0,27
Händigkeit (# rechts / # nicht rechts)	23 / 7			7 / 3			4 / 1			16 / 3			12 / 1			2,05	3	0,56

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art

Tab. 3.5.: Alle ersterkrankte schizophrene Patienten (SZ) im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden (HC)

		HC			SZ			% Diff. SZ vs. HC	Faktor Diagnose		
		n	m	sd	n	m	sd		df	F	p
Absolute Volumina											
Graue Substanz (GM) (cm³)		30	735,368	95,10	47	751,424	75,58	2,2	2,74	0,7	0,41
Weiße Substanz (WM) (cm³)		30	434,582	61,46	47	442,923	55,15	1,9	2,74	0,4	0,54
Relative Volumina (% von GM)											
Hippokampus	**links**	28	0,390	0,07	41	0,335	0,09	-14,2	2,66	7,4	**0,008**
	rechts	28	0,370	0,06	41	0,346	0,07	-6,5	2,66	2,0	0,17
Amygdala	**links**	28	0,187	0,04	39	0,159	0,03	-14,9	2,64	12,7	**0,001**
	rechts	28	0,197	0,04	39	0,179	0,03	-9,1	2,64	4,1	**0,048**
Nucleus Caudatus	**links**	28	0,658	0,06	40	0,628	0,07	-4,5	2,65	3,4	0,072
	rechts	28	0,666	0,06	40	0,630	0,07	-5,4	2,65	4,3	**0,042**
Relative Flächen											
Corpus callosum (CC) gesamt (% von WM)		25	1,901	0,21	35	1,870	0,22	-1,6	2,57	0,3	0,60
Corpus callosum, Segment 1 (Anteil von CC gesamt)		26	0,264	0,03	36	0,277	0,03	4,8	2,59	2,6	0,11
Corpus callosum, Segment 2 (Anteil von CC gesamt)		26	0,173	0,02	36	0,174	0,02	0,6	2,59	0,0	0,84
Corpus callosum, Segment 3 (Anteil von CC gesamt)		26	0,162	0,02	36	0,160	0,02	-1,2	2,59	0,1	0,71
Corpus callosum, Segment 4 (Anteil von CC gesamt)		26	0,178	0,03	36	0,174	0,03	-2,7	2,59	0,4	0,54
Corpus callosum, Segment 5 (Anteil von CC gesamt)		26	0,222	0,04	36	0,215	0,04	-3,2	2,59	0,5	0,49

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art

Tab. 3.6: Ersterkrankte schizophrene Patienten mit Cannabiskonsum (SZ^{+THC}) im Vergleich zu ersterkrankten schizophrenen Patienten ohne Cannabiskonsum (SZ^{-THC})

	Kontrollen (HC)			SZ^{-THC}			SZ^{+THC}			% Diff. SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC}	% Diff. SZ^{+THC} vs. HC	Faktor THC (3-Gruppenvgl.)			Subgruppen SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC}	Subgruppen SZ^{+THC} vs. HC
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd			df	F	p	p	p
Absolute Volumina																
Graue Substanz (GM) (cm³)	30	735,368	95,10	18	721,006	57,83	29	770,305	79,94	6,8	4,8	2,74	2,4	0,10	**0,028**	0,13
Weiße Substanz (WM) (cm³)	30	434,582	61,46	18	421,156	42,18	29	456,434	58,51	8,4	5,0	2,74	2,4	0,10	**0,031**	0,17
Relative Volumina (% von GM)																
Hippokampus links	28	0,390	0,07	16	0,328	0,07	25	0,339	0,10	3,2	-13,2	2,66	3,7	**0,029**	0,72	**0,035**
rechts	28	0,370	0,06	16	0,341	0,07	25	0,348	0,08	2,0	-5,8	2,66	1,0	0,37	0,78	0,27
Amygdala links	28	0,187	0,04	15	0,159	0,03	24	0,160	0,02	0,7	-14,7	2,64	6,3	**0,003**	0,91	**0,003**
rechts	28	0,197	0,04	15	0,177	0,04	24	0,180	0,03	1,4	-8,6	2,64	2,0	0,14	0,83	0,081
Nucleus caudatus links	28	0,658	0,06	16	0,642	0,07	24	0,619	0,07	-3,6	-5,9	2,65	2,3	0,11	0,32	**0,038**
rechts	28	0,666	0,06	16	0,633	0,07	24	0,628	0,08	-0,7	-5,7	2,65	2,1	0,13	0,85	0,062
Relative Flächen																
Corpus callosum (CC) gesamt (% von WM)	25	1,901	0,21	13	1,971	0,20	22	1,811	0,22	-8,1	-4,7	2,57	2,4	0,10	**0,039**	0,16
Corpus callosum, Segment 1 (Anteil von CC gesamt)	26	0,264	0,03	13	0,292	0,03	23	0,269	0,03	-7,9	1,7	2,59	3,8	**0,028**	**0,051**	0,59
Corpus callosum, Segment 2 (Anteil von CC gesamt)	26	0,173	0,02	13	0,161	0,02	23	0,182	0,02	12,7	4,9	2,59	5,1	**0,009**	**0,001**	0,12
Corpus callosum, Segment 3 (Anteil von CC gesamt)	26	0,162	0,02	13	0,156	0,02	23	0,163	0,02	4,9	0,5	2,59	0,6	0,53	0,31	0,89
Corpus callosum, Segment 4 (Anteil von CC gesamt)	26	0,178	0,03	13	0,170	0,03	23	0,176	0,03	3,8	-1,4	2,59	0,4	0,69	0,55	0,77
Corpus callosum, Segment 5 (Anteil von CC gesamt)	26	0,222	0,04	13	0,222	0,04	23	0,211	0,04	-5,2	-5,1	2,59	0,6	0,55	0,40	0,31

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art

Tab. 3.7: Ersterkrankte schizophrene Patienten mit familiärer Vorbelastung (SZ^{+FAM}) im Vergleich mit ersterkrankten schizophrenen Patienten ohne familiäre Vorbelastung (SZ^{-FAM}) (ANOVA)

	Kontrollen			SZ^{-FAM}			SZ^{+FAM}			% Diff. SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM}	% Diff. SZ^{+FAM} vs. HC	Faktor SZ^{+FAM} (3-Gruppenvgl.)			Subgruppen SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM}	Subgruppen SZ^{+FAM} vs. HC
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd			df	F	p	p	p
Absolute Volumina																
Graue Substanz (GM) (cm³)	30	735,368	95,10	32	759,212	78,84	15	734,812	67,63	-3,2	-0,1	2,74	0,8	0,47	0,31	0,98
Weiße Substanz (WM) (cm³)	30	434,582	61,46	32	452,175	57,17	15	423,186	46,31	-6,4	-2,6	2,74	1,5	0,23	0,093	0,53
Relative Volumina (% von GM)																
Hippokampus links	28	0,390	0,07	29	0,346	0,09	12	0,307	0,08	-11,3	-21,3	2,66	4,7	**0,012**	0,21	**0,003**
rechts	28	0,370	0,06	29	0,347	0,08	12	0,341	0,07	-1,8	-7,7	2,66	1,0	0,37	0,81	0,21
Amygdala links	28	0,187	0,04	28	0,163	0,03	11	0,151	0,02	-7,2	-19,4	2,64	6,9	**0,002**	0,21	**0,006**
rechts	28	0,197	0,04	28	0,184	0,03	11	0,167	0,03	-9,2	-15,3	2,64	2,9	0,060	0,17	0,025
Nucleus caudatus links	28	0,658	0,06	28	0,637	0,07	12	0,607	0,07	-4,8	-7,8	2,65	2,6	0,083	0,21	**0,022**
rechts	28	0,666	0,06	28	0,641	0,07	12	0,604	0,08	-5,8	-9,3	2,65	3,4	**0,040**	0,15	**0,011**
Relative Flächen																
Corpus callosum (CC) gesamt (% von WM)	25	1,901	0,21	25	1,869	0,22	10	1,874	0,24	0,3	-1,4	2,57	0,1	0,87	0,95	0,75
Corpus callosum, Segment 1 (Anteil von CC gesamt)	26	0,264	0,03	26	0,277	0,03	10	0,276	0,05	-0,3	4,6	2,59	1,3	0,29	0,95	0,33
Corpus callosum, Segment 2 (Anteil von CC gesamt)	26	0,173	0,02	26	0,173	0,02	10	0,179	0,02	3,5	3,1	2,59	0,4	0,70	0,40	0,49
Corpus callosum, Segment 3 (Anteil von CC gesamt)	26	0,162	0,02	26	0,159	0,02	10	0,164	0,03	2,8	0,8	2,59	0,2	0,78	0,58	0,88
Corpus callosum, Segment 4 (Anteil von CC gesamt)	26	0,178	0,03	26	0,172	0,03	10	0,178	0,03	3,2	-0,4	2,59	0,3	0,73	0,63	0,94
Corpus callosum, Segment 5 (Anteil von CC gesamt)	26	0,222	0,04	26	0,219	0,04	10	0,204	0,04	-7,0	-8,2	2,59	0,8	0,46	0,30	0,23

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art

Tab. 3.8: Ersterkrankte schizophrene Patienten mit familiärer Vorbelastung und Cannabiskonsum ($SZ^{+FAM+THC}$), im Vergleich mit familiärer Vorbelastung ohne Cannabiskonsum ($SZ^{+FAM-THC}$), ohne familiäre Vorbelastung mit Cannabiskonsum ($SZ^{-FAM+THC}$), ohne familiäre Vorbelastung und Cannabiskonsum ($SZ^{-FAM-THC}$) und gesunden Kontrollen (HC)

	Kontrollen			$SZ^{+FAM+THC}$			$SZ^{+FAM-THC}$			$SZ^{-FAM+THC}$			$SZ^{-FAM-THC}$			% Diff. SZ -FAM+THC vs. SZ +FAM+THC	% Diff. SZ -FAM-THC vs. SZ +FAM+THC	Faktor $SZ^{+FAM+THC}$ (5-Gruppenvgl.)			SZ -FAM+THC vs. SZ +FAM+THC	SZ -FAM-THC vs. SZ +FAM+THC
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd			df	F	p	p	p
Absolute Volumina																						
Graue Substanz (GM) (cm³)	30	735,4	95,1	10	759,5	63,6	5	685,5	48,6	19	776,0	88,4	13	734,7	56,8	2,2	-3,3	4,72	1,56	0,19	0,61	0,34
Weiße Substanz (WM) (cm³)	30	434,6	61,5	10	441,9	38,8	5	385,8	38,6	19	464,1	66,3	13	434,8	36,1	5,0	-1,6	4,72	2,17	0,081	0,34	0,65
Relative Volumina (% von GM)																						
Hippokampus links	28	0,390	0,07	8	0,296	0,10	4	0,328	0,05	17	0,359	0,10	12	0,328	0,08	21,0	10,7	4,64	2,68	**0,040**	0,15	0,44
rechts	28	0,370	0,06	8	0,349	0,07	4	0,326	0,06	17	0,348	0,08	12	0,347	0,08	-0,2	-0,6	4,64	0,56	0,69	0,98	0,95
Amygdala links	28	0,187	0,04	7	0,151	0,02	4	0,152	0,03	17	0,164	0,02	11	0,161	0,03	8,7	7,2	4,62	3,36	**0,015**	0,23	0,42
rechts	28	0,197	0,04	7	0,162	0,02	4	0,175	0,05	17	0,187	0,03	11	0,178	0,04	15,7	10,0	4,62	1,65	0,17	0,056	0,33
Nucleus caudatus links	28	0,658	0,06	8	0,577	0,04	4	0,666	0,07	16	0,640	0,08	12	0,634	0,07	10,9	9,8	4,63	2,65	**0,041**	**0,041**	**0,048**
rechts	28	0,666	0,06	8	0,574	0,07	4	0,665	0,06	16	0,656	0,07	12	0,623	0,07	14,2	8,4	4,63	3,43	**0,013**	**0,014**	0,15
Relative Flächen																						
Corpus callosum (CC) gesamt (% von WM)	25	1,901	0,214	7	1,863	0,239	3	1,902	0,308	15	1,787	0,208	10	1,991	0,181	-4,0	6,9	4,55	1,4	0,23	0,46	0,23
Corpus callosum, Segment 1 (Anteil von CC gesamt)	26	0,264	0,026	7	0,265	0,035	3	0,303	0,073	16	0,270	0,031	10	0,288	0,020	1,9	8,7	4,57	2,0	0,10	0,73	0,10
Corpus callosum, Segment 2 (Anteil von CC gesamt)	26	0,173	0,021	7	0,186	0,018	3	0,162	0,019	16	0,180	0,015	10	0,161	0,018	-3,3	-13,4	4,57	2,6	**0,043**	0,40	**0,012**
Corpus callosum, Segment 3 (Anteil von CC gesamt)	26	0,162	0,019	7	0,173	0,018	3	0,142	0,034	16	0,159	0,018	10	0,160	0,022	-8,1	-7,7	4,57	1,4	0,25	0,10	0,20
Corpus callosum, Segment 4 (Anteil von CC gesamt)	26	0,178	0,030	7	0,189	0,024	3	0,151	0,017	16	0,170	0,031	10	0,175	0,032	-10,0	-7,4	4,57	1,1	0,38	0,17	0,35
Corpus callosum, Segment 5 (Anteil von CC gesamt)	26	0,222	0,039	7	0,187	0,027	3	0,243	0,041	16	0,221	0,037	10	0,216	0,043	18,2	15,6	4,57	1,6	0,20	0,043	0,136

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art

Tab. 3.9: ANCOVA der Faktoren ersterkrankte schizophrene Patienten (SZ) und gesunde Kontrollen (HC) unter Berücksichtigung der individuellen Einflussvariablen durch Geschlecht, Alter und Bildungsdauer

	Geschlecht	Alter	Bildungsdauer	Faktor Diagnose		
	p	p	p	df	F	p
Absolute Volumina*						
Graue Substanz (GM) (cm³)	<0.0005	<0.0005	0,23	1,71	0,8	0,37
Weiße Substanz (WM) (cm³)	<0.0005			1,73	0,1	0,73
Relative Volumina (% von GM)						
Hippokampus links				1,67	7,4	**0,008**
rechts				1,67	2,0	0,17
Amygdala links				1,65	12,7	**0,001**
rechts				1,65	4,1	**0,048**
Nucleus caudatus links		0,059		1,65	5,7	**0,019**
rechts		0,102		1,65	6,4	**0,014**
Relative Flächen						
Corpus callosum (CC) gesamt (% von WM_Volumen)	0,10	0,18	0,20	1,54	0,0	0,97
Corpus callosum, Segment 1 (Anteil von CC gesamt)			0,17	1,59	4,3	**0,042**
Corpus callosum, Segment 2 (Anteil von CC gesamt)			0,097	1,59	0,3	0,57
Corpus callosum, Segment 3 (Anteil von CC gesamt)			0,13	1,59	1,1	0,30
Corpus callosum, Segment 4 (Anteil von CC gesamt)			0,28	1,59	1,1	0,30
Corpus callosum, Segment 5 (Anteil von CC gesamt)			0,17	1,59	0,0	1,00

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art
* zusätzlicher Faktor: Geschlecht

Tab. 3.10: ANCOVA der Faktoren ersterkrankte schizophrene Patienten (SZ) und Cannabiskonsum (THC) unter Berücksichtigung der individuellen Einflussvariablen durch Geschlecht, Alter und Bildungsdauer

							Subgruppenanalyse	
	Geschlecht	**Alter**	**Bildungsdauer**	**Faktor THC (3-Gruppenvergleich)**			**SZ^{+THC} vs. SZ^{-THC}**	**SZ^{-THC} vs. HC**
	p	**p**	**p**	**df**	**F**	**p**	**p**	**p**
Absolute Volumina*								
Graue Substanz (GM) (cm³)	0,002	<0.0005	0,15	2,69	0,80	0,46	0,32	0,57
Weisse Substanz (WM) (cm³)	<0.0005			2,71	1,34	0,27	0,13	0,72
Relative Volumina (% von GM)								
Hippokampus links				2,66	3,7	**0,029**	0,72	**0,035**
rechts				2,66	1,0	0,37	0,78	0,27
Amygdala links				2,64	6,3	**0,003**	0,91	**0,003**
rechts				2,64	2,0	0,14	0,83	0,081
Nucleus caudatus links		0,036		2,64	4,0	**0,024**	0,22	**0,015**
rechts		0,093		2,64	3,3	**0,044**	0,74	**0,025**
Relative Flächen								
Corpus callosum (CC) gesamt (% von WM_Volumen)	0,10	0,24	0,094	2,52	0,6	0,56	0,23	0,73
Corpus callosum, Segment 1 (Anteil von CC gesamt)			0,38	2,58	4,0	**0,023**	0,093	0,41
Corpus callosum, Segment 2 (Anteil von CC gesamt)			0,33	2,58	4,2	**0,020**	**0,005**	0,44
Corpus callosum, Segment 3 (Anteil von CC gesamt)			0,20	2,58	0,8	0,46	0,43	0,42
Corpus callosum, Segment 4 (Anteil von CC gesamt)			0,34	2,58	0,6	0,55	0,74	0,34
Corpus callosum, Segment 5 (Anteil von CC gesamt)			0,24	2,58	0,1	0,88	0,63	0,89

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art
* zusätzlicher Faktor: Geschlecht

Tab. 3.11: ANCOVA der Faktoren ersterkrankte schizophrene Patienten (SZ) und familiäre Belastung (FAM) unter Berücksichtigung der individuellen Einflussvariablen durch Geschlecht, Alter und Bildungsdauer

							Subgruppenanalyse	
	Geschlecht	**Alter**	**Bildungsdauer**	**Faktoren SZ / FAM (3-Gruppenvergleich)**			**SZ^{+FAM} vs. SZ^{-FAM}**	**SZ^{+FAM} vs. HC**
	p	**p**	**p**	**df**	**F**	**p**	**p**	**p**
Absolute Volumina*								
Graue Substanz (GM) (cm³)	0,001	0,0000	0,36	2,69	0,67	0,52	0,45	0,19
Weisse Substanz (WM) (cm³)	<0.0005			2,71	1,14	0,33	0,16	0,19
Relative Volumina (% von GM)								
Hippokampus links				2,66	4,7	**0,012**	0,21	**0,003**
rechts				2,66	1,0	0,37	0,81	0,21
Amygdala links				2,64	6,9	**0,002**	0,21	**0,006**
rechts				2,64	2,9	0,060	0,17	0,025
Nucleus caudatus links		0,023		2,64	4,0	**0,023**	0,20	**0,005**
rechts		0,013		2,64	4,6	**0,013**	0,15	**0,004**
Relative Flächen								
Corpus callosum (CC) gesamt (% von WM_Volumen)	0,019	0,18	0,17	2,52	0,1	0,87	0,99	0,094
Corpus callosum, Segment 1 (Anteil von CC gesamt)			0,15	2,58	2,2	0,12	0,62	0,34
Corpus callosum, Segment 2 (Anteil von CC gesamt)			0,15	2,58	0,2	0,83	0,91	0,80
Corpus callosum, Segment 3 (Anteil von CC gesamt)			0,16	2,58	0,5	0,59	0,83	0,61
Corpus callosum, Segment 4 (Anteil von CC gesamt)			0,33	2,58	0,6	0,58	0,92	0,70
Corpus callosum, Segment 5 (Anteil von CC gesamt)			0,29	2,58	0,2	0,84	0,57	0,70

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art
* zusätzlicher Faktor: Geschlecht

Tab. 3.12 ANCOVA der Volumina aller ersterkrankten schizophrenen Patienten $SZ^{+FAM+THC}$ im Vergleich mit schizophren Ersterkrankten, die keinen oder nur einen Risikofaktor aufweisen sowie HC

																	Subgruppen-analyse	
	Kontrollen			übrige SZ			$SZ^{+FAM+THC}$			% Diff. SZ +FAM+THC vs. übrige SZ	% Diff. SZ +FAM+THC vs. HC	Alter	Bil-dungs-dauer	$SZ^{+FAM+THC}$ (3-Gruppen-vergleich)			SZ +FAM+THC vs. übrige SZ	SZ +FAM+THC vs. HC
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd			p	p	df	F	p	p	p
Absolute Volumina*																		
Graue Substanz (GM) (cm³)	30	735,368	95,10	37	749,250	79,17	10	759,471	63,55	1,4	3,3	0,0000	0,24	2, 69	0,49	0,62	0,69	0,64
Weiße Substanz (WM) (cm³)	30	434,582	61,46	37	443,204	59,24	10	441,886	38,83	-0,3	1,7	0,033	0,67	2, 69	0,22	0,80	0,94	0,67
Relative Volumina (% von GM)																		
Hippokampus links	28	0,390	0,07	33	0,344	0,09	8	0,296	0,10	-13,8	-24,0	0,54	0,33	2, 64	3,8	**0,028**	0,10	**0,039**
rechts	28	0,370	0,06	33	0,345	0,08	8	0,349	0,07	1,2	-5,6	0,14	0,18	2, 64	0,3	0,76	0,35	0,91
Amygdala links	28	0,187	0,04	32	0,161	0,03	7	0,151	0,02	-6,7	-19,7	0,69	0,28	2, 62	6,2	**0,004**	0,12	**0,085**
rechts	28	0,197	0,04	32	0,183	0,04	7	0,162	0,02	-11,4	-17,8	0,50	0,54	2, 62	2,9	0,061	0,063	0,23
Caudatum links	28	0,658	0,06	32	0,641	0,07	8	0,577	0,04	-9,9	-12,3	0,006	0,016	2, 63	10,6	**< 0.0005**	**0,002**	**<0.0005**
rechts	28	0,666	0,06	32	0,644	0,07	8	0,574	0,07	-10,9	-13,8	0,017	0,045	2, 63	9,9	**< 0.0005**	**0,002**	**0,001**
Corpus Callosum (CC) ges. (% von WM_Volumen)	25	1,901	0,214	28	1,872	0,223	7	1,863	0,239	-0,5	-2,0	0,14	0,29	2, 55	0,2	0,84	0,97	0,081
Corpus Callosum, Segment 1 (Anteil von CC gesamt)	26	0,264	0,026	29	0,280	0,034	7	0,265	0,035	-5,2	0,4	0,90	0,29	2, 57	2,2	0,12	0,57	0,93
Corpus Callosum, Segment 2 (Anteil von CC gesamt)	26	0,173	0,021	29	0,172	0,018	7	0,186	0,018	8,5	7,4	0,55	0,22	2, 57	1,0	0,38	0,33	0,24
Corpus Callosum, Segment 3 (Anteil von CC gesamt)	26	0,162	0,019	29	0,157	0,021	7	0,173	0,018	9,9	6,5	0,87	0,33	2, 57	1,5	0,23	0,12	0,97
Corpus Callosum, Segment 4 (Anteil von CC gesamt)	26	0,178	0,030	29	0,170	0,030	7	0,189	0,024	11,3	6,0	0,23	0,40	2, 57	1,6	0,21	0,23	0,91
Corpus Callosum, Segment 5 (Anteil von CC gesamt)	26	0,222	0,039	29	0,221	0,039	7	0,187	0,027	-15,6	-15,8	0,22	0,34	2, 57	1,3	0,27	0,08	0,62

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art

Tab. 3.13: ANCOVA der Faktoren ersterkrankte schizophrene Patienten (SZ), familiäre Belastung (FAM), Cannabiskonsum (THC) unter Berücksichtigung der individuellen Einflussvariablen durch Geschlecht, Alter und Bildungsdauer)

							Subgruppenanalyse	
							4. $SZ^{-FAM+THC}$ vs. $SZ^{+FAM+THC}$	5. $SZ^{-FAM-THC}$ vs. $SZ^{+FAM+THC}$
	Geschlecht	**Alter**	**Bildungsdauer**	**SZ / FAM / THC (5-Gruppenvergleich)**				
	p	**p**	**p**	**df**	**F**	**p**	**p**	**p**
Absolute Volumina*								
Graue Substanz (GM) (cm³)	0,006	<0.0005	0,26	4,65	0,79	0,54	0,95	0,60
Weiße Substanz (WM) (cm³)	0,006			4,67	1,62	0,18	0,54	0,81
Relative Volumina (% von GM)								
Hippokampus links				4,64	2,68	**0,040**	0,15	0,44
rechts				4,64	0,56	0,69	0,98	0,95
Amygdala links				4,62	3,36	**0,015**	0,23	0,42
rechts				4,62	1,65	0,17	0,056	0,33
Nucleus caudatus links		0,030		4,62	3,7	**0,010**	**0,046**	**0,027**
rechts		0,077		4,62	4,2	**0,005**	**0,017**	0,14
Relative Flächen								
Corpus callosum (CC) gesamt (% von WM_Volumen)	0,11	0,26	0,088	4,48	0,8	0,56	0,47	0,27
Corpus callosum, Segment 1 (Anteil von CC gesamt)			0,32	4,56	2,2	0,080	0,73	0,52
Corpus callosum, Segment 2 (Anteil von CC gesamt)			0,43	4,56	2,1	0,095	0,81	**0,034**
Corpus callosum, Segment 3 (Anteil von CC gesamt)			0,21	4,56	1,4	0,24	0,15	0,76
Corpus callosum, Segment 4 (Anteil von CC gesamt)			0,36	4,56	1,2	0,34	0,36	0,65
Corpus callosum, Segment 5 (Anteil von CC gesamt)			0,33	4,56	1,2	0,33	0,18	0,27

n = Fallzahl; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung
F = F Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art
* zusätzlicher Faktor: Geschlecht

Tab. 4.1: Korrelationen mit Alter und Bildungsdauer (Gesamtsample)

		Alter	Max. Anzahl Schuljahre inkl. Studium insgesamt
Total Gray matter cm³ (neue Segmentierung)	Korrelation nach Pearson	-.541**	,107
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,353
	N	77	77
Total White matter cm³ (neue Segmentierung)	Korrelation nach Pearson	-,212	,009
	Signifikanz (2-seitig)	,064	,941
	N	77	77
Hippokampus-Volumen (relativ links)	Korrelation nach Pearson	,211	,073
	Signifikanz (2-seitig)	,082	,551
	N	69	69
Hippokampus-Volumen (relativ rechts)	Korrelation nach Pearson	,191	,177
	Signifikanz (2-seitig)	,115	,147
	N	69	69
rel. Amygdala-Vol. links	Korrelation nach Pearson	,122	,101
	Signifikanz (2-seitig)	,326	,415
	N	67	67
rel. Amygdala-Vol. rechts	Korrelation nach Pearson	,028	,104
	Signifikanz (2-seitig)	,824	,402
	N	67	67
relatives Volumen Nucleus caudatus links bei U1	Korrelation nach Pearson	-,141	,015
	Signifikanz (2-seitig)	,252	,906
	N	68	68
relatives Volumen Nucleus caudatus rechts bei U1	Korrelation nach Pearson	-,103	,058
	Signifikanz (2-seitig)	,405	,638
	N	68	68
Corpus callosum gesamt (% von WM)	Korrelation nach Pearson	,241	-,123
	Signifikanz (2-seitig)	,063	,350
	N	60	60
Corpus callosum Segment 1 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	-,058	,065
	Signifikanz (2-seitig)	,655	,617
	N	62	62
Corpus callosum Segment 2 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	-,067	-,203
	Signifikanz (2-seitig)	,603	,113
	N	62	62
Corpus callosum Segment 3 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	,001	-,154
	Signifikanz (2-seitig)	,995	,231
	N	62	62
Corpus callosum Segment 4 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	-,120	-,090
	Signifikanz (2-seitig)	,353	,489
	N	62	62
Corpus callosum Segment 5 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	,171	,199
	Signifikanz (2-seitig)	,183	,122
	N	62	62

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.
*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 4.2: Signifikanzen Alter, Bildungsdauer, Geschlecht alle SZ und HC

	HC			alle SZ			zu berücksichtigende Faktoren und Kovariaten
	Alter	Max. Anzahl Schuljahre inkl. Studium insges.	Geschlecht	Alter	Max. Anzahl Schuljahre inkl. Studium insges.	Geschlecht	
Total Gray matter cm³	-.673** **,000** 30	.391* **,033** 30		-.380** **,008** 47		**,006**	**Alter, Bildungsdauer, Geschlecht**
Total White matter cm³			**<.0005**			**,014**	**Geschlecht**
Hippokampus-Volumen (relativ links)							
Hippokampus-Volumen (relativ rechts)							
rel. Amygdala-Vol. links							
rel. Amygdala-Vol. rechts							
relatives Caudatum links bei U1	-.383* **,044** 28						Alter
relatives Caudatum rechts bei U1							
Corpus Callosum gesamt (% von WM)	.495* **,012** 25	-.532** **,006** 25				**,020**	**Alter, Bildungsdauer, Geschlecht**
Corpus Callosum Segment 1 (Anteil von CC gesamt)							
Corpus Callosum Segment 2 (Anteil von CC gesamt)					-.344* **,040** 36		**(Alter), Bildungsdauer, (Geschlecht)**
Corpus Callosum Segment 3 (Anteil von CC gesamt)							
Corpus Callosum Segment 4 (Anteil von CC gesamt)							
Corpus Callosum Segment 5 (Anteil von CC gesamt)							

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.
*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 4.3: Korrelationen mit Alter, Bildungsdauer und CPZ-Äquivalente (alle SZ)

		Alter	Max. Anzahl Schuljahre inkl. Studium insgesamt	CPZ-Äquiv. Tages-dosis	Anzahl Medika-tions-tage bis U1	CPZ-Äquiv. kumulative Dosis bis U1
Total Gray matter cm³ (neue Segmentierung)	Korrelation nach Pearson	-.380**	-,005	,030	,018	,011
	Signifikanz (2-seitig)	**,008**	,971	,843	,907	,941
	N	47	47	47	47	47
Total White matter cm³ (neue Segmentierung)	Korrelation nach Pearson	-,083	,014	-,025	-,071	-,065
	Signifikanz (2-seitig)	,577	,924	,868	,634	,664
	N	47	47	47	47	47
Hippokampus-Volumen (relativ links)	Korrelation nach Pearson	-,046	-,072	-,160	-,298	-,236
	Signifikanz (2-seitig)	,776	,656	,317	,058	,138
	N	41	41	41	41	41
Hippokampus-Volumen (relativ rechts)	Korrelation nach Pearson	,083	,275	,130	-,212	,021
	Signifikanz (2-seitig)	,607	,082	,417	,183	,897
	N	41	41	41	41	41
rel. Amygdala-Vol. links	Korrelation nach Pearson	,071	-,178	-,120	-.337*	-,174
	Signifikanz (2-seitig)	,666	,277	,467	**,036**	,289
	N	39	39	39	39	39
rel. Amygdala-Vol. rechts	Korrelation nach Pearson	,088	-,116	-,048	-,134	-,053
	Signifikanz (2-seitig)	,595	,482	,771	,416	,748
	N	39	39	39	39	39
relatives Caudatum links bei U1	Korrelation nach Pearson	-,109	-,141	-,186	,143	-,106
	Signifikanz (2-seitig)	,505	,387	,251	,378	,516
	N	40	40	40	40	40
relatives Caudatum rechts bei U1	Korrelation nach Pearson	-,074	-,116	-,210	-,001	-,158
	Signifikanz (2-seitig)	,650	,474	,192	,996	,330
	N	40	40	40	40	40
Corpus Callosum gesamt (% von WM)	Korrelation nach Pearson	-,038	,060	,012	,147	,067
	Signifikanz (2-seitig)	,827	,733	,947	,401	,702
	N	35	35	35	35	35
Corpus Callosum Segment 1 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	,112	,181	-,075	-,193	-,069
	Signifikanz (2-seitig)	,514	,291	,666	,260	,689
	N	36	36	36	36	36
Corpus Callosum Segment 2 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	-,224	-.344*	-,206	,013	-,178
	Signifikanz (2-seitig)	,189	**,040**	,228	,939	,299
	N	36	36	36	36	36
Corpus Callosum Segment 3 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	,022	-,134	,160	,316	,139
	Signifikanz (2-seitig)	,897	,435	,352	,060	,417
	N	36	36	36	36	36
Corpus Callosum Segment 4 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	-,121	-,148	,155	,240	,099
	Signifikanz (2-seitig)	,483	,388	,368	,159	,567
	N	36	36	36	36	36
Corpus Callosum Segment 5 (Anteil von CC gesamt)	Korrelation nach Pearson	,091	,195	-,040	-,193	-,005
	Signifikanz (2-seitig)	,597	,254	,816	,260	,978
	N	36	36	36	36	36

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.
*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

7. Literatur

Abdul-Rahman MF, Qiu A, Sim K (2011): Regionally specific white matter disruptions of fornix and cingulum in schizophrenia. PloS one 6(4), e18652.

Addington J, Addington D (1997): Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 22(2), 99-104.

Aleman A, Kahn RS (2005): Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? Prog Neurobiol 77(5), 283-298.

Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, Wilkins J, Gerner R, Mintz J (2000): An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. Biol Psychiatry 48(2), 147-162.

Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K (2005): Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. Anat Embryol (Berl) 210(5-6), 343-352.

Andreasen NC (2000): Schizophrenia: the fundamental questions. Brain Res Brain Res Rev 31(2-3), 106-112.

Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U (1987): Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet 1987,2, 1483-1486.

Ardekani BA, Nierenberg J, Hoptman MJ, Javitt DC, Lim KO (2003): MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. Neuroreport 14(16), 2025-2029.

Arnone D, Barrick TR, Chengappa S, Mackay CE, Clark CA, Abou-Saleh MT (2008a): Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. Neuroimage 41(3), 1067-1074.

Arnone D, McIntosh AM, Tan GM, Ebmeier KP (2008b): Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. Schizophr Res 101(1-3), 124-132.

Aron A, Fisher H, Mashek DJ, Strong G, Li H, Brown LL (2005): Reward, motivation, and emotion systems associated with early-stage intense romantic love. J Neurophysiol 94(1), 327-337.

Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002): Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ 325(7374), 1212-1213.

Asami T, Bouix S, Whitford TJ, Shenton ME, Salisbury DF, McCarley RW (2012): Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTEL automated analysis and ROI validation. Neuroimage 59(2), 986-996.

Ashburner J, Friston KJ (2000): Voxel-based morphometry – the methods. Neuroimage 11(6 Pt 1), 805-821.

Azad SC, Kurz J, Marsicano G, Lutz B, Zieglgansberger W, Rammes G (2008): Activation of CB1 specifically located on GABAergic interneurons inhibits LTD in the lateral amygdala. Learn Mem 15(3), 143-152.

Baare WF, van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S, Sitskoorn MM, Kahn RS (2001): Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 58(1), 33-40.

Ballmaier M, Schlagenhauf F, Toga AW, Gallinat J, Koslowski M, Zoli M, Hojatkashani C, Narr KL, Heinz A (2008): Regional patterns and clinical correlates of basal ganglia morphology in non-medicated schizophrenia. Schizophr Res 106(2-3), 140-147.

Bangalore SS, Prasad KM, Montrose DM, Goradia DD, Diwadkar VA, Keshavan MS (2008): Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia--a region of interest, voxel based morphometric study. Schizophr Res 99(1-3), 1-6.

Barbato A: Schizophrenia and public health. World Health Organization, Geneva 1998

Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE (1990): Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. Am J Psychiatry 147(11), 1457-1462.

Bartels A, Zeki S (2004): The neural correlates of maternal and romantic love. Neuroimage 21(3), 1155-1166.

Benkert O, Hippius H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Springer, Heidelberg 2011

Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P (2002): Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 252(2), 86-92.

Besthehorn M, Tischer B, Glaser P, Mast O, Schmidt D (1999): [In Process Citation]. Fortschr Neurol Psychiatr 67(11), 487-492.

Bigelow LB, Nasrallah HA, Rauscher FP (1983): Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 142, 284-287.

Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, et al. (2000): Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry 157(4), 549-559.

Bleuler E: Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: Handbuch der Psychiatrie. Hrsg: Aschaffenburg G, Deuticke, Leipzig 1911, S. 1-8

Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Augustinack JC, Ghoneim MM, Arndt S, Hall JA (2000): Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. Neuroreport 11(3), 491-496.

Bogerts B (1997): The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. Schizophr Bull 23(3), 423-435.

Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, Heinzmann U (1990): Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. Schizophr Res 3(5-6), 295-301.

Bogerts B, Lieberman 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.

Boter H, Derks EM, Fleischhacker WW, Davidson M, Kahn RS (2010): Generalizability of the results of efficacy trials in first-episode schizophrenia: comparisons between subgroups of participants of the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). J Clin Psychiatry 71(1), 58-65.

Bourque F, van der Ven E, Fusar-Poli P, Malla A (2012): Immigration, Social Environment and Onset of Psychotic Disorders. Curr Pharm Des 18(4), 518-526.

Brans RG, van Haren NE, van Baal GC, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE (2008): Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 65(11), 1259-1268.

Bridle N, Pantelis C, Wood SJ, Coppola R, Velakoulis D, McStephen M, Tierney P, Le TL, Torrey EF, Weinberger D (2002): Thalamic and caudate volumes in monozygotic twins discordantfor schizophrenia. Aust N Z J Psychiatry 36(3), 347-354.

Brown AS (2011a): Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation 2, 63.

Brown AS (2011b): The environment and susceptibility to schizophrenia. Prog Neurobiol 93(1), 23-58.

Brown R, Colter N, Corsellis JA, Crow TJ, Frith CD, Jagoe R, Johnstone EC, Marsh L (1986): Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. Arch Gen Psychiatry 43(1), 36-42.

Buchanan RW (1995): Clozapine: efficacy and safety. Schizophr Bull 21(4), 579-591.

Buhler B, Hambrecht M, Loffler W, an der Heiden W, Häfner H (2002): Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. Schizophr Res 54(3), 243-251.

Cadogan AK, Alexander SP, Boyd EA, Kendall DA (1997): Influence of cannabinoids on electrically evoked dopamine release and cyclic AMP generation in the rat striatum. J Neurochem 69(3), 1131-1137.

Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS (2002): Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. Arch Gen Psychiatry 59(11), 1002-1010.

Cahn W, Hulshoff Pol HE, Caspers E, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS (2004): Cannabis and brain morphology in recent-onset schizophrenia. Schizophr Res 67(2-3), 305-307.

Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, Praestholm J, Vestergaard A (1994): Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. II. Structural brain characteristics of schizophrenia and schizotypal personality disorder. Arch Gen Psychiatry 51(12), 955-962.

Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lonnqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, Gur RE, Yan M (1998): Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. Arch Gen Psychiatry 55(12), 1084-1091.

Cantor-Graae E, Pedersen CB (2007): Risk for schizophrenia in intercountry adoptees: a Danish population-based cohort study. Journal Child Psychol Psychiatry 48(11), 1053-1060.

Cantor-Graae E, Nordstrom LG, McNeil TF (2001): Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. Schizophr Res 48(1), 69-82.

Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley I, Harrison G (1999): Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. Br J Psychiatry 174, 150-153.

Cao Q, Martinez M, Zhang J, Sanders AR, Badner JA, Cravchik A, Markey CJ, Beshah E, Guroff JJ, Maxwell ME, et al. (1997): Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. Genomics 43(1), 1-8.

Cardno AG, Gottesman, II (2000): Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. Am J Med Genet 97(1), 12-17.

Carlsson A (1988): The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1(3), 179-186.

Carlsson A, Lindqvist M (1963): Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 20, 140-144.

Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML (1999): A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. Br J Psychiatry. Supplement(37), 2-6.

Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML (2001): Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. Annu Rev Pharmacol Toxicol 41, 237-260.

Casanova MF, Sanders RD, Goldberg TE, Bigelow LB, Christison G, Torrey EF, Weinberger DR (1990): Morphometry of the corpus callosum in monozygotic twins discordant for schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53(5), 416-421.

Caspari D (1999): Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249(1), 45-49.

Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M (1994): Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. Am J Psychiatry 151(10), 1430-1436.

Chakos MH, Shirakawa O, Lieberman J, Lee H, Bilder R, Tamminga CA (1998): Striatal enlargement in rats chronically treated with neuroleptic. Biol Psychiatry 44(8), 675-684.

Chan WY, Chia MY, Yang GL, Woon PS, Sitoh YY, Collinson SL, Nowinski WL, Sim K (2009): Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 38(5), 388-388.

Chan GC, Hinds TR, Impey S, Storm DR (1998): Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. J Neurosci 18(14), 5322-5332.

Chen LP, Murad MH, Paras ML, Colbenson KM, Sattler AL, Goranson EN, Elamin MB, Seime RJ, Shinozaki G, Prokop LJ, et al. (2010): Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clin 85(7), 618-629.

Cheung V, Cheung C, McAlonan GM, Deng Y, Wong JG, Yip L, Tai KS, Khong PL, Sham P, Chua SE (2008): A diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. Psychol Med 38(6), 877-885.

Chua SE, Sharma T, Takei N, Murray RM, Woodruff PW (2000): A magnetic resonance imaging study of corpus callosum size in familial schizophrenic subjects, their relatives, and normal controls. Schizophr Res 41(3), 397-403.

Chua SE, Lam IW, Tai KS, Cheung C, Tang WN, Chen EY, Lee PW, Chan FL, Lieh-Mak F, McKenna PJ (2003): Brain morphological abnormality in schizophrenia is independent of country of origin. Acta Psychiatr Scand 108(4), 269-275.

Chua SE, Cheung C, Cheung V, Tsang JT, Chen EY, Wong JC, Cheung JP, Yip L, Tai KS, Suckling J, et al. (2007): Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. Schizophr Res 89(1-3), 12-21.

Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Brown GM, Franco S (1991): Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. J Clin Psychiatry 52(1), 26-30.

Cohen M, Rasser PE, Peck G, Carr VJ, Ward PB, Thompson PM, Johnston P, Baker A, Schall U (2011): Cerebellar grey-matter deficits, cannabis use and first-episode schizophrenia in adolescents and young adults. Int J Neuropsychopharmacol 4,1-11.

Colombo C, Bonfanti A, Scarone S (1994): Anatomical characteristics of the corpus callosum and clinical correlates in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 243(5), 244-248.

Crean RD, Crane NA, Mason BJ (2011): An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. J Addict Med 5(1), 1-8.

Crinion J, Turner R, Grogan A, Hanakawa T, Noppeney U, Devlin JT, Aso T, Urayama S, Fukuyama H, Stockton K, et al. (2006): Language control in the bilingual brain. Science 312(5779), 1537-1540.

Crow TJ (1985): The two-syndrome concept: origins and current status. Schizophr Bull 11(3), 471-486.

Crow TJ, Paez P, Chance SA (2007): Callosal misconnectivity and the sex difference in psychosis. Int Rev Psychiatry 19(4), 449-457.

Cuffel BJ, Heithoff KA, Lawson W (1993): Correlates of patterns of substance abuse among patients with schizophrenia. Hosp Community Psychiatry 44(3), 247-251.

David AS (1994): Schizophrenia and the corpus callosum: developmental, structural and functional relationships. Behav Brain Res 64(1-2), 203-211.

Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J (2003): A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. Schizophr Bull 29(3), 587-593.

de Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED (1985): Topography of the human corpus callosum. J Neuropathol Exp Neur 44(6), 578-591.

de Quervain DJ, Fischbacher U, Treyer V, Schellhammer M, Schnyder U, Buck A, Fehr E (2004): The neural basis of altruistic punishment. Science 305(5688), 1254-1258.

Dean B, Bradbury R, Copolov DL (2003): Cannabis-sensitive dopaminergic markers in postmortem central nervous system: changes in schizophrenia. Biol Psychiatry 53(7), 585-592.

Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D (2001): Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. Neuroscience 103(1), 9-15.

Degreef G, Ashtari M, Wu HW, Borenstein M, Geisler S, Lieberman J (1991): Follow up MRI study in first episode schizophrenia. Schizophr Res 5(3), 204-206.

Degroot A, Nomikos GG (2007): In vivo neurochemical effects induced by changes in endocannabinoid neurotransmission. Curr Opin Pharmacol 7(1), 62-68.

Dekker N, de Haan L, van den Berg S, de Gier M, Becker H, Linzen DH (2008): Cessation of cannabis use by patients with recent-onset schizophrenia and related disorders. Psychopharmacol Bull 41(1), 142-153.

Dekker N, Schmitz N, Peters BD, van Amelsvoort TA, Linszen DH, de Haan L (2010): Cannabis use and callosal white matter structure and integrity in recent-onset schizophrenia. Psychiatry Res 181(1), 51-56.

DeLisi LE (2008): The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? Curr Opin Psychiatry 21(2), 140-150.

DeLisi LE, Stritzke PH, Holan V, Anand A, Boccio A, Kuschner M, Riordan H, McClelland J, VanEyle O (1991): Brain morphological changes in 1st episode cases of schizophrenia: are they progressive? Schizophr Res 5(3), 206-208.

DeLisi LE, Stritzke P, Riordan H, Holan V, Boccio A, Kushner M, McClelland J, Van Eyl O, Anand A (1992): The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome. Biol Psychiatry 31(3), 241-254.

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.

DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL (2004): Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. Psychiatry Res 130(1), 57-70.

DeLisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, Ardekani BA (2006): A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. Harm Reduct J 3, 17.

Deniker P (1983): [Psychopharmacology and biologic psychiatry. Historical review]. Soins Psychiatr Nov(37), 5-6.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R (1992): Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 258(5090), 1946-1949.

Devinsky O, Honigfeld G, Patin J (1991): Clozapine-related seizures. Neurology 41(3), 369-371.

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 8., überarbeitete Auflage, Huber, Bern, 2011

Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ (1991): Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. Am J Psychiatry 148(2), 224-230.

Drake RE, Mueser KT (2000): Psychosocial approaches to dual diagnosis. Schizophr Bull 26(1), 105-118.

Duarte JM, Nogueira C, Mackie K, Oliveira CR, Cunha RA, Kofalvi A (2007): Increase of cannabinoid CB1 receptor density in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. Exp Neurol 204(1), 479-484.

Duke PJ, Pantelis C, McPhillips MA, Barnes TR (2001): Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia: epidemiological study in central London. Br J Psychiatry 179, 509-513.

Duvernoy HM: The human brain, surface, three-dimensional sectional anatomy and MRI, 1. Auflage. Springer-Verlag, Wien 1991

Duvernoy HM: The human hippocampus, functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI, 2. Auflage. Springer-Verlag, Berlin 1998

Eaton WW (1974): Residence, social class, and schizophrenia. J Health Soc Behav 15(4), 289-299.

Ebner F, Tepest R, Dani I, Pfeiffer U, Schulze TG, Rietschel M, Maier W, Traber F, Block W, Schild HH, et al. (2008): The hippocampus in families with

schizophrenia in relation to obstetric complications. Schizophr Res 104(1-3), 71-78.

Ettinger U, Chitnis XA, Kumari V, Fannon DG, Sumich AL, O'Ceallaigh S, Doku VC, Sharma T (2001): Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. Am J Psychiatry 158(1), 116-118.

Ettinger U, Schmechtig A, Toulopoulou T, Borg C, Orrells C, Owens S, Matsumoto K, van Haren NE, Hall MH, Kumari V, et al. (2012): Prefrontal and striatal volumes in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia. Schizophr Bull 38(1), 192-203.

Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG, Vogeley K, Schonell H, Pfeiffer U, Scherk H, Block W, Traber F, Schild HH, et al. (2003): Influence of genetic loading, obstetric complications and premorbid adjustment on brain morphology in schizophrenia: a MRI study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 253(2), 92-99.

Falkai P, Tepest R, Schulze TG, Muller DJ, Rietschel M, Maier W, Traber F, Block W, Schild HH, Steinmetz H, et al. (2004): Etiopathogenetic mechanisms in long-term course of schizophrenia. Pharmacopsychiatry 37 Suppl 2, S136-140.

Fanselow MS, Dong HW (2010): Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? Neuron 65(1), 7-19.

Federspiel A, Begre S, Kiefer C, Schroth G, Strik WK, Dierks T (2006): Alterations of white matter connectivity in first episode schizophrenia. Neurobiol Dis 22(3), 702-709.

Ferdinand RF, Sondeijker F, van der Ende J, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC (2005): Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. Addiction 100(5), 612-618.

Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM (2005): Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. Addiction 100(3), 354-366.

Freund TF, Katona I, Piomelli D (2003): Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol Rev 83(3), 1017-1066.

Friedman JI, Tang C, Carpenter D, Buchsbaum M, Schmeidler J, Flanagan L, Golembo S, Kanellopoulou I, Ng J, Hof PR, et al. (2008): Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. Am J Psychiatry 165(8), 1024-1032.

Friston KJ (1998): The disconnection hypothesis. Schizophr Res 30(2), 115-125.

Frumin M, Golland P, Kikinis R, Hirayasu Y, Salisbury DF, Hennen J, Dickey CC, Anderson M, Jolesz FA, Grimson WE, et al. (2002): Shape differences in the corpus callosum in first-episode schizophrenia and first-episode psychotic affective disorder. Am J Psychiatry 159(5), 866-868.

Gazdzinski S, Durazzo TC, Studholme C, Song E, Banys P, Meyerhoff DJ (2005): Quantitative brain MRI in alcohol dependence: preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes. Alcohol Clin Exp Res 29(8), 1484-1495.

Gerard C, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M (1990): Nucleotide sequence of a human cannabinoid receptor cDNA. Nucleic Acids Res 18(23), 7142.

Gerard C, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M (1991): Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. Biochem J 279 (Pt 1), 129-134.

Gessa GL, Casu MA, Carta G, Mascia MS (1998): Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocampus, reversal by SR 141716A. Eur J Pharmacol 355(2-3), 119-124.

Gilbert AR, Rosenberg DR, Harenski K, Spencer S, Sweeney JA, Keshavan MS (2001): Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 158(4), 618-624.

Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkötter J, Piomelli D (2004): Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. Neuropsychopharmacology 29(11), 2108-2114.

Goldman HH, Skodol AE, Lave TR (1992): Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. Am J Psychiatry 149(9), 1148-1156.

Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS, Fischl B, Verchinski BA, Zoltick B, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A (2008): Heritability of brain morphology related to schizophrenia: a large-scale automated magnetic resonance imaging segmentation study. Biol Psychiatry 63(5), 475-483.

Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS, Jr., Faraone SV, Tsuang MT (1999): Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. Arch Gen Psychiatry 56(6), 537-547.

Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, Crum WR, Rossor MN, Frackowiak RSJ (2002): Automatic Differentiation of Anatomical Patterns in the Human Brain: Validation with Studies of Degenerative Dementias. Neuroimage 17(1), 29-46.

Goodman LA, Rosenberg SD, Mueser KT, Drake RE (1997): Physical and sexual assault history in women with serious mental illness: prevalence, correlates, treatment, and future research directions. Schizophr Bull 23(4), 685-696.

Graybiel AM (2005): The basal ganglia: learning new tricks and loving it. Curr Opin Neurobiol 15(6), 638-644.

Green MF (1996): What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 153(3), 321-330.

Gruber SA, Yurgelun-Todd DA (2005): Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. Brain research. Cognitive brain research 23(1), 107-118.

Gruber O, Falkai P, Schneider-Axmann T, Schwab SG, Wagner M, Maier W (2008): Neuregulin-1 haplotype HAP(ICE) is associated with lower hippocampal volumes in schizophrenic patients and in non-affected family members. J Psychiatr Res 43(1), 1-6.

Gunduz H, Wu H, Ashtari M, Bogerts B, Crandall D, Robinson DG, Alvir J, Lieberman J, Kane J, Bilder R (2002): Basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia and healthy comparison subjects. Biol Psychiatry 51(10), 801-808.

Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC (1998): A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. Arch Gen Psychiatry 55(2), 145-152.

Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RC (1999): Reduced gray matter volume in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 56(10), 905-911.

Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC (2000): Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 57(8), 769-775.

Häfner H, Maurer K, Loffler W, an der Heiden W, Hambrecht M, Schultze-Lutter F (2003): Modeling the early course of schizophrenia. Schizophr Bull 29(2), 325-340.

Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2012): Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. Schizophr Bull. [Epub ahead of print]

Halikas JA, Goodwin DW, Guze SB (1972): Marihuana use and psychiatric illness. Arch Gen Psychiatry 27(2), 162-165.

Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, Horwitz B, Teichberg D, Schapiro MB, Rapoport SI (1998): Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis. Arch Neurol 55(2), 193-198.

Harrison PJ (1999): The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain 122 (Pt 4), 593-624.

Harrison PJ, Freemantle N, Geddes JR (2003): Meta-analysis of brain weight in schizophrenia. Schizophr Res 64(1), 25-34.

Harrison PJ, Weinberger DR (2005): Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry 10(1), 40-68; image 45.

Hauser P, Dauphinais ID, Berrettini W, DeLisi LE, Gelernter J, Post RM (1989): Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. Biol Psychiatry 26(7), 659-668.

Heath RG, Fitzjarrell AT, Fontana CJ, Garey RE (1980): Cannabis sativa: effects on brain function and ultrastructure in rhesus monkeys. Biol Psychiatry 15(5), 657-690.

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.

Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G (1994): One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. Am J Psychiatry 151(10), 1409-1416.

Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology 12(3), 426-445.

Henn FA, Braus DF (1999): Structural neuroimaging in schizophrenia. An integrative view of neuromorphology. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249 Suppl 4, 48-56.

Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J (2005a): Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. BMJ 330(7481), 11.

Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J (2005b): The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. Schizophr Bull 31(3), 608-612.

Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM (2008): Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. Schizophr Bull 34(6), 1111-1121.

Herkenham M (1991): Characterization and localization of cannabinoid receptors in brain: an in vitro technique using slide-mounted tissue sections. NIDA Res Monogr 112, 129-145.

Ho BC, Wassink TH, Ziebell S, Andreasen NC (2011): Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. Schizophr Res 128(1-3), 66-75.

Hoehe MR, Caenazzo L, Martinez MM, Hsieh WT, Modi WS, Gershon ES, Bonner TI (1991): Genetic and physical mapping of the human cannabinoid receptor gene to chromosome 6q14-q15. New Biol 3(9), 880-885.

Hoff AL, Neal C, Kushner M, DeLisi LE (1994): Gender differences in corpus callosum size in first-episode schizophrenics. Biol Psychiatry 35(12), 913-919.

Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE (2005): Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Am J Psychiatry 162(12), 2233-2245.

Hopfinger JB, Buchel C, Holmes AP, Friston KJ (2000): A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. Neuroimage 11(4), 326-333.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens MG, van Haren NE, van der Tweel I, Staal WG, Baare WF, Kahn RS (2002): Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 159(2), 244-250.

Hulshoff Pol HE, Brans RGH, van Haren NEM, Schnack HG, Langen M, Baaré WFC, van Oel CJ, Kahn RS (2004a): Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. Biol Psychiatry 55(2), 126-130.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Cahn W, Collins DL, Evans AC, Kahn RS (2004b): Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. Neuroimage 21(1), 27-35.

Hurlemann R, Tepest R, Maier W, Falkai P, Vogeley K (2005): Intact hippocampal gray matter in schizophrenia as revealed by automatized image analysis postmortem. Anat Embryol (Berl) 210(5-6), 513-517.

Ichikawa J, Meltzer HY (1999): Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249(suppl.4): 90-98

Innocenti GM, Ansermet F, Parnas J (2003): Schizophrenia, neurodevelopment and corpus callosum. Mol Psychiatry 8(3), 261-274.

Jablensky A (2000): Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. Aust N Z J Psychiatry 34 Suppl, S26-34; discussion S35-28.

James A, Hough M, James S, Winmill L, Burge L, Nijhawan S, Matthews PM, Zarei M (2011): Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). Schizophr Res 128(1-3), 91-97.

Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, van Os J (2004): Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. Acta Psychiatr Scand 109(1), 38-45.

Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn KU, Maier W, Schild HH, Heun R (2003): Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. Am J Psychiatry 160(7), 1305-1312.

Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM (2002): Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. Neuroimage 17(2), 880-889.

Joy CB, Adams CE, Lawrie SM (2001): Haloperidol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev(2), CD003082.

Joyal CC, Laakso MP, Tiihonen J, Syvalahti E, Vilkman H, Laakso A, Alakare B, Rakkolainen V, Salokangas RK, Hietala J (2002): A volumetric MRI study of the entorhinal cortex in first episode neuroleptic-naive schizophrenia. Biol Psychiatry 51(12), 1005-1007.

Joyal CC, Laakso MP, Tiihonen J, Syvälahti E, Vilkman H, Laakso A, Alakare B, Räkköläinen V, Salokangas RKR, Hietala J (2003): The amygdala and schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study in first-episode, neuroleptic-naive patients. Biol Psychiatry 54(11), 1302-1304.

Kallmann FJ: The Genetics of Schizophrenia. J.J. Austin, New York, 1938

Kanaan RA, Kim JS, Kaufmann WE, Pearlson GD, Barker GJ, McGuire PK (2005): Diffusion tensor imaging in schizophrenia. Biol Psychiatry 58(12), 921-929.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988): Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 45(9), 789-796.

Katona I, Sperlagh B, Sik A, Kafalvi A, Vizi ES, Mackie K, Freund TF (1999): Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. J Neurosci 19(11), 4544-4558.

Katona I, Sperlagh B, Magloczky Z, Santha E, Kofalvi A, Czirjak S, Mackie K, Vizi ES, Freund TF (2000): GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus. Neuroscience 100(4), 797-804.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13(2), 261-276.

Kelsoe JR, Jr., Cadet JL, Pickar D, Weinberger DR (1988): Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. A controlled magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 45(6), 533-541.

Kendler KS, Diehl SR (1993): The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. Schizophr Bull 19(2), 261-285.

Keshavan MS, Bagwell WW, Haas GL, Sweeney JA, Schooler NR, Pettegrew JW (1994): Changes in caudate volume with neuroleptic treatment. Lancet 344(8934), 1434.

Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA, Pettegrew JW (1998): Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. Am J Psychiatry 155(6), 774-778.

Keshavan MS, Dick E, Mankowski I, Harenski K, Montrose DM, Diwadkar V, DeBellis M (2002): Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. Schizophr Res 58(2-3), 173-183.

King-Casas B, Tomlin D, Anen C, Camerer CF, Quartz SR, Montague PR (2005): Getting to know you: reputation and trust in a two-person economic exchange. Science 308(5718), 78-83.

Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, Lloyd T, Holloway J, Hutchinson G, Leff JP, et al. (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.

Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, Murray RM, Jones PB (2012): Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. PloS one 7(3), e31660.

Kissling W, Hoffler J, Seemann U, Muller P, Ruther E, Trenckmann U, Uber A, Graf von der Schulenburg JM, Glaser P, Glaser T, et al. (1999): [Direct and indirect costs of schizophrenia]. Fortschr Neurol Psychiatr 67(1), 29-36.

Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F (2001): Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry 58(2), 158-164.

Knochel C, Oertel-Knochel V, Schonmeyer R, Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Prvulovic D, Haenschel C, Uhlhaas P, Pantel J, Hampel H, et al. (2012): Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia: fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives. Neuroimage 59(2), 926-934.

Kofalvi A, Rodrigues RJ, Ledent C, Mackie K, Vizi ES, Cunha RA, Sperlagh B (2005): Involvement of cannabinoid receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rodent striatum: a combined immunochemical and pharmacological analysis. J Neurosci 25(11), 2874-2884.

Kong X, Ouyang X, Tao H, Liu H, Li L, Zhao J, Xue Z, Wang F, Jiang S, Shan B, et al. (2011): Complementary diffusion tensor imaging study of the corpus callosum in patients with first-episode and chronic schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 36(2), 120-125.

Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL (2009): Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images--an overview of current segmentation protocols. Neuroimage 47(4), 1185-1195.

Kovasznay B, Fleischer J, Tanenberg-Karant M, Jandorf L, Miller AD, Bromet E (1997): Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. Schizophr Bull 23(2), 195-201.

Kraepelin E: Lehrbuch der Psychiatrie. 5. Auflage, Barth, Leipzig 1896

Kretzschmar R, Stille G: Psychopharmaka. In: Estler CJ: Pharmakologie und Toxikologie. Schattauer Verlag 1999, S.216-235

Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Kasai K, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2002): Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. Neuroimage 17(4), 1711-1719.

Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME (2003): Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. Biol Psychiatry 54(11), 1171-1180.

Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, Niznikiewicz M, Connor EE, Levitt JJ, Frumin M, et al. (2005): DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. Neuroimage 26(4), 1109-1118.

Kumra S, Ashtari M, McMeniman M, Vogel J, Augustin R, Becker DE, Nakayama E, Gyato K, Kane JM, Lim K, et al. (2004): Reduced frontal white matter integrity in early-onset schizophrenia: a preliminary study. Biol Psychiatry 55(12), 1138-1145.

Kumra S, Robinson P, Tambyraja R, Jensen D, Schimunek C, Houri A, Reis T, Lim K (2012): Parietal lobe volume deficits in adolescents with schizophrenia and adolescents with cannabis use disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 51(2), 171-180.

Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV (2002): Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. J Clin Psychiatry 63(10), 892-909.

Landfield PW, Cadwallader LB, Vinsant S (1988): Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. Brain Res 443(1-2), 47-62.

Laviolette SR, Grace AA (2006): Cannabinoids Potentiate Emotional Learning Plasticity in Neurons of the Medial Prefrontal Cortex through Basolateral Amygdala Inputs. J Neurosci 26(24), 6458-6468.

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, Whalley HC, Job DE, Johnstone EC (2003): Structural and functional abnormalities of the amygdala in schizophrenia. Ann N Y Acad Sci 985, 445-460.

Lawston J, Borella A, Robinson JK, Whitaker-Azmitia PM (2000): Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. Brain Res 877(2), 407-410.

Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P, Wust S, Pruessner JC, Rietschel M, Deuschle M, et al. (2011): City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. Nature 474(7352), 498-501.

Lee H, Tarazi FI, Chakos M, Wu H, Redmond M, Alvir JM, Kinon BJ, Bilder R, Creese I, Lieberman JA (1999): Effects of chronic treatment with typical and atypical antipsychotic drugs on the rat striatum. Life Sci 64(18), 1595-1602.

Lehrl S: Manual zum MWT-B. Straube, Erlangen 1989

Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D (1999): Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. Neuroreport 10(8), 1665-1669.

Lewis G, David A, Andreasson S, Allebeck P (1992): Schizophrenia and city life. Lancet 340(8812), 137-140.

Liddle PF (1987): The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. Br J Psychiatry 151, 145-151.

Lieberman JA (1999): Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biol Psychiatry 46(6), 729-739.

Lieberman JA, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R (2001): Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. Biol Psychiatry 49(6), 487-499.

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, et al. (2005): Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Arch Gen Psychiatry 62(4), 361-370.

Lim C, Chong SA, Keefe RS (2009): Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia: a selective review. Ann Acad Med Singapore 38(5), 402-406.

Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME (1994): Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. Arch Gen Psychiatry 51(4), 273-279.

Lopez de Lara C, Jaitovich-Groisman I, Cruceanu C, Mamdani F, Lebel V, Yerko V, Beck A, Young LT, Rouleau G, Grof P, et al. (2010): Implication of synapse-related genes in bipolar disorder by linkage and gene expression analyses. Int J Neuropsychopharmacol 13(10), 1397-1410.

Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Jancke L, Steinmetz H, Toga AW (2004): Gender differences in cortical complexity. Nat Neurosci 7(8), 799-800.

Mackie K (2005): Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. Handb Exp Pharmacol (168), 299-325.

Madsen AL, Keidling N, Karle A, Esbjerg S, Hemmingsen R (1998): Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. Lancet 352(9130), 784-785.

Malchow B, Hasan A, Fusar-Poli P, Schmitt A, Falkai P, Wobrock T (2012): Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. [Epub ahead of print]

Mamah D, Harms MP, Wang L, Barch D, Thompson P, Kim J, Miller MI, Csernansky JG (2008): Basal ganglia shape abnormalities in the unaffected siblings of schizophrenia patients. Biol Psychiatry 64(2), 111-120.

Mancini-Marie A, Potvin S, Fahim C, Beauregard M, Mensour B, Stip E (2006): Neural correlates of the affect regulation model in schizophrenia patients with substance use history: a functional magnetic resonance imaging study. J Clin Psychiatry 67(3), 342-350.

Marcelis M, Suckling J, Woodruff P, Hofman P, Bullmore E, van Os J (2003): Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. Psychiatry Res 122(3), 153-167.

March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, Susser E (2008): Psychosis and place. Epidemiol Rev 30, 84-100.

Markham JA, Koenig JI (2011): Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. Psychopharmacology (Berl) 214(1), 89-106.

Marques LO, Lima MS, Soares BG (2004): Trifluoperazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev(1), CD003545.

Matheson SL, Shepherd AM, Laurens KR, Carr VJ (2011): A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. Schizophr Res 133(1-3), 133-142.

Mathew RJ, Partain CL, Prakash R, Kulkarni MV, Logan TP, Wilson WH (1985): A study of the septum pellucidum and corpus callosum in schizophrenia with MR imaging. Acta Psychiatr Scand 72(5), 414-421.

Mato S, Chevaleyre V, Robbe D, Pazos A, Castillo PE, Manzoni OJ (2004): A single in-vivo exposure to delta 9THC blocks endocannabinoid-mediated synaptic plasticity. Nat Neurosci 7(6), 585-586.

Mato S, Robbe D, Puente N, Grandes P, Manzoni OJ (2005): Presynaptic homeostatic plasticity rescues long-term depression after chronic Delta 9-tetrahydrocannabinol exposure. J Neurosci 25(50), 11619-11627.

Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI (2005): Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. Drug Alcohol Depend 77(1), 23-30.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI (1990): Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 346(6284), 561-564.

Matsuda LA, Bonner TI, Lolait SJ (1993): Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. J Comp Neurol 327(4), 535-550.

McDonald C, Murray RM (2000): Early and late environmental risk factors for schizophrenia. Brain Res Brain Res Rev 31(2-3), 130-137.

McDonald C, Marshall N, Sham PC, Bullmore ET, Schulze K, Chapple B, Bramon E, Filbey F, Quraishi S, Walshe M, et al. (2006): Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. Am J Psychiatry 163(3), 478-487.

McGue M, Gottesman, II (1991): The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 240(3), 174-181.

McIntosh AM, Moorhead TW, Job D, Lymer GK, Munoz Maniega S, McKirdy J, Sussmann JE, Baig BJ, Bastin ME, Porteous D, et al. (2008): The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. Mol Psychiatry 13(11), 1054-1059.

McNeil TF, Cantor-Graae E, Weinberger DR (2000): Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. Am J Psychiatry 157(2), 203-212.

Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR, et al. (1995): Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochem Pharmacol 50(1), 83-90.

Mechoulam R, Hanus L (2000): A historical overview of chemical research on cannabinoids. Chem Phys Lipids 108(1-2), 1-13.

Meisenzahl EM, Frodl T, Greiner J, Leinsinger G, Maag KP, Heiss D, Hahn K, Hegerl U, Moller HJ (1999): Corpus callosum size in schizophrenia--a magnetic resonance imaging analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249(6), 305-312.

Meltzer HY, Goode DJ, Schyve PM, Young M, Fang VS (1979): Effect of clozapine on human serum prolactin levels. Am J Psychiatry 136(12), 1550-1555.

Meltzer HY, Alphs LD, Bastani B, Ramirez LF, Kwon K (1991): Clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. Pharmacopsychiatry 24(2), 44-45.

Miyata J, Yamada M, Namiki C, Hirao K, Saze T, Fujiwara H, Shimizu M, Kawada R, Fukuyama H, Sawamoto N, et al. (2010): Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia. Schizophr Res 119(1-3), 232-239.

Möller HJ: Schizophrenie. In: Möller HJ, Laux G, Deister A. Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie. Thieme, Stuttart 2009.

Moncrieff J, Leo J (2010): A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. Psychol Med 40(9), 1409-1422.

Montgomery SA, Asberg M (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 134, 382-389.

Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007): Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet 370(9584), 319-328.

Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M (1999): Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. N Engl J Med 340(8), 603-608.

Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K, Morrison RL, Yadalam KG (1990): Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. Schizophr Bull 16(1), 31-56.

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993): Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 365(6441), 61-65.

Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M (2007): Cannabis, the mind and society: the hash realities. Nat Rev Neurosci 8(11), 885-895.

Nasrallah HA, Andreasen NC, Coffman JA, Olson SC, Dunn VD, Ehrhardt JC, Chapman SM (1986): A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. Biol Psychiatry 21(3), 274-282.

Negrete JC (1989): Cannabis and schizophrenia. Br J Addict 84(4), 349-351.

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.

Newbury AJ, Rosen GD (2012): Genetic, morphometric, and behavioral factors linked to the midsagittal area of the corpus callosum. Frontiers in genetics 3, 91.

Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C: The Human Central Nervous System, Springer, New York 2008.

Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G (1994): The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. Acta Psychiatr Scand Suppl 382, 58-64.

Olivera AA, Kiefer MW, Manley NK (1990): Tardive dyskinesia in psychiatric patients with substance use disorders. Am J Drug Alcohol Abuse 16(1-2), 57-66.

Paillere-Martinot M, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L, Recasens C, Attar-Levy D, Martinot JL (2001): Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. Schizophr Res 50(1-2), 19-26.

Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Müller S, Oest M, Meyer T, Backens M, Schneider-Axmann T, Thornton AE, Honer WG, Falkai P (2010): Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 67(2), 133-143.

Pantel J, O'Leary DS, Cretsinger K, Bockholt HJ, Keefe H, Magnotta VA, Andreasen NC (2000): A new method for the in vivo volumetric measurement of the human hippocampus with high neuroanatomical accuracy. Hippocampus 10(6), 752-758.

Paradiso S, Andreasen NC, Crespo-Facorro B, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (2003): Emotions in unmedicated patients with

schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. Am J Psychiatry 160(10), 1775-1783.

Pencer A, Addington J (2003): Substance use and cognition in early psychosis. J Psychiatry Neurosci 28(1), 48-54.

Peralta V, Cuesta MJ (1992): Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. Acta Psychiatr Scand 85(2), 127-130.

Perez-Iglesias R, Tordesillas-Gutierrez D, Barker GJ, McGuire PK, Roiz-Santianez R, Mata I, de Lucas EM, Quintana F, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2010): White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging. Neuroimage 49(1), 199-204.

Pertwee RG (2006): Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. Br J Pharmacol 147 Suppl 1, S163-171.

Peters BD, de Haan L, Vlieger EJ, Majoie CB, den Heeten GJ, Linszen DH (2009): Recent-onset schizophrenia and adolescent cannabis use: MRI evidence for structural hyperconnectivity? Psychopharmacol Bull 42(2), 75-88.

Potkin SG, Fleming K, Jin Y, Gulasekaram B (2001): Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics. J Clin Psychopharmacol 21(5), 479-483.

Potvin S, Mancini-Marie A, Fahim C, Mensour B, Stip E (2007): Processing of social emotion in patients with schizophrenia and substance use disorder: an fMRI study. Soc Neurosci 2(2), 106-116.

Price JL, Drevets WC (2010): Neurocircuitry of mood disorders. Neuropsychopharmacology 35(1), 192-216.

Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ, Joyce EM, Ron MA (2007): Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum. Neuroimage 35(2), 458-466.

Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ, Joyce EM, Ron MA (2008): White matter tracts in first-episode psychosis: a DTI tractography study of the uncinate fasciculus. Neuroimage 39(3), 949-955.

Pryor GT, Rebert CS (1989): A method for exposing primates to marihuana smoke that stimulates the method used by human marihuana smokers. Pharmacol Biochem Behav 34(3), 521-525.

Qiu A, Wang L, Younes L, Harms MP, Ratnanather JT, Miller MI, Csernansky JG (2009): Neuroanatomical asymmetry patterns in individuals with schizophrenia and their non-psychotic siblings. Neuroimage 47(4), 1221-1229.

Quickfall J, Crockford D (2006): Brain neuroimaging in cannabis use: a review. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 18(3), 318-332.

Rabin RA, Zakzanis KK, George TP (2011): The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 128(1-3), 111-116.

Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovasznay B, Schwartz JE (1998): Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. Psychol Med 28(6), 1411-1419.

Radenbach K, Falkai P, Meyer K, Gruber O, Reith W, Schneider-Axmann T, Wobrock T: Reduziertes Volumen des orbitofrontalen Kortex bei ersterkrankten schizophrenen Patienten mit familiärer Belastung – eine MR-volumetrische Studie. In: Abstractband DGPPN Kongress 2009. DGPPN, Berlin 2009, S. 113

Raine A, Harrison GN, Reynolds GP, Sheard C, Cooper JE, Medley I (1990): Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. A magnetic resonance imaging and neuropsychological evaluation. Arch Gen Psychiatry 47(11), 1060-1064.

Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, Kahn R (2008): Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. Am J Psychiatry 165(4), 490-496.

Rais M, van Haren NE, Cahn W, Schnack HG, Lepage C, Collins L, Evans AC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2010): Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 20(12), 855-865.

Rametti G, Junque C, Vendrell P, Catalan R, Penades R, Bargallo N, Bernardo M (2009): Hippocampal underactivation in an fMRI study of word and face memory recognition in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 259(4), 203-211.

Rasanen P, Tiihonen J, Isohanni M, Rantakallio P, Lehtonen J, Moring J (1998): Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior: a 26-year followup study of an unselected birth cohort. Schizophr Bull 24(3), 437-441.

Raz N, Rodrigue KM (2006): Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. Neurosci Biobehav Rev 30(6), 730-748.

Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD (2004): Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. Neurobiol Aging 25(3), 377-396.

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK (1990): Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA 264(19), 2511-2518.

Reich-Erkelenz D, Göttingen: Persönliche Mitteilung 2011.

Rosenthal R, Bigelow LB (1972): Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 121(562), 259-264.

Ross RA (2003): Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. Br J Pharmacol 140(5), 790-801.

Rossi A, Stratta P, Gallucci M, Passariello R, Casacchia M (1988): Brain morphology in schizophrenia by magnetic resonance imaging (MRI). Acta Psychiatr Scand 77(6), 741-745.

Rossi A, Stratta P, Gallucci M, Passariello R, Casacchia M (1989): Quantification of corpus callosum and ventricles in schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging: a pilot study. Am J Psychiatry 146(1), 99-101.

Rüdin E: Studien zur Entstehung und Vererbung geistiger Störungen. Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia praecox. 1. Aufl., Springer, Berlin 1916

Sakurai-Yamashita Y, Kataoka Y, Fujiwara M, Mine K, Ueki S (1989): Delta 9-tetrahydrocannabinol facilitates striatal dopaminergic transmission. Pharmacol Biochem Behav 33(2), 397-400.

Salgado-Pineda P, Baeza I, Perez-Gomez M, Vendrell P, Junque C, Bargallo N, Bernardo M (2003): Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. Neuroimage 19(2 Pt 1), 365-375.

Salgado-Pineda P, Junque C, Vendrell P, Baeza I, Bargallo N, Falcon C, Bernardo M (2004): Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. Neuroimage 21(3), 840-847.

Scallet AC, Uemura E, Andrews A, Ali SF, McMillan DE, Paule MG, Brown RM, Slikker W, Jr. (1987): Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Brain Res 436(1), 193-198.

Scherk H, Falkai P (2006): Effects of antipsychotics on brain structure. Curr Opin Psychiatry 19(2), 145-150.

Scheurich A, Muller MJ, Wetzel H, Anghelescu I, Klawe C, Ruppe A, Lorch B, Himmerich H, Heidenreich M, Schmid G, et al. (2000): Reliability and validity of the German version of the European Addiction Severity Index (EuropASI). J Stud Alcohol 61(6), 916-919.

Schlaepfer TE, Lancaster E, Heidbreder R, Strain EC, Kosel M, Fisch HU, Pearlson GD (2006): Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. Int J Neuropsychopharmacol 9(2), 147-153.

Schmitt A, Weber S, Jatzko A, Braus DF, Henn FA (2004): Hippocampal volume and cell proliferation after acute and chronic clozapine or haloperidol treatment. J Neural Transm 111(1), 91-100.

Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG, Schneider-Axmann T, Parlapani E, Schaeffer EL, Gattaz WF, Bogerts B, Schmitz C, Falkai P (2009): Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. Acta Neuropathol 117(4), 395-407.

Schneider K: Klinische Psychopathologie. 15. Auflage, Thieme, Stuttgart 2007

Schulze K, McDonald C, Frangou S, Sham P, Grech A, Toulopoulou T, Walshe M, Sharma T, Sigmundsson T, Taylor M, et al. (2003): Hippocampal volume in familial and nonfamilial schizophrenic probands and their unaffected relatives. Biol Psychiatry 53(7), 562-570.

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.

Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS (2007): Migration and schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 20(2), 111-115.

Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM (2005): Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. J Psychopharmacol 19(2), 187-194.

Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, et al. (1992): Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. N Engl J Med 327(9), 604-612.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001): A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res 49(1-2), 1-52.

Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ (2012): Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev 36(4), 1342-1356.

Shields J, Gottesman, II (1977): Obstetric complications and twin studies of schizophrenia: clarifications and affirmations. Schizophr Bull 3(3), 351-354.

Sivagnanasundaram S, Crossett B, Dedova I, Cordwell S, Matsumoto I (2007): Abnormal pathways in the genu of the corpus callosum in schizophrenia pathogenesis: a proteome study. Proteomics Clin Appl 1(10), 1291-1305.

Slikker W, Jr., Paule MG, Ali SF, Scallet AC, Bailey JR (1991): Chronic marijuana smoke exposure in the rhesus monkey. I. Plasma cannabinoid and blood carboxyhemoglobin concentrations and clinical chemistry parameters. Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology 17(2), 321-334.

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.

Smith RC, Baumgartner R, Calderon M (1987): Magnetic resonance imaging studies of the brains of schizophrenic patients. Psychiatry Res 20(1), 33-46.

Soyka M (2000): Alcoholism and schizophrenia. Addiction 95(11), 1613-1618.

Soyka M, Albus M, Immler B, Kathmann N, Hippius H (2001): Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics--are there differences? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251(5), 232-238.

Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn ML, Jellema K, Kahn RS (2000): Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. Am J Psychiatry 157(3), 416-421.

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.

Stratta P, Rossi A, Gallucci M, Amicarelli I, Passariello R, Casacchia M (1989): Hemispheric asymmetries and schizophrenia: a preliminary magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 25(3), 275-284.

Streiner DL (1995): Learning how to differ: agreement and reliability statistics in psychiatry. Can J Psychiatry 40, 60-6.

Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR (1990): Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. N Engl J Med 322(12), 789-794.

Sugiura T, Kodaka T, Nakane S, Miyashita T, Kondo S, Suhara Y, Takayama H, Waku K, Seki C, Baba N, et al. (1999): Evidence that the cannabinoid CB1 receptor is a 2-arachidonoylglycerol receptor. Structure-activity relationship of 2-arachidonoylglycerol, ether-linked analogues, and related compounds. J Biol Chem 274(5), 2794-2801.

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003): Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Arch Gen Psychiatry 60(12), 1187-1192.

Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB (1996): Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. Schizophr Res 20(1-2), 145-151.

Szeszko PR, Goldberg E, Gunduz-Bruce H, Ashtari M, Robinson D, Malhotra AK, Lencz T, Bates J, Crandall DT, Kane JM, et al. (2003): Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 160(12), 2190-2197.

Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S, Kumra S, Rupp CI, Betensky JD, Lencz T, Ashtari M, Kane JM, Malhotra AK, et al. (2007): Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. Br J Psychiatry 190, 230-236.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008): Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophr Res 102(1-3), 1-18.

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.

Tibbo P, Nopoulos P, Arndt S, Andreasen NC (1998): Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 44(6), 405-412.

Tien AY, Anthony JC (1990): Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. J Nerv Ment Dis 178(8), 473-480.

Torrey EF (2002): Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. Schizophr Res 58(2-3), 101-115.

Turner WM, Tsuang MT (1990): Impact of substance abuse on the course and outcome of schizophrenia. Schizophr Bull 16(1), 87-95.

Tzilos GK, Cintron CB, Wood JB, Simpson NS, Young AD, Pope HG, Jr., Yurgelun-Todd DA (2005): Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. Am J Addict 14(1), 64-72.

Uematsu M, Kaiya H (1988): The morphology of the corpus callosum in schizophrenia. An MRI study. Schizophr Res 1(6), 391-398.

van Erp TG, Saleh PA, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, et al. (2002): Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. Am J Psychiatry 159(9), 1514-1520.

van Erp TG, Saleh PA, Huttunen M, Lonnqvist J, Kaprio J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, Cannon TD (2004): Hippocampal volumes in schizophrenic twins. Arch Gen Psychiatry 61(4), 346-353.

van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, Rais M, Kahn RS (2008): Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. Biol Psychiatry 63(1), 106-113.

van Haren NE, Rijsdijk F, Schnack HG, Picchioni MM, Toulopoulou T, Weisbrod M, Sauer H, van Erp TG, Cannon TD, Huttunen MO, et al. (2012): The genetic and environmental determinants of the association between brain

abnormalities and schizophrenia: the schizophrenia twins and relatives consortium. Biol Psychiatry 71(10), 915-921.

van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H (2002): Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. Am J Epidemiol 156(4), 319-327.

van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I (2008): Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. Schizophr Bull 34(6), 1095-1105.

Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, et al. (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, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Smith D, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, et al. (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.

Vita A, de Peri L (2007): Hippocampal and amygdala volume reductions in first-episode schizophrenia. Br J Psychiatry 190, 271.

Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M (2006): Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. Schizophr Res 82(1), 75-88.

Wang H, Xu H, Niu J, Mei F, Li X, Kong J, Cai W, Xiao L (2010): Haloperidol activates quiescent oligodendroglia precursor cells in the adult mouse brain. Schizophr Res 119(1-3), 164-174.

Wang Q, Deng W, Huang C, Li M, Ma X, Wang Y, Jiang L, Lui S, Huang X, Chua SE, et al. (2011): Abnormalities in connectivity of white-matter tracts in patients with familial and non-familial schizophrenia. Psychol Med 41(8), 1691-1700.

Watson DR, Anderson JM, Bai F, Barrett SL, McGinnity TM, Mulholland CC, Rushe TM, Cooper SJ (2012): A voxel based morphometry study investigating brain structural changes in first episode psychosis. Behav Brain Res 227(1), 91-99.

Weinberger DR, McClure RK (2002): Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? Arch Gen Psychiatry 59(6), 553-558.

Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF (1992): Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. Am J Psychiatry 149(7), 890-897.

Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Kaplan Z, Caspi A, Yasvizky R, Mark M, Knobler HY, Nahon D, Davidson M (2003): Self-reported drug abuse in male adolescents with behavioral disturbances, and follow-up for future schizophrenia. Biol Psychiatry 54(6), 655-660.

Weiss AP, Heckers S (2001): Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. Scand J Psychol 42(3), 239-250.

Welch KA, McIntosh AM, Job DE, Whalley HC, Moorhead TW, Hall J, Owens DG, Lawrie SM, Johnstone EC (2011): The impact of substance use on brain structure in people at high risk of developing schizophrenia. Schizophr Bull 37(5), 1066-1076.

Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P, Singleton N, Meltzer H, Lewis G (2006): Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. Br J Psychiatry 188, 519-526.

Wilke M, Schmithorst VJ, Holland SK (2003): Normative pediatric brain data for spatial normalization and segmentation differs from standard adult data. Magn Reson Med 50(4), 749-757.

Wilson RI, Nicoll RA (2002): Endocannabinoid signaling in the brain. Science 296(5568), 678-682.

Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J (2000): Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. Journal of addictive diseases 19(1), 1-22.

Wobrock T, Göttingen: persönliche Mitteilung 2012

Wobrock T, Sittinger H, Behrendt B, D'Amelio R, Falkai P, Caspari D (2007): Comorbid substance abuse and neurocognitive function in recent-onset schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 257(4), 203-210.

Wobrock T, Kamer T, Roy A, Vogeley K, Schneider-Axmann T, Wagner M, Maier W, Rietschel M, Schulze TG, Scherk H, et al. (2008): Reduction of the internal capsule in families affected with schizophrenia. Biol Psychiatry 63(1), 65-71.

Wobrock T, Sittinger H, Behrendt B, D'Amelio R, Falkai P (2009): Comorbid substance abuse and brain morphology in recent-onset psychosis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 259(1), 28-36.

Wobrock T, Hasan A, Malchow B, Wolff-Menzler C, Guse B, Lang N, Schneider-Axmann T, Ecker UK, Falkai P (2010): Increased cortical inhibition deficits in first-episode schizophrenia with comorbid cannabis abuse. Psychopharmacology (Berl) 208(3), 353-363.

Woodruff PW, Pearlson GD, Geer MJ, Barta PE, Chilcoat HD (1993): A computerized magnetic resonance imaging study of corpus callosum morphology in schizophrenia. Psychol Med 23(1), 45-56.

Woodruff PW, McManus IC, David AS (1995): Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58(4), 457-461.

Woodruff PW, Phillips ML, Rushe T, Wright IC, Murray RM, David AS (1997): Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. Schizophr Res 23(3), 189-196.

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.

Zalesky A, Solowij N, Yucel M, Lubman DI, Takagi M, Harding IH, Lorenzetti V, Wang R, Searle K, Pantelis C, et al. (2012): Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. Brain 135(Pt 7), 2245-2255.

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002): Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ 325(7374), 1199.

Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF (2004): Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28(2), 355-360.

Zilles K (1972): Biometrische Analyse der Frischvolumina verschiedener prosencephaler Hirnregionen von 78 menschlichen, adulten Gehirnen. Gegenbaurs Morphol Jahrb 118, 234-273.

Zubin J, Spring B (1977): Vulnerability - a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 86(2), 103-126.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai (seinerzeit Direktor der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Georg-August-Universität Göttingen) für die Überlassung des interessanten Themas bedanken.

Meinem wissenschaftlichen Betreuer, Herrn PD Dr. med. Thomas Wobrock (Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Georg-August-Universität Göttingen), sei an dieser Stelle für sein großes Interesse und die vielen praktischen Hinweise im Rahmen der Studie und des Schreibens der Arbeit sowie für die intensive Betreuung in jeder Phase des Entstehens dieser Dissertation ganz besonderer Dank gesagt.

Lebenslauf

Ich wurde am 08.12.1975 in Leer in Ostfriesland geboren. Von 1982 bis 1986 besuchte ich die Grundschule in Westrhauderfehn. Nach der ebenfalls in Westrhauderfehn von 1986 bis 1988 besuchten Orientierungsstufe schloss ich meine schulische Ausbildung von 1988 bis 1995 am Ubbo-Emmius-Gymnasium Leer mit dem Abitur ab. Von 1995 bis 1996 absolvierte ich meinen Zivildienst in der individuellen Schwerstbehindertenbetreuung eines autistischen Jugendlichen. Im Wintersemester 1996/1997 nahm ich das Studium der Sozialwissenschaften mit Nebenfach Psychologie an der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg auf, entschloss mich aber bereits nach einem Semester eine Berufsausbildung von 1997-2000 zum Krankenpfleger im Niedersächsischen Landeskrankenhaus Wehnen (heute Karl-Jaspers-Klinik) bei Oldenburg zu absolvieren. Ab dem Sommersemester 2000 studierte ich bis 2006 Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Während meines praktischen Jahres leistete ich mein Wahltertial im Fach Psychiatrie an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich (Burghölzli) ab. Mit dem 1.1.2007 begann meine Zeit als Assistenzarzt an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen unter Herrn Prof. Dr. P. Falkai mit einer einjährigen Rotation in die Abteilung für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen unter Herrn Prof. Dr. M. Bähr. Die Zulassung zur Prüfung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgte im November 2012.

Seit dem Jahre 2008 leite ich das Referat der „Young Psychiatrists“ der wissenschaftlichen Fachgesellschaft „Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde“ und bin ab dem 01.01.2013 designierter Beisitzer des Vorstandes der Fachgesellschaft in Nachwuchsfragen.

Ab dem 01.03.2013 werde ich Herrn Prof. Dr. P. Falkai an die Psychiatrische Universitätsklinik der LMU nach München folgen und dort eine erste Oberarztstelle antreten.