

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. P. Falkai)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Zur Bedeutung des Hippocampus bei Schizophrenie und bipolaren
affektiven Störungen**
Eine magnetresonanzvolumetrische Untersuchung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Janina Heimes

aus Hamburg

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Falkai

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Knauth

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2011

Inhaltsverzeichnis

• Inhaltsverzeichnis.....	I
• Tabellenverzeichnis.....	IV
• Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Bipolare affektive Störungen	1
1.1.1 Einführung.....	1
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie	2
1.1.3 Bildgebung	2
1.3.2 Hippocampus und bipolare affektive Störungen.....	3
1.2 Schizophrenie.....	3
1.2.1 Einführung.....	3
1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie	5
1.2.3 Bildgebung	6
1.3.3 Hippocampus und Schizophrenie.....	6
1.3 Hippocampus	7
1.4 Ziele der Studie und Herleitung der Fragestellung.....	8
2 Patienten, Material und Methodik	10
2.1 Stichprobe	10
2.1.1 Diagnosegruppe „bipolare affektive Störung“	11
2.1.2 Diagnosegruppe „Schizophrenie“	12
2.1.2.1 Psychopathologische Untersuchung der Diagnosegruppe „Schizophrenie“	13
2.1.3 Gesunde Kontrollprobanden	15
2.1.4 Neuropsychologische Untersuchung.....	16
2.2 Bildgebung.....	17
2.3 Auswertung der MRT-Scans	18
2.3.1 Berechnung des Gesamtvolumens der grauen Substanz.....	18
2.3.2 Messung der Hippocampusformation	18
2.3.3 Messprotokoll.....	18
2.3.4 Retest-Reliabilität.....	23
2.3.4.1 Intrarater-Reliabilität.....	23
2.3.4.2 Interrater-Reliabilität.....	23

2.3.5 Relatives Volumen	23
2.4 Statistische Analysen	23
2.4.1 F-Test	24
2.4.2 Chi ² -Test.....	24
2.4.3 Korrelationsuntersuchungen.....	24
2.4.4 Varianzanalysen	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Reliabilität der Messungen	26
3.2 Untersuchungen zum Gesamtkollektiv	26
3.2.1 Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit	26
3.2.2 Einfluss der Händigkeit.....	27
3.2.3 Einfluss von Alter und Bildung.....	28
3.2.3.1 Alter.....	28
3.2.3.2 Bildung	29
3.2.4 Einflussfaktor „Diagnose“.....	30
3.3 Untersuchungen zur Diagnosegruppe „bipolare affektive Störung“	32
3.3.1 Vergleich „bipolare Patienten“ – „gesunde Kontrollprobanden“	32
3.3.2 Einfluss von Lithium, anderen Stimmungsstabilisatoren und Neuroleptika.....	32
3.3.3 Einfluss psychotischer Symptome	34
3.3.4 Neuropsychologie.....	35
3.3.5 Korrelationen mit dem Krankheitsverlauf.....	38
3.4 Untersuchungen zur Diagnosegruppe „Schizophrenie“	39
3.4.1 Vergleich „Schizophreniepatienten“ – „gesunde Kontrollprobanden“	39
3.4.2 Einfluss der familiären Belastung	42
3.4.3 Neuropsychologie.....	43
3.4.4 Korrelationen mit Psychopathologie und Krankheitsverlauf.....	46
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	49
4 Diskussion	51
4.1 Methodenkritik.....	51
4.1.1 Stichprobe.....	51
4.1.2 Bildgebung und Auswertung.....	52
4.1.3 Einflussfaktoren	55

4.2 Diskussion der Befunde	56
4.2.1 Einflussfaktoren „Alter“, „Geschlecht“ und „Bildung“	57
4.2.2 Diagnosegruppe „bipolare affektive Störung“	58
4.2.2.1 Hippocampusvolumina bei bipolaren affektiven Störungen	58
4.2.2.2 Medikation	61
4.2.2.3 Neuropsychologische Tests	64
4.2.2.4 Krankheitsverlauf	65
4.2.3 Diagnosegruppe „Schizophrenie“	66
4.2.3.1 Hippocampusvolumina bei Schizophrenie	66
4.2.3.2 Familiäre Form der Schizophrenie	69
4.2.3.3 Neuropsychologische Tests	70
4.2.3.4 Krankheitsverlauf	71
4.3 Stellenwert der eigenen Befunde, Schlussfolgerung und Ausblick	73
5 Zusammenfassung	76
6 Literaturverzeichnis	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: biometrische Daten, alle Gruppen	11
Tabelle 2: Diagnosegruppe „Bipolare Störung“, Krankheitsverlauf.....	12
Tabelle 3: Diagnosegruppe „Schizophrenie“, Krankheitsverlauf	13
Tabelle 4: Diagnosegruppe „Schizophrenie“, psychopathologische Tests	14
Tabelle 5: biometrische Daten, Diagnosegruppe „BP“, Kontrollgruppe parallelisiert	15
Tabelle 6: biometrische Daten, Diagnosegruppe „SZ“, Kontrollgruppe parallelisiert.....	16
Tabelle 7: Einflussfaktor „Geschlecht“, ANOVA	27
Tabelle 8: Einflussfaktor „Händigkeit“, ANOVA	28
Tabelle 9: Einflussfaktor „Alter“, Korrelationsberechnungen	29
Tabelle 10: Einflussfaktor „Bildung“, Korrelationsberechnungen	30
Tabelle 11: Einflussfaktor „Diagnose“, Deskriptive Statistik.....	31
Tabelle 12: Einflussfaktor „Diagnose“, MANCOVA.....	31
Tabelle 13: Bipolare Patienten vs. Kontrollen, parallelisiert, MANOVA/ANOVA.....	32
Tabelle 14: Einflussfaktor „Lithium“, ANOVA/ANCOVA	33
Tabelle 15: Einflussfaktor „Neuroleptika“, ANOVA/ANCOVA	34
Tabelle 16: Einflussfaktor „psychotische Symptome“, ANOVA/ANCOVA.....	35
Tabelle 17: Neuropsychologische Tests (VLMT, WSCT), F-Test, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „bipolare Störung“	36
Tabelle 18 a: Einflussfaktor „Neuropsychologie (VLMT)“, Korrelationsberechnungen, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „bipolare Störung“	37
Tabelle 18 b: Einflussfaktor „Neuropsychologie (WCST)“, Korrelationsberechnungen, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „bipolare Störung“.....	38
Tabelle 19: Einflussfaktor „Krankheitsverlauf“, Korrelationsberechnungen	39
Tabelle 20: Schizophreniepatienten vs. Kontrollen, ANOVA/ANCOVA.....	40
Tabelle 21: Schizophreniepatienten vs. Kontrollen parallelisiert, MANOVA/ANOVA.....	42
Tabelle 22: Einflussfaktor „familiäre Belastung“, ANOVA/ANCOVA.....	43
Tabelle 23: Neuropsychologische Tests (VLMT, WSCT), F-Test, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „Schizophrenie“	43
Tabelle 24 a: Einflussfaktor „Neuropsychologie (VLMT)“, Korrelationsberechnungen, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „Schizophrenie“	44
Tabelle 24 b: Einflussfaktor „Neuropsychologie (WCST)“, Korrelationsberechnungen, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „Schizophrenie“.....	46

Tabelle 25: Einflussfaktoren „Krankheitsverlauf“ und „Psychopathologie“, Korrelationsberechnungen	47
Tabelle 26: Einflussfaktoren „PANSS“ und „MMSE“, Korrelationsberechnungen.....	48
Tabelle 27: Intrarater-, Interrater-Reliabilitäten	54

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
BP	bipolare affektive Störung
CGI	Clinical Global Impression Score (National Institute of Mental Health 1985)
CPZ	Chlorpromazin
CT	Computertomographie
df	Freiheitsgrade
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – vierte Revision (Saß et al. 1996)
EM	Erstmanifestation
F	F-Statistik
GAF	Global Assessment of Functioning (Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus)
GS	Gesamtvolumen der grauen Substanz
H.li.	linker Hippocampus
H.re.	rechter Hippocampus
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Streiner 1995)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision; World Health Organisation 1992)
K	Kontrollen
KI	Konfidenzintervall
m	Mittelwert
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Depressionskala von Montgomery-Åsberg; Montgomery und Åsberg 1979)
MANCOVA	Multivariate Analysis of Covariance
MMSE	Mini-Mental State Examination (Mini-Mental-Status-Test; Folstein et al. 1975)

MPRAGE	Magnetisation Prepared Rapid Gradient Echo-Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Stichprobe
NL	Neuroleptika
p	Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art
PANSS	Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (Kay et al. 1987)
p.c.	partielle Korrelation
r	Pearson-Korrelation
ROI	Region of Interest
sd	Standardabweichung
SZ	Schizophrenie
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter und Durwen 1990)
vs.	versus
WCST	Wisconsin Card Sorting Test (Grant und Berg 1948)
YMRS	Young Mania Rating Scale (Young et al. 1978)
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Die Entwicklung einer neuen Systematik psychischer Erkrankungen durch den deutschen Psychiater Emil Kraepelin (1856-1926) stellte einen Meilenstein in der Geschichte der Psychiatrieforschung dar. Kraepelin grenzte die „Dementia praecox“ von dem „manisch-depressiven Irresein“ ab. Die aktuelle Systematik psychiatrischer Erkrankungen, die sich in der Klassifikation von ICD-10 (World Health Organisation 1992) und DSM-IV (Saß et al. 1996) widerspiegelt, basiert noch heute auf den von Kraepelin eingeführten Grundlagen (Möller et al. 2005).

Die bipolaren affektiven Störungen und die Schizophrenie stehen im Mittelpunkt zahlreicher Studien. Trotz intensiver Forschungsbemühungen bleiben die pathogenetischen Grundlagen jedoch bis heute zu großen Teilen unklar. Die präzise Bildgebung der hochauflösenden Magnetresonanztomographie kombiniert mit dem zunehmenden Wissen, einzelnen Hirnarealen bestimmte Funktionen zuzuordnen, birgt für die moderne Psychiatrieforschung jedoch die Chance, sich der in vielen Teilen unverstandenen Pathophysiologie dieser Erkrankungen zu nähern. Der Versuch, einzelne, an der Pathogenese beteiligte, Hirnstrukturen zu identifizieren, geht nicht zuletzt mit der Hoffnung einher, Ansatzpunkte für effektivere Therapieoptionen zu finden. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde mittels MRT untersucht, inwiefern eine bipolare affektive Erkrankung bzw. eine Schizophrenie mit strukturellen Veränderungen der Hippocampusformation einhergehen.

1.1 Bipolare affektive Störungen

1.1.1 Einführung

Die Lebenszeitprävalenz der Bipolar-I-Störung nach DSM-IV (Saß et al. 1996) beziehungsweise der bipolaren affektiven Störung nach ICD-10 (F 31; World Health Organisation 1992) beträgt 0,5 - 1,6 %. Das Erstbehandlungsalter liegt meist vor dem 30. Lebensjahr, wobei erste Symptome häufig bereits in der Adoleszenz auftreten. Im Laufe der Erkrankung überwiegt in der Regel die depressive Symptomatik, während in ca. 50% der Zeit Symptomfreiheit herrscht. Die Episodenfrequenz variiert unter den Patienten, scheint aber eine erbliche Komponente aufzuweisen (Brieger 2007). Die einzelnen Krankheitsphasen, die im Mittel 4 - 5 Monate andauern, können ohne Residuen ausheilen (Gleixner et al. 2007). Bipolare affektive Störungen erweisen sich jedoch häufig als chronische Erkrankungen, die im Verlauf mit Persönlichkeitsveränderungen, bleibenden Schlafstörungen, neurokognitiven und neuropsychologischen Defiziten sowie einer reduzierten Belastbarkeit einhergehen

können (Brieger 2007). Zudem lässt sich eine Komorbidität mit Angstsyndromen, Zwangsstörungen, Substanzmissbrauch oder ADHS feststellen. Etwa 40 - 60 % der manisch-depressiven Patienten weisen eine Persönlichkeitsstörung auf, was nicht zuletzt mit der Gefahr der sozialen Ausgrenzung einhergeht (Brieger 2007).

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie der bipolaren affektiven Erkrankungen bleibt bis heute zu großen Teilen unverstanden. Die Beobachtung einer familiären Häufung gibt jedoch den Hinweis auf eine genetische Komponente (Gleixner et al. 2007, Brieger 2007). Einen möglichen Erklärungsansatz für die Ätiologie der Erkrankungen liefert das Diathese-Stress-Modell, welches eine Kombination aus psychophysischer Disposition und erhöhtem Stress für die Manifestation der Erkrankung verantwortlich macht. Neben genetischen Faktoren trügen demzufolge frühe Umwelteinflüsse, wie beispielsweise soziale Deprivation, zu der Entstehung einer bipolaren affektiven Erkrankung bei. Lebensphasen mit vermehrtem Stress, bei häufig verminderten Coping-Fähigkeiten und gestörter neurobiologischer Stressverarbeitung, seien zudem in der Lage, eine Erkrankungsepisode auszulösen (Baumann et al. 2003).

Bezüglich der Pathophysiologie bipolarer affektiver Erkrankungen gehen viele Autoren von einer Störung innerhalb funktioneller Regelkreise aus, wobei den limbisch-striatal-pallidal-thalamokortikalen Verknüpfungen eine besondere Bedeutung beigemessen wird. Des Weiteren wird eine funktionelle Dysregulation vermutet. Die Neurotransmitterhypothese, die von der Wirkung der Antidepressiva abgeleitet wurde, postuliert eine intermittierende Regulationsstörung auf synaptischer Ebene (Baumann et al. 2003).

1.1.3 Bildgebung

Im Verlauf der letzten Jahre wurde im Rahmen mehrerer Studien versucht, einen Zusammenhang zwischen Hirnanatomie und der Psychopathologie affektiver Psychosen aufzudecken. Seit Jacoby und Levi 1980 die erste CT-Studie mit Patienten dieser Erkrankungsgruppe veröffentlichten (Soares und Mann 1997), wurden die technischen Möglichkeiten zur Erfassung hirnstruktureller Veränderungen stetig weiterentwickelt und verbessert. Der Einsatz der MRT-Technologie, die erstmals 1983 von Rangel-Guerra et al. zur Untersuchung affektiver Erkrankungen eingesetzt wurde, brachte neue Möglichkeiten in Bezug auf die exakte Lokalisationsbestimmung und Vermessung einzelner Hirnstrukturen.

Neben dem Vorteil der erheblich besseren Auflösung und präziseren Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz wurde den Patienten durch die Untersuchung mittels MRT der Einfluss schädlicher Strahlung erspart (Soares und Mann 1997).

Aufgrund des phasischen Erkrankungsverlaufs und der intermittierenden Symptomatik bipolar affektiver Störungen schienen hirnstrukturelle Veränderungen bei dieser Patientengruppe lange Zeit unwahrscheinlich und wurden nicht in Erwägung gezogen (Baumann et al. 2003). Im Rahmen der Verfahren moderner Bildgebung konnten in den letzten Jahren jedoch auch bei manisch-depressiven Patienten hirnstrukturelle Veränderungen in einigen, zu den stimmungsregulierenden Regelkreisen gehörenden, Regionen gefunden werden. Dazu gehörte insbesondere ein erhöhtes Volumen der Amygdala (Scherk et al. 2004). Bezüglich weiterer Regionen, wie etwa der präfrontalen Hirnregion, dem Cerebellum, der Hypophyse, der weißen Substanz oder der Hippocampusformation, lassen sich dagegen widersprüchliche Angaben in der Literatur finden (Scherk et al. 2004, Strasser et al. 2005).

1.1.4 Hippocampus und bipolare affektive Störungen

Während in der Literatur größtenteils Einigkeit darüber besteht, dass unipolare Depressionen mit einem reduzierten Hippocampusvolumen assoziiert seien (Videbech und Ravnkilde 2004, Konarski et al. 2008, Campbell und MacQueen 2006), weist die Berichterstattung über bipolare affektive Störungen ein heterogenes Bild auf (Konarski et al. 2008, Blumberg et al. 2003, Soares und Mann 1997, McDonald et al. 2004, Strasser et al. 2005). Hinweise auf ein reduziertes Hippocampusvolumen (Swayze et al. 1992, Blumberg et al. 2003, Frazier et al. 2005, Noga et al. 2001) lassen sich ebenso wie Angaben über ein vermehrtes Volumen finden (Kemmerer et al. 1994, Ali et al. 2000, Ali et al. 2001). Die Mehrzahl der Autoren konnte jedoch keine signifikanten Volumenveränderungen der Hippocampi manisch-depressiver Patienten feststellen (Videbech und Ravnkilde 2004, Campbell und MacQueen 2006, Brambilla et al. 2003, Hauser et al. 2000, Pearlson et al. 1997, Altshuler et al. 1998, Altshuler et al. 2000, Sax et al. 1999, Strakowski et al. 1999, Hirayasu et al. 1998).

1.2 Schizophrenie

1.2.1 Einführung

Durch die Einführung des Terminus „Schizophrenie“ ersetzte Eugen Bleuler (1857-1939) den von Kraepelin geprägten Begriff „Dementia praecox“ (Möller et al. 2005). Bleuler gliederte die Symptome der Schizophrenie in Grundsymptome (formale Denkstörungen, Störungen der

Affektivität etc.) und akzessorische Symptome (Ich-Desintegration, inhaltliche Denkstörungen, Halluzinationen, katatone Störungen etc.). Eine ähnliche Einteilung nahm der deutsche Psychiater Kurt Schneider (1887-1967) vor, der die Symptomatik in Symptome 1. Ranges (Stimmenhören, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmungen etc.) und Symptome 2. Ranges (andere Sinnestäuschungen, Affektstörungen, katatone Störungen etc.) unterteilte (Kranz 1968, Möller et al. 2005).

Heutzutage wird in der Regel eine Differenzierung nach Positiv- bzw. Plus-Symptomen (Wahn, Halluzinationen, Ich-Desintegration, psychomotorische Symptome etc.) und Negativ- bzw. Minus-Symptomen (Apathie, Alogie, Affektverflachung, Aufmerksamkeitsstörung, Anhedonie etc.) favorisiert, da sich diese Unterscheidung unter anderem für die Wahl des Therapieregimes als sinnvoll erwiesen hat (Gleixner et al. 2007, Möller et al. 2005).

Der klinischen Manifestation einer schizophrenen Psychose geht häufig ein so genanntes „Prodromalstadium“ voran, das von kognitiven Störungen und subjektiver Verunsicherung geprägt sein kann (Möller et al. 2005, Gleixner et al. 2007). Da für das Krankheitsbild Schizophrenie (ICD-10: F 20.0) keine pathognomonischen Symptome bekannt sind (McDonald et al. 2005), basiert die Diagnosestellung letztlich auf der Verlaufsbeobachtung und dem Ausschluss anderer Erkrankungen.

Das Lebenszeitrisiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt ca. 1 %, womit die Erkrankung als zweithäufigste Psychose gilt. Mit 30 - 40 % machen die an Schizophrenie erkrankten Patienten die größte Gruppe der stationären Einweisungen und etwa zwei Drittel der dauerhospitalisierten Patienten psychiatrischer Kliniken aus (Gleixner et al. 2007). Der historische Begriff „Dementia praecox“ impliziert das oftmals frühe Auftreten der Erkrankung, was sich an einem Manifestationsalter von durchschnittlich 25 Jahren zeigt (Gleixner et al. 2007).

Bis heute ist es nicht möglich, im Einzelfall den individuellen Krankheitsverlauf vorherzusagen (Möller et al. 2005, Gleixner et al. 2007). Die Ausheilung einer schizophrenen Erstmanifestation ohne Residuen kann ebenso wie ein schubweise rezidivierender Verlauf mit symptomfreien Intervallen und Residualzustand oder ein chronisch-progredienter Verlauf mit zunehmender Persönlichkeitsveränderung beobachtet werden (Gleixner et al. 2007). Eine weitere Problematik besteht in der Assoziation schizophrener Erkrankungen mit

Gewaltdelikten, Arbeitslosigkeit, Obdachlosigkeit, Suchterkrankungen, selbstverletzendem Verhalten oder Suizid (Gleixner et al. 2007). Somit geht die Manifestation einer Schizophrenie nicht selten einem gesellschaftlichen Abstieg voraus (Drift-Hypothese).

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie der Schizophrenie gilt als weitgehend unbekannt. Es wird von einer multifaktoriellen Genese, im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion, ausgegangen, wobei verschiedene Theorien diskutiert werden (Gleixner et al. 2007). So kann eine familiäre Häufung beobachtet werden, was zu der Annahme einer erblichen Disposition führt (Boos et al. 2007). Studien zur Untersuchung der genetischen Disposition ergaben eine Assoziation mit HLA-B9 und -B27 sowie Risikogenen auf den Chromosomen 6 (Dysbindin-Gen), 8 (Neuregulin-1- Gen) und 13 (G72/DAOA-Gen), so dass eine polygene Vererbung vermutet wird (Gleixner et al. 2007, Falkai und Maier 2006).

Ein häufig diskutiertes Modell der Ätiologie schizophrener Psychosen ist das so genannte „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“. Dabei wird von einer Kombination aus prädisponierenden Aspekten, wie etwa genetischen Faktoren, embryonalen Entwicklungsstörungen, entwicklungspsychologischen Momenten oder frühkindlichen Hirnschäden, und auslösenden Faktoren ausgegangen. Zu den Faktoren, die letztlich die Manifestation der Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt begünstigen, zählen beispielsweise psychoreaktive Aspekte oder Cannabiskonsum. Bei diesem Modell werden die einzelnen Aspekte als modulierende Faktoren, jedoch nicht als alleinige Auslöser verstanden.

Biochemische Überlegungen zur Pathophysiologie der Schizophrenie leiten sich von der antipsychotischen Wirksamkeit neuroleptischer Medikation ab. Die zu dieser Gruppe gehörenden Medikamente fungieren als funktionelle Antagonisten an zentralnervösen D2-Dopaminrezeptoren. Eine, bis heute jedoch nicht ausreichend nachgewiesene, Theorie geht von der Überaktivität dopaminerger Strukturen im ZNS schizophrener Patienten aus. Dabei wird insbesondere in den Regionen des limbischen Systems mit Hippocampus, Amygdala und präfrontalem Kortex ein absolutes Überwiegen des Dopaminsystems bzw. ein relatives Überwiegen gegenüber anderen Transmittersystemen vermutet. Empirische Belege für diese Hypothese stehen zurzeit jedoch noch aus, so dass die Wirkung der Neuroleptika letztlich nur als ein Hinweis auf diese Theorie gewertet werden kann. Neben der Hypothese zur dopaminerger Überaktivität werden zudem eine Beteiligung des glutamatergen sowie des

serotonergen Systems an der Pathogenese der Schizophrenie diskutiert (Gleixner et al. 2007, Möller et al. 2007).

1.2.3 Bildgebung

Die Neuropathologie der schizophrenen Psychosen wurde erstmals 1897 von Alzheimer untersucht (Shenton et al. 2001). 1976 konnten Johnstone et al. anhand der ersten CT-Untersuchungen an schizophrenen Patienten, erweiterte Seitenventrikel nachweisen. Durch die Möglichkeit der in-vivo-Untersuchung mittels bildgebender Verfahren folgte seitdem eine Vielzahl an Studien. Die erste MRT-Studie mit schizophrenen Patienten 1984 durch Smith et al. bedeutete dabei einen wichtigen Schritt auf der Suche nach möglichen hirnstrukturellen Veränderungen. Da sich ein Großteil der hirmorphologischen Veränderungen als gering und subtil herausstellte, kommt den sich stetig weiterentwickelnden technischen Möglichkeiten der hochauflösenden MRT eine große Bedeutung zu.

Zu den am häufigsten gefundenen strukturellen Abweichungen bei Schizophrenie gehören erweiterte Seitenventrikel, ein vergrößerter dritter Ventrikel sowie Veränderungen des medialen Temporallappens mit Amygdala und Hippocampus. Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Veränderungen bleibt jedoch nach wie vor spekulativ, da viele der Veränderungen bei Symptommanifestation bereits vorliegen. Allerdings gibt es auch Hinweise darauf, dass sich ein Teil der hirnstrukturellen Abweichungen im Erkrankungsverlauf verändert. Eine mögliche Erklärung könnte in einer gestörten Neuroentwicklung, im Sinne einer anlagebedingten Vulnerabilität, zu finden sein, die sich jedoch erst durch zusätzliche Stressfaktoren im Laufe des Lebens klinisch manifestiert und mit neurodegenerativen Veränderungen assoziiert ist (Shenton et al. 2001).

1.2.4 Hippocampus und Schizophrenie

Im Mittelpunkt diverser MRT-Studien stand die Untersuchung hippokampaler Volumenveränderungen bei an Schizophrenie erkrankten Patienten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stimmen größtenteils überein und berichten über reduzierte Hippocampi sowohl bei einer chronischen Form der Schizophrenie als auch bei Patienten mit nur einer Krankheitsepisode (Boos et al. 2007, Velakoulis et al. 2006, Harrison 2004, Shenton et al. 2001, Wright et al. 2000, Flaum et al. 1995). Während häufig bilaterale Volumendefizite beschrieben wurden, berichteten einige Autoren über ein Volumendefizit lediglich des linken Hippocampus (Strasser et al. 2005). Velakoulis und et al. (2006) fanden ein reduziertes linkes

Hippocampusvolumen bei Erstmanifestation, während Patienten mit mehreren Krankheitsphasen bilaterale Volumendefizite aufwiesen. Das Vorliegen einer deutlicheren Volumenreduktion des linken Hippocampus lässt sich mit den Schizophrenie-assoziierten Defiziten im sprachlichen Gedächtnis vereinbaren (Geuze et al. 2005 b, Goldberg et al. 1994).

Eine Volumenreduktion des Hippocampus gehört zu den ausgeprägtesten und am häufigsten untersuchten hirnstrukturellen Veränderungen bei der Schizophrenie (Lawrie und Abukmeil 1998, Wright et al. 2000). Gemäß einigen Autoren sei die Volumenreduktion gar spezifisch für diese Erkrankung (McDonald et al. 2006, Altshuler et al. 2000). Die Ätiologie der Volumenveränderungen des Hippocampus ist jedoch bis heute unklar. Ein Einfluss medikamentöser Therapie wird ebenso wie die Bedeutung genetischer Faktoren oder eine Anfälligkeit gegenüber Umweltfaktoren diskutiert (Cahn et al. 2002, Lieberman et al. 2001, Cardno et al. 1999).

1.3 Hippocampus

Der Hippocampus (griechisch: „Seepferdchen“) ist im medialen Temporallappen, medial des Seitenventrikelunterhorns, lokalisiert. Da er sich aus mehreren Anteilen zusammensetzt, wird die Struktur gelegentlich auch als „Hippocampusformation“ bezeichnet. Neben Gyrus dentatus, Cornu ammonis und Subiculum werden teilweise der Alveus hippocampi und die Fimbria hippocampi zur Hippocampusformation gezählt. In der vorliegenden Arbeit wurde das Gesamtvolumen dieser Strukturen erfasst.

Dem Hippocampus werden wichtige Funktionen in den Abläufen der Gedächtnisbildung, des Verhaltens sowie bei endokrinen, vegetativen und, als Teil des limbischen Systems, emotionalen Vorgängen zugeschrieben (Brieger 2007, Konarski et al. 2008, Trepel 2006). Afferenzen erreichen den Hippocampus insbesondere aus der Area entorhinalis, der Amygdala, dem Thalamus, dem Gyrus cinguli, dem Septum und dem Neokortex. Die Efferenzen des Hippocampus verlaufen größtenteils im Fornix, der seinerseits mit Septum, Amygdala, Hypothalamus und den Corpora mamillaria funktionell in Verbindung steht.

Eine Schädigung des Hippocampus hat erhebliche kognitive Einschränkungen zur Folge. So führt eine doppelseitige Schädigung zu zeitlicher und örtlicher Desorientierung sowie zu dem Unvermögen, explizite Gedächtnisinhalte vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis zu überführen (Trepel 2006).

Seit der Entwicklung moderner bildgebender Verfahren stellt die Hippocampusformation eine Region großen Interesses dar, die im Mittelpunkt zahlreicher Forschungsbemühungen steht. Dennoch ist die Komplexität der Hippocampusfunktionen bis heute nicht vollständig verstanden (Geuze et al. 2005 b). Der Befund eines reduzierten Hippocampusvolumens im Rahmen einer Erkrankung verweist zum einen auf eine mögliche Beteiligung an den pathophysiologischen Abläufen, während ein reduziertes Volumen andererseits auch auf eine erhöhte Vulnerabilität der Struktur hindeuten könnte (Videbech und Ravnkilde 2004). Die Hippocampusformation gehört somit zu den am meisten untersuchten und doch am wenigsten verstandenen Strukturen des Gehirns (Trepel 2006).

1.4 Ziele der Studie und Herleitung der Fragestellung

Die Untersuchung hirnstruktureller Veränderungen geht mit der Hoffnung einher, neue Erkenntnisse bezüglich der Pathophysiologie einer Erkrankung zu erhalten. Weder für die bipolaren affektiven Störungen noch für die Schizophrenie konnte bis heute ein pathoanatomisches Korrelat gefunden werden (Möller et al. 2005). Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Hippocampusvolumina einer großen Stichprobe, bestehend aus euthymen Patienten mit einer Bipolar-I-Störung, Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie sowie gesunden Kontrollprobanden, anhand hochauflösender MRT-Technologie zu untersuchen und zu vergleichen. Hierbei sollten auch mögliche Einflüsse klinischer Faktoren berücksichtigt werden.

Ein Teil der heterogenen Ergebnisse vergangener Studien lässt sich möglicherweise auf die Schwierigkeit der präzisen Abgrenzung und Ausmessung der Hippocampusformation zurückführen (Soares und Mann 1997). Die häufig nur geringen hippocampalen Volumenveränderungen, die im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen erwartet werden können, fordern ein präzises, praktikables und möglichst standardisiertes Messprotokoll für die exakte Volumenerfassung der Hippocampusformation. Für die folgende Studie wurde daher ein Messprotokoll entwickelt, das auch subtile Volumenveränderungen offen legen soll.

Aus den vorgestellten Vorbefunden ergeben sich die folgenden Fragestellungen und Hypothesen.

1. Gibt es einen Einfluss der Faktoren „Geschlecht“, „Händigkeit“, „Alter“ und „Bildung“ auf das Hippocampusvolumen der Probanden?
2. Ist das Volumen des Hippocampus bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung im Vergleich zu einer parallelisierten Kontrollgruppe verändert?
3. Korreliert das Hippocampusvolumen von Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung mit folgenden Faktoren: „Einnahme von Lithium bzw. Neuroleptika“, „Vorhandensein psychotischer Symptome“, „Neuropsychologie“, „Erkrankungsdauer“, „Alter bei Erstmanifestation“, „Anzahl depressiver bzw. manischer Episoden“, „Punktwerte der Skalen MADRS bzw. YMRS“?
4. Ist das Volumen des Hippocampus bei Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vermindert?
5. Korreliert das Hippocampusvolumen von Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie mit folgenden Faktoren: „familiäre Belastung“, „Neuropsychologie“, „Dauer des Psychose- bzw. Prodromalstadiums“, „Neuroleptikadosis“, „Beurteilung gemäß PANSS, CGI, GAF bzw. MMSE“?

2 Patienten, Material und Methodik

2.1 Stichprobe

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt. Vor Beginn der Untersuchung wurde von allen Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Stichprobe umfasste insgesamt 132 Probanden, davon 41 Patienten mit einer Schizophrenie und 38 mit der Diagnose einer bipolaren affektiven Störung vom Typ I. Bei 53 Personen handelte es sich um gesunde Kontrollprobanden. Den Diagnosegruppen „Schizophrenie“ und „bipolare affektive Störung“ wurde jeweils eine Kontrollgruppe, parallelisiert nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsdauer, zugeordnet. Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Personen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung jünger als 18 bzw. älter als 65 Jahre alt waren. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer endokrinologischen oder einer neurologischen Erkrankung des ZNS sowie neurochirurgische Eingriffe in der Krankengeschichte. Außerdem durfte neben der jeweiligen Diagnose „Schizophrenie“ beziehungsweise „bipolare affektive Störung“ keine weitere psychiatrische Erkrankung vorliegen. Mit allen Probanden wurde das strukturierte klinische Interview für DSM-IV Achse I und II (Wittchen et al. 1997) zur Diagnose der psychiatrischen Erkrankung durchgeführt.

In Tabelle 1 sind die biometrischen Daten der Probanden hinsichtlich Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung, Geschlecht, Bildungsjahre, Bildungsabschluss sowie Händigkeit dargestellt. Im Drei-Gruppenvergleich zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zum Niveau $\alpha = 0,05$ bezüglich der Parameter „Alter“ ($p < 0,0005$) sowie „Bildungsjahre“ ($p = 0,01$). Die Diagnosegruppe „bipolare Störung“ stellte mit einem Durchschnittsalter von 43,6 Jahren die älteste Gruppe dar. Die an einer Schizophrenie erkrankten Patienten waren mit 28,4 Jahren signifikant jünger und wiesen mit einem Mittelwert von 12,8 die wenigsten Bildungsjahre auf. Die Kontrollgruppe hatte mit 14,58 im Schnitt die meisten Bildungsjahre absolviert. Weiterhin zeigte sich im Drei-Gruppenvergleich hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses innerhalb der einzelnen Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,021$). Den Diagnosegruppen „Schizophrenie“ und „bipolare Störung“ gehörten mehr Männer als Frauen an, während sich dieses Verhältnis bei den Kontrollprobanden umgekehrt darstellte. In Hinblick auf die Verteilung der Merkmalsausprägungen von Händigkeit und Bildungsabschluss bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 1: biometrische Daten, alle Gruppen

	Kontrollen	Schizophrenie	Bipolare Störung	F	Chi²	df	p
n = 132	53	41	38				
Alter in Jahren (m [sd])	39,69 (12,37)	28,35 (7,05)	43,60 (11,82)	21,74		2,13	<0,0005
Geschlecht (männlich/weiblich)	21/32	28/13	21/17		7,74	2	0,021
Bildungsjahre (m [sd])	14,58 (2,76)	12,79 (2,77)	14,17 (3,0)	4,76		2,13	0,010
Bildungsabschluss (Haupt/Real/ Abitur/Studium)	10/16/ 11/16	11/8/ 6/4	12/5/ 10/11		8,17	6	0,23
Händigkeit (rechts/nicht rechts)	42/11	34/7	33/5		0,89	2	0,64

n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art

2.1.1 Diagnosegruppe „bipolare affektive Störung“

Die Patienten wurden zwischen Dezember 2003 und Oktober 2006 von der Ambulanz der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes rekrutiert. Die Diagnosegruppe „bipolare Erkrankung“ schloss 38 Probanden ein, die die Kriterien einer bipolaren affektiven Störung (F31) nach ICD-10 (World Health Organisation 1992) beziehungsweise einer Bipolar-I-Störung (296) nach DSM-IV (Saß et al. 1996) erfüllten. 21 Männer sowie 17 Frauen mit einer bipolaren Störung nahmen an der Studie teil. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug ihr Alter im Mittel 43,6 Jahre.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht des Krankheitsverlaufs der manisch-depressiven Patienten. Das Alter bei Erstmanifestation betrug im Mittel 28,7, die Erkrankungsdauer 14,2 Jahre. Die Patienten wiesen durchschnittlich 7,9 depressive sowie 7,9 manische Episoden während des Krankheitsverlaufs auf. Neun Personen dieser Diagnosegruppe berichteten über das Auftreten psychotischer Symptome im Rahmen der Erkrankung. Es wurden 14 Patienten mit Lithium und 26 mit anderen Stimmungsstabilisatoren (Valproat, Lamotrigin, Carbamazepin) behandelt. Des Weiteren nahmen drei Patienten typische und 14 atypische Neuroleptika ein. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Patienten medikamentös stabil eingestellt und befanden sich im Zustand der Euthymie.

Um die Stimmungslage der Probanden zu erfassen, kamen die Montgomery-Åsberg Depression Rating-Skala (MADRS; Montgomery und Åsberg 1979) sowie die Young Mania Rating-Skala (YMRS; Young et al. 1978) zum Einsatz. Die MADRS ist eine Fremdbeurteilungsskala, die der Einschätzung des Schweregrades einer Depression dient. Dabei wird die Ausprägung zehn depressionstypischer Symptome mit Punkten zwischen null und sechs bewertet. Je höher der Gesamtpunktwert ausfällt, desto stärker ist der aktuelle Grad der Depressivität. Die YMRS wird zum Erfassen des Schweregrades einer manischen Episode angewendet. Die Skala beinhaltet elf Bewertungskriterien, die von einem entsprechend ausgebildeten Untersucher beurteilt werden. Die Testresultate von 4,21 (MADRS) beziehungsweise 2,64 Punkten (YMRS), die in der Diagnosegruppe „bipolare Erkrankung“ im Schnitt erreicht wurden, zeigten, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung weder in einer depressiven noch in einer manischen Episode befanden.

Tabelle 2: Diagnosegruppe „Bipolare Störung“, Krankheitsverlauf

Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren (m [sd])	28,65 (9,26)
Dauer der Erkrankung in Jahren (m [sd])	14,17 (10,89)
Anzahl depressiver Episoden (max. 20) (m [sd])	7,85 (7,52)
Anzahl manischer Episoden (max. 20) (m [sd])	7,88 (8,28)
Psychotische Symptome (nein/ja)	27/9
Einnahme von Lithium (nein/ja)	22/14
Einnahme von anderen Stimmungsstabilisatoren (nein/ja)	10/26
Einnahme von Neuroleptika (nein/typische/atypische)	18/3/14
MADRS (m [sd])	4,21 (3,16)
YMRS (m [sd])	2,64 (2,84)

n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Depressionsskala von Montgomery-Åsberg); YMRS = Young Mania Rating Scale

2.1.2 Diagnosegruppe „Schizophrenie“

An der vorliegenden Studie nahmen 41 Probanden mit der Diagnose einer schizophrenen Psychose (F20) nach ICD-10 (World Health Organisation 1992) beziehungsweise einer Schizophrenie (295) nach DSM-IV (Saß et al. 1996) teil. Sie wurden zwischen Dezember 2003 und Oktober 2006 von der Ambulanz der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes rekrutiert. Bei allen Patienten handelte es sich um die Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose, wobei der Beginn der Erkrankung maximal

zwei Jahre vor dem Zeitpunkt der Datenerhebung lag. Die Gruppe umfasste 28 Männer und 13 Frauen im Alter von durchschnittlich 28,4 Jahren.

Einzelheiten zum Verlauf der Erkrankung sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Dauer der Psychose betrug bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Mittel 43,5 Wochen, die des Prodromalstadiums 186,4 Wochen. 40 Personen der Diagnosegruppe „Schizophrenie“ wurden mit Neuroleptika behandelt, wobei zwei typische und 38 atypische Neuroleptika einnahmen. Die Patienten erhielten im Schnitt eine Neuroleptikadosis von 320,49 mg Chlorpromazin-Äquivalent pro Tag, die kumulative Gesamtdosis betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich 8640,49 mg. Zwölf der 41 Patienten berichteten über das Vorkommen einer schizophrenen Erkrankung in der Familie.

Tabelle 3: Diagnosegruppe „Schizophrenie“, Krankheitsverlauf

Dauer der Psychose in Wochen (m [sd])	43,46 (56,22)
Dauer der Prodromi in Wochen (m [sd])	186,44 (178,08)
Einnahme von Neuroleptika (nein/typische/atypische)	1/2/38
CPZ äquivalente Tagesdosis (m [sd])	320,49 (303,41)
CPZ äquivalente kumulative Gesamtdosis (m [sd])	8640,49 (13897,42)
Vorkommen von Schizophrenie in der Familie (nein/ja)	29/12

n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; CPZ = Chlorpromazin

2.1.2.1 Psychopathologische Untersuchung der Diagnosegruppe „Schizophrenie“

Die Patienten der Diagnosegruppe „Schizophrenie“ wurden mittels der im Folgenden aufgeführten psychopathologischen Tests untersucht. Anhand dieser Testergebnisse sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen Psychopathologie und den Hippocampusvolumina beziehungsweise dem Gesamtvolumen der grauen Substanz untersucht werden. Die Ergebnisse der psychopathologischen Untersuchung sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS; Kay et al. 1987) diente der Erfassung der verschiedenen Symptome schizophrener Erkrankungen. Hierbei wurden, zunächst getrennt voneinander, sieben Negativsymptome, sieben Positivsymptome sowie sechzehn allgemeine psychopathologische Symptome jeweils mit einem Punktwert zwischen 1 („nicht vorhanden“) und 7 („extrem“) bewertet. Unter dem PANSS-Gesamtscore wurden schließlich alle Punkte zum globalen Schweregrad der Schizophrenie zusammengefasst.

Mithilfe der CGI-Skala (Clinical Global Impression, CGI; National Institute of Mental Health 1985) konnte der klinische Gesamteindruck des Patienten bewertet werden. Der aktuelle Schweregrad der Erkrankung wurde dabei mit einem Punktwert zwischen eins ("nicht krank") und sieben ("extrem schwer krank") beurteilt. Der im Schnitt erreichte Punktwert von 5,73 entsprach der Beurteilung „deutlich krank“.

Des Weiteren erfolgte eine Einschätzung nach der GAF-Skala (Global Assessment of Functioning), die unter anderem Anwendung innerhalb der Achse V des DSM-IV (Saß et al. 1996) findet. Hierbei wurde den Patienten, gemäß ihrem allgemeinen psychosozialen Funktionsniveau, ein Punktwert zwischen eins („ernsthafter Suizidversuch mit eindeutiger Todesabsicht“) und 100 („keine Probleme im Leben, hervorragende Leistungsfähigkeit, keine Symptome“) zugeordnet. Durchschnittlich erreichten die Patienten einen Wert von 31,23 Punkten, was einem mäßig beeinträchtigten psychosozialen Funktionsniveau entspricht („einige Beeinträchtigungen der Realitätswahrnehmung oder der Kommunikation oder starke Störungen bei Arbeit, Schule, Familie, Urteils- und Denkvermögen oder Stimmung“) (Gleixner et al. 2007).

Der kognitive Test MMSE (Mini-Mental State Examination; Folstein et al. 1975) diente der testpsychologischen Untersuchung einer Demenzerkrankung. Die Patienten aus der Diagnosegruppe „Schizophrenie“ erreichten ein mittleres Ergebnis von 29,44 Punkten, was einem Normalbefund entspricht.

Tabelle 4: Diagnosegruppe „Schizophrenie“, psychopathologische Tests

PANSS-Positivsymptome (m [sd])	21,56 (6,45)
PANSS-Negativsymptome (m [sd])	22,27 (6,83)
PANSS, allgemeine psychopathologische Symptome (m [sd])	47,51 (9,78)
PANSS-Gesamtscore (m [sd])	91,34 (17,86)
CGI (m [sd])	5,73 (0,68)
GAF (m [sd])	31,23 (12,97)
MMSE (m [sd])	29,44 (1,10)

n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; PANSS: Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala; CGI = Clinical Global Impression Score; GAF = Global Assessment of Functioning (Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus); MMSE = Mini-Mental State Examination

2.1.3 Gesunde Kontrollprobanden

Die 53 Personen aus der Gruppe der psychiatrisch gesunden Kontrollprobanden wurden mittels Zeitungsannoncen aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert. Die Gruppe umfasste 21 Männer und 32 Frauen im Alter von durchschnittlich 39,7 Jahren. Die Probanden wiesen weder zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch in der Vergangenheit psychiatrische, neurologische oder endokrinologische Störungen auf. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass keine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen bestand.

Aus der Gesamtzahl der Kontrollprobanden wurde für die beiden Diagnosegruppen „bipolare affektive Störung“ und „Schizophrenie“ jeweils eine, bezüglich Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsdauer parallelisierte, Kontrollgruppe gebildet.

Tabelle 5 zeigt die Gegenüberstellung der biometrischen Daten der Diagnosegruppe „bipolare Störung“ und der parallelisierten Kontrollgruppe. In Hinblick auf die Parameter „Alter“, „Geschlecht“, „Bildungsjahre“, „Bildungsabschluss“ und „Händigkeit“ fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 5: biometrische Daten, Diagnosegruppe „bipolare Störung“, Kontrollgruppe parallelisiert

	K n = 38	BP n = 38	F	Chi²	df	p
Alter in Jahren (m [sd])	42,44 (10,43)	43,60 (11,82)	0,20		1,74	0,65
Geschlecht (männlich/weiblich)	19/19	21/17		0,21	1	0,65
Bildungsjahre (m [sd])	14,25 (2,71)	14,17 (3,0)	0,01		1,74	0,90
Bildungsabschluss (Haupt/Real/Abitur/Studium)	8/13/7/10	12/5/10/11		0,49	3	0,18
Händigkeit (rechts/nicht rechts)	29/9	33/5		1,40	1	0,24

K = Kontrollen; BP = bipolare affektive Störung; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art

Um eine ausreichende Parallelisierung zu erreichen, war für die Diagnosegruppe „Schizophrenie“ eine Reduktion auf $n = 27$ erforderlich. Tabelle 6 stellt die biometrischen Daten der Diagnosegruppe „Schizophrenie“ und der parallelisierten Kontrollgruppe dar. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Variablen „Alter“, „Geschlecht“, „Bildungsjahre“, „Bildungsabschluss“ und „Händigkeit“.

Tabelle 6: biometrische Daten, Diagnosegruppe „Schizophrenie“, Kontrollgruppe parallelisiert

	K n = 27	SZ n = 27	F	Chi²	df	p
Alter in Jahren (m [sd])	31,93 (9,29)	31,19 (6,98)	0,11		1,52	0,74
Geschlecht (männlich/weiblich)	13/14	16/11		0,67	1	0,41
Bildungsjahre (m [sd])	14,87 (2,72)	13,65 (2,86)	2,59		1,52	0,11
Bildungsabschluss (Haupt/Real/Abitur/Studium)	4/6/9/8	8/5/5/3		4,16	3	0,25
Händigkeit (rechts/nicht rechts)	22/5	22/5		0,00	1	1,00

K = Kontrollen; SZ = Schizophrenie; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art

2.1.4 Neuropsychologische Untersuchung

Mit allen Probanden wurden der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter und Durwen 1990) sowie der Wisconsin Card Sorting Test (WSCT; Grant und Berg 1948) durchgeführt. Anschließend wurden im Rahmen der statistischen Analyse zum einen die Testergebnisse von Patienten und Kontrollprobanden verglichen. Zum anderen konnte ein möglicher Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Testergebnissen und den ermittelten Hirnvolumina geprüft werden.

Der VLMT diente der Testung des deklarativen Gedächtnisses. Den Probanden wurde eine Lernliste mit mehreren Wörtern vorgelesen, die sie sich merken sollten, um sie anschließend frei zu reproduzieren. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt (Messzeitpunkt 1 bis 5). Nachdem eine Interferenzliste einmalig vorgelesen und abgefragt wurde, sollten die Probanden die Lernliste, ohne erneute Darbietung, noch einmal reproduzieren. 30 min später

wurde die Lernliste erneut, ohne Wiederholung, abgefragt (Messzeitpunkt 7). Abschließend versuchten die Probanden aus einer Wiedererkennensliste alle Wörter auszuwählen, die in der Lernliste vertreten waren. In der statistischen Analyse des VLMT wurde die Summe der Messzeitpunkte eins bis fünf ausgewertet, um eine Aussage über die Lernfähigkeit der Probanden zu erhalten. Des Weiteren wurde die Differenz aus den Messzeitpunkten fünf und sieben berücksichtigt. Dieser Wert gab einen Anhalt zur Gedächtnisleistung der Probanden. Die Ergebnisse wurden dabei als Rohwert, also als absolute Testergebnisse ohne Anpassung durch Normierungstabellen, aufgeführt.

Mit dem WCST ließen sich Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit sowie von komplexen Planungs- und Handlungsabläufen erfassen. Den Probanden wurden vier verschiedene Stimuluskarten vorgelegt, die sich jeweils in den Kategorien „Farbe“, „Symbol“ und „Anzahl“ unterschieden. 128 Antwortkarten mussten je einer der Stimuluskarten zugeordnet werden, ohne dass den Probanden bekannt gewesen wäre, nach welcher Kategorie aktuell zugeordnet werden sollte. Während die Probanden lediglich die Rückmeldung erhielten, ob ihre Zuordnung richtig oder falsch erfolgt sei, mussten sie herausfinden, welches die aktuell geltende Kategorie war. Nach zehn korrekt zugeordneten Karten galt die Kategorie als vollständig und wurde unmerklich gewechselt. Der Proband musste also möglichst schnell das geltende Konzept erfassen und danach handeln. In der statistischen Analyse wurden einerseits die Versuche berücksichtigt, die die verschiedenen Gruppen im Mittel für die Vervollständigung von sechs Konzepten benötigten. Andererseits wurde der T-Score des durchschnittlichen Anteils perseverativer Antworten in die Analyse miteinbezogen, um somit die kognitive Flexibilität zu beurteilen.

2.2 Bildgebung

Die MRT wurde mit dem 1,5-Tesla-MRT-System „Magnetom Sonata“ (Siemens, Erlangen) in der Abteilung Neuroradiologie (Prof. Dr. W. Reith) der radiologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg durchgeführt. Es galten folgende Angaben: TR (Repetition-Time): 1900 ms; TE (Echo-Time): 4,42 ms; TI (Inversions-Time): 700 ms; Flip-Winkel: 15°; Matrixgröße, FOV: 256 x 256. In sagittaler Richtung wurden 176 aufeinander folgende Schnitte mit einer Voxelgröße von 1 mm³ erstellt. Für die volumetrische Auswertung wurde eine T1-gewichtete MPRAGE (Magnetisation Prepared Rapid Gradient Echo) -Sequenz verwendet, die eine besonders deutliche Abgrenzung von grauer zu weißer Substanz ermöglicht (Geuze et al. 2005 a).

2.3 Auswertung der MRT-Scans

2.3.1 Berechnung des Gesamtvolumens der grauen Substanz

Das Gesamtvolumen der grauen Substanz wurde in einem semiautomatisierten Messverfahren erfasst, wobei das Computerprogramm SPM99 verwendet wurde. Dieses ermöglichte die Segmentierung der, mittels MRT erstellten, Bilder des Cerebrums in die Anteile „graue Substanz“, „weiße Substanz“ und „Liquorräume“. Anschließend konnte das Volumen der grauen Substanz anhand der Voxelzahl berechnet werden.

2.3.2 Messung der Hippocampusformation

Die volumetrische Erfassung des Hippocampus erfolgte ohne die Kenntnis des Raters über die Diagnose oder weitere Angaben des jeweiligen Probanden. Zur Auswertung der MRT-Scans wurde das Computerprogramm MRIcro von Chris Rorden (Rorden, o.J.) verwendet. Diese Software erlaubte die direkte manuelle Markierung der für die volumetrische Messung bestimmten Strukturen. Zunächst wurden die Bilder einzeln digital in eine MRIcro-Datei konvertiert, um eine digitale Bearbeitung der zu messenden Region (ROI) mittels vielfältiger Markierungsoptionen zu ermöglichen. Dabei wurden in jeder Schicht, in der Anteile des Hippocampus sichtbar waren, die entsprechenden Strukturen mit dem Mauszeiger exakt umfahren und anschließend als ROI markiert. Auf diese Weise entstand eine dreidimensionale Abbildung des Hippocampus, die für jede Gehirnhälfte gesondert angefertigt wurde. Anhand der als ROI markierten Regionen berechnete das Programm anschließend die Anzahl der Voxel und damit das absolute Hippocampusvolumen der jeweiligen Gehirnhälfte.

2.3.3 Messprotokoll

Für die volumetrische Erfassung der Hippocampusformation 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 hippocampus, 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 Hippocampusformation enthält verschiedene anatomische Strukturen, die jedoch mittels gängiger MRT-Technologie 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 hippocampi in die Messung miteinbezogen. Uncus und Gyrus parahippocampalis 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 (Abb. 1).



Abb. 1: simultane Betrachtung der drei orthogonalen Ebenen mit markierter ROI.

Im Gegensatz zu der gängigen Methodik vorangegangener Studien, erfolgte die Einzeichnung der Hippocampusformation, gemäß dem vorliegenden Messprotokoll, überwiegend in sagittaler Ansicht. Diese Ebene zeichnete sich insbesondere durch die deutliche Differenzierung der Hippocampusstruktur 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 verdeutlicht beispielhaft, anhand ausgewählter Schnittbilder, das Markieren der ROI.

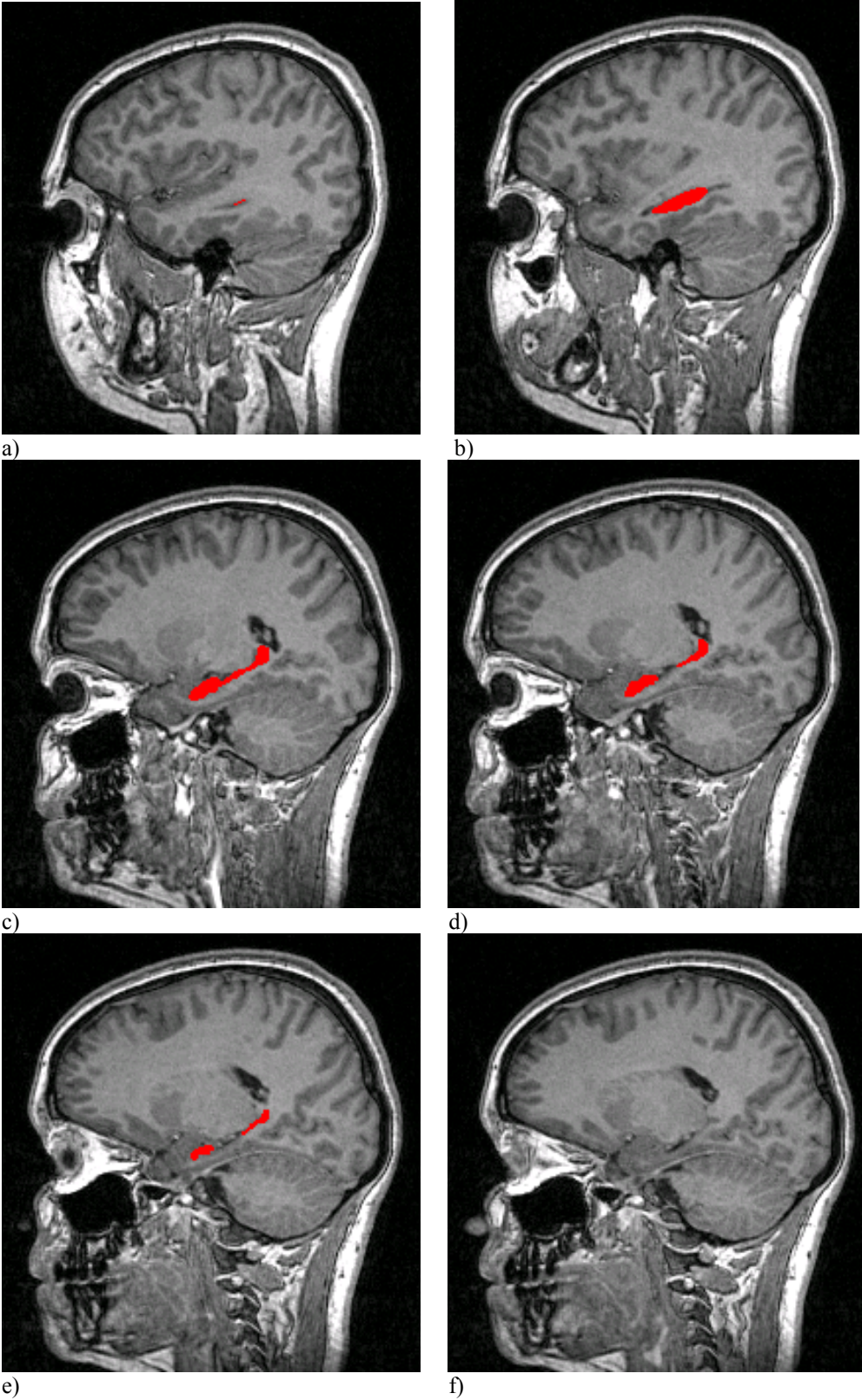


Abb. 2: Markieren der ROI (a - f); a) laterale Grenze; e) mediale Grenze

Die Markierung begann in derjenigen Schicht, die den Hippocampus gerade als mediale Begrenzung des Temporalhorns zeigte. Als laterale Begrenzung der Hippocampusformation diente somit der Liquor des lateralen Ventrikels. Der auf diesem Schnitt sichtbare Teil des Hippocampus wurde manuell mit dem Mauszeiger umfahren und anschließend farbig ausgefüllt (Abb. 2 a). Entsprechend wurde in den folgenden Schichten verfahren.

Die im Folgenden aufgeführten anatomischen Orientierungspunkte dienten der Begrenzung der Hippocampusformation. 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 (Abb. 3).

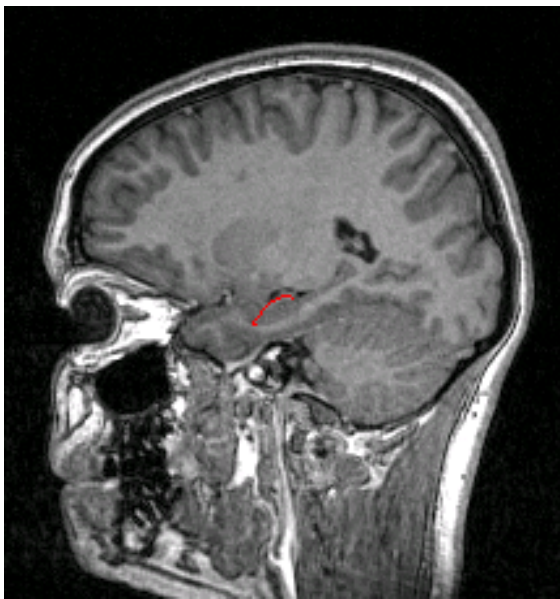


Abb. 3: sagittale Ansicht; der Alveus markiert die anteriore Grenze der Hippocampusformation.

Die Fimbria hippocampi, die dorsal des Hippocampus als helle Struktur sichtbar war, wurde in die volumetrische Messung miteinbezogen. Die dorsale Begrenzung der Hippocampusformation wurde im Bereich von Caput und Corpus durch die Zerebrospinalflüssigkeit des lateralen Ventrikels definiert. Sofern der Liquor nicht deutlich zu erkennen war, wurde dorsal der Fimbria hippocampi eine Reihe grauer Bildpunkte ausgespart und nicht markiert, da hier der laterale Ventrikel angenommen werden musste. Der Schwanz des Hippocampus wurde dorsal durch den Pulvinar thalami begrenzt. Die posteriore Grenze

der Hippocampusformation wurde durch den Liquor des lateralen Ventrikels definiert, wobei darauf geachtet werden musste, dass der Plexus choroideus nicht miterfasst wurde. Da der Hippocampus in den medialen Schichten nur undeutlich abzugrenzen war, wurde in Hinblick auf die mediale Grenze ein externer Marker festgelegt. Auf diese Weise sollten einheitliche Messergebnisse gewährleistet werden. Als medialste Schicht, in der der Hippocampus zu markieren war, wurde die Schnittebene definiert, die das Auge des Probanden gerade noch als runde, in sich geschlossene, Struktur zeigte (Abb. 2 e). Medial von dieser Schnittebene wurden weder Caput noch Cauda hippocampi erfasst (Abb. 2 f). Somit war die mediale Grenze der Messung festgelegt.

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 konnten fortlaufend mit den anderen Ebenen verglichen und bei Bedarf korrigiert werden. Die transversale Darstellung diente vorwiegend zur Verdeutlichung der anterioren Grenze (Abb. 4 a), während in der koronaren Ansicht die laterale Grenze sowie die Abgrenzung zum Plexus choroideus deutlich nachvollzogen werden konnten (Abb. 4 b).

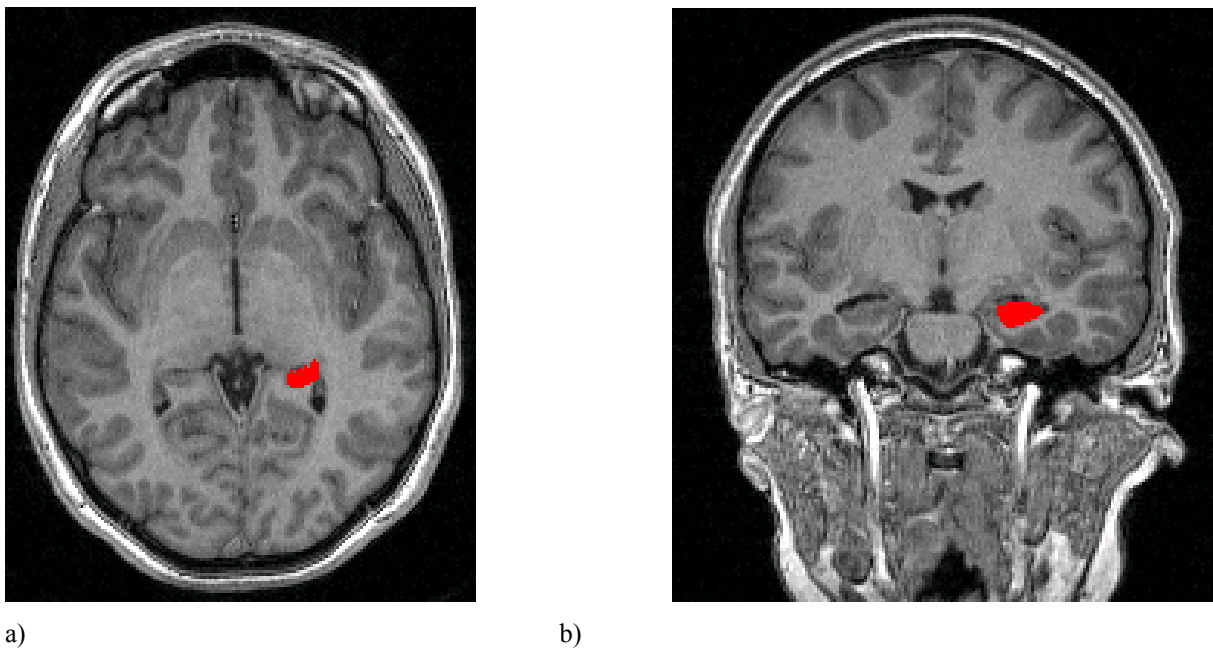


Abb. 4: MRT-Aufnahmen mit markierter ROI; a) transversale Ansicht; b) koronare Ansicht.

2.3.4 Retest-Reliabilität

Für die Untersuchung der Messgenauigkeit wurden die Intrarater- und die Interrater-Reliabilität festgestellt. Diese Verfahren dienen der Überprüfung der Reproduzierbarkeit und der Konstanz des Messverfahrens, das anhand des neu entwickelten Messprotokolls durchgeführt wurde.

2.3.4.1 Intrarater-Reliabilität

Zur Feststellung der Intrarater-Reliabilität wurden die MRT-Scans von 15 Probanden verschiedener Diagnosegruppen 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 oder Diagnosen bekannt. Als Maß der Übereinstimmung der Messergebnisse wurden der Pearson-Korrelationskoeffizient und der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC, Streiner 1995) bestimmt.

2.3.4.2 Interrater-Reliabilität

Um die Präzision des Messverfahrens, unabhängig vom Untersucher, zu testen, wurde zudem die Interrater-Reliabilität berechnet. Zu diesem Zweck wurden die MRT-Scans von 15 Probanden verschiedener Diagnosegruppen von einem zweiten Rater ausgewertet und mit den Messergebnissen des ersten Untersuchers verglichen. Das Maß der Übereinstimmung konnte anschließend anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten und des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC, Streiner 1995) berechnet werden.

2.3.5 Relatives Volumen

Da ein Zusammenhang zwischen der Größe des Hippocampus und dem Gesamtvolumen der grauen Substanz angenommen wird (Strakowski et al. 2002), wurde auch das relative Hippocampusvolumen berechnet. Hierzu wurde der Quotient aus absolutem Hippocampusvolumen und dem Gesamtvolumen der grauen Substanz gebildet.

2.4 Statistische Analysen

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS für Windows, Version 16.0 verwendet. Bei allen statistischen Untersuchungsverfahren handelte es sich um zweiseitige Tests, wobei das Signifikanzniveau auf $p = 0,05$ festgelegt wurde. Mithilfe der statistischen Testverfahren wurden mögliche Zusammenhänge zwischen den Hippocampusvolumina sowie dem Gesamtvolumen der grauen Substanz einerseits und verschiedenen biometrischen und

klinischen Parametern andererseits untersucht. Für die Überprüfung auf statistische Signifikanz kamen die im Folgenden aufgeführten Verfahren zum Einsatz.

2.4.1 F-Test

Der F-Test wurde verwendet, um die Diagnosegruppen „bipolare Störung“, „Schizophrenie“ und „gesunde Kontrollprobanden“ bezüglich der Parameter „Alter bei Datenerhebung“ und „Bildungsjahre“ zu vergleichen (Tabellen 1, 5, 6, siehe oben). Ferner kam der F-Test für den Gruppenvergleich hinsichtlich der neuropsychologischen Testung zum Einsatz (Tabellen 17, 23, siehe unten). Hierfür wurden die Testergebnisse verglichen, die die Diagnosegruppen „Schizophrenie“, „bipolare Störung“ und „Kontrollen“ im VLMT und im WCST durchschnittlich erreichten.

2.4.2 Chi²-Test

Mithilfe des Chi²-Homogenitätstests ließ sich statistisch erfassen, ob ein Merkmal in mehreren unverbundenen Stichproben homogen verteilt war. Es wurde im Gruppenvergleich die Verteilung der Ausprägung der Merkmale „Geschlecht“, „Händigkeit“ und „Bildungsabschluss“ untersucht (Tabellen 1, 5, 6, siehe oben).

2.4.3 Korrelationsuntersuchungen

Der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde als Maß für die Retest-Reliabilität berechnet. Außerdem kamen Korrelationsberechnungen nach Pearson zum Einsatz, um die Stärke des Zusammenhangs zwischen absoluten und relativen Hippocampusvolumina sowie dem Gesamtvolumen der grauen Substanz einerseits und den Merkmalen „Alter“ und „Bildung“ andererseits zu quantifizieren (Tabellen 9, 10, siehe unten). Desgleichen wurde auf diese Weise der Korrelationskoeffizient der relativen Hippocampusvolumina mit den Parametern „Krankheitsverlauf“ und „neuropsychologische Testergebnisse“ ermittelt (Tabellen 18, 19, 24, 25, 26, siehe unten).

Um den Zusammenhang zweier Parameter, ohne den Einfluss der Variablen „Alter“, „Bildung“ und „Geschlecht“ zu quantifizieren, wurde das Konzept der partiellen Korrelation angewendet. In der vorliegenden Studie wurde so die Korrelation zwischen den absoluten Hippocampusvolumina und dem Gesamtvolumen der grauen Substanz auf der einen Seite und den neuropsychologischen Testergebnissen und dem Krankheitsverlauf auf der anderen Seite bestimmt (18, 19, 24, 25, 26, siehe unten).

2.4.4 Varianzanalysen

Sollten bei den statistischen Analysen mehrere qualitative Einflussgrößen berücksichtigt werden, wurden die Verfahren der ein- oder mehrfaktoriellen Varianzanalyse eingesetzt.

Mittels der F-Verteilung, die die Prüfgröße des Verfahrens darstellt, wurde getestet, ob die Varianz zwischen den Diagnosegruppen größer war als die Varianz innerhalb der Diagnosegruppen. Durch die F-Verteilung ließ sich demnach ermitteln, ob sich die Gruppen signifikant voneinander unterschieden. Die Diagnosegruppen wurden mit dem Verfahren der ANOVA (analysis of variance) in Bezug auf die Einflussfaktoren „Geschlecht“, „Händigkeit“, „psychiatrische Diagnose“, „Lithium-“ bzw. „Neuroleptikaeinnahme“, „Vorhandensein psychotischer Symptome“ und „familiäre Belastung“ untersucht (Tabellen 7, 8, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 22, siehe unten). Zusätzlich kamen Kovarianzanalysen (ANCOVA [analysis of covariance], MANCOVA [multivariate analysis of covariance]) zum Einsatz. Diese Verfahren erlaubten einen Vergleich der Gruppenmittelwerte ohne den Einfluss von Kovariaten auf die abhängige Variable. Durch die Aufnahme der Kovariaten „Alter“ und „Bildungsdauer“ sowie des Faktors „Geschlecht“ wurde eine Korrektur der Ergebnisse für diese intervenierenden Variablen erreicht.

3 Ergebnisse

3.1 Reliabilität der Messungen

Als Maß für die Übereinstimmung der Messdurchgänge bezeugten die Korrelationsuntersuchung nach Pearson ($r = 0,991$) sowie die Berechnung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC = 0,990) eine sehr hohe Intrarater-Reliabilität, die sich als hochsignifikant erwies ($p < 0,001$).

Die Werte der Interrater-Reliabilität befanden sich ebenfalls in einem hohen Bereich ($r = 0,942$; ICC = 0,933) und erwiesen sich als hochsignifikant ($p < 0,001$).

3.2 Untersuchungen zum Gesamtkollektiv

Die im Folgenden aufgeführten statistischen Untersuchungen befassten sich mit möglichen Einflussfaktoren auf die Volumina des linken und des rechten Hippocampus sowie auf das Gesamtvolumen der grauen Substanz aller Probanden. Hinsichtlich der Hippocampusvolumina wurde neben dem absoluten Volumen auch das relative Volumen berücksichtigt.

3.2.1 Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit

Mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) wurde der Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit auf die Hippocampusvolumina und die graue Substanz berechnet. Dieser Effekt wurde sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden untersucht, indem jeweils Subgruppen aus männlichen und weiblichen Probanden gesondert betrachtet und miteinander verglichen wurden. Dabei zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das Volumen der grauen Substanz oder auf die relativen Hippocampusvolumina (Tabelle 7). Es ließ sich ein Trend hinsichtlich kleinerer absoluter Hippocampusvolumina in der Gruppe der weiblichen Probanden feststellen, der sich jedoch als nicht signifikant erwies ($p = 0,053$).

Tabelle 7: Einflussfaktor „Geschlecht“, ANOVA

	Männer		Frauen		Differenz (%)		ANOVA		
	gesamt n = 70	K n = 21	gesamt n = 62	K n = 32	Frauen vs. Männer		Faktor „Geschlecht“		
	m (sd)	m (sd)	m (sd)	m (sd)	gesamt	K	df	F	p
GS (cm³)	757,7 (81,5)	734,7 (92,6)	706,3 (63,3)	707,9 (67,5)	-6,8	-3,6	1,51	1,48	0,23
H.li, absolut (cm³)	2,63 (0,64)	2,82 (0,44)	2,52 (0,54)	2,55 (0,52)	-4,3	-9,7	1,51	3,93	0,053
H.re, absolut (cm³)	2,68 (0,56)	2,77 (0,40)	2,52 (0,48)	2,52 (0,46)	-5,6	-8,9	1,51	3,92	0,053
H.li, relativ (%)	0,35 (0,08)	0,39 (0,06)	0,36 (0,08)	0,36 (0,07)	2,7	-6,9	1,51	1,81	0,18
H.re, relativ (%)	0,35 (0,07)	0,38 (0,05)	0,36 (0,07)	0,36 (0,07)	1,2	-5,6	1,51	1,56	0,22

K = Kontrollen; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus

3.2.2 Einfluss der Händigkeit

Ein möglicher Volumeneinfluss des Faktors „Händigkeit“ wurde mittels einfaktorieller ANOVA untersucht. Sowohl für das Gesamtkollektiv der Studie als auch für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden fanden sich keine signifikanten Volumenunterschiede zwischen Rechtshändern und Nicht-Rechtshändern (Tabelle 8).

Tabelle 8: Einflussfaktor „Händigkeit“, ANOVA

	rechts		nicht rechts		Differenz (%)		ANOVA		
	gesamt n = 109	K n = 42	gesamt n = 23	K n = 11	nicht gesamt	rechts K	Faktor „Händigkeit“		
	m (sd)	m (sd)	m (sd)	m (sd)	gesamt	K	df	F	p
GS (cm³)	735,5 (75,7)	722,0 (73,7)	724,4 (87,4)	705,1 (98,3)	-1,5	-2,3	1,51	0,40	0,53
H.li, absolut (cm³)	2,57 (0,60)	2,65 (0,47)	2,63 (0,62)	2,68 (0,64)	2,4	1,2	1,51	0,03	0,86
H.re, absolut (cm³)	2,60 (0,51)	2,66 (0,46)	2,62 (0,62)	2,48 (0,42)	0,2	-6,8	1,51	1,41	0,24
H.li, relativ (%)	0,35 (0,08)	0,37 (0,06)	0,37 (0,09)	0,38 (0,10)	4,5	4,0	1,51	0,36	0,55
H.re, relativ (%)	0,36 (0,07)	0,37 (0,06)	0,36 (0,07)	0,35 (0,04)	0,9	-5,0	1,51	0,80	0,38

K = Kontrollen; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus

3.2.3 Einfluss von Alter und Bildung

Um den Einfluss von Patientenalter und Bildung auf die Volumina zu untersuchen, wurden Korrelationsuntersuchungen nach Pearson durchgeführt. Da bezüglich dieser Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bestanden (Tabelle 1, siehe oben), wurden, neben Untersuchungen zum Gesamtkollektiv, für alle Diagnosegruppen gesondert Berechnungen durchgeführt (Tabelle 9, Tabelle 10, siehe unten).

3.2.3.1 Alter

Es zeigte sich eine hochsignifikante negative Korrelation des Alters der Probanden mit dem Gesamtvolumen der grauen Substanz in den Diagnosegruppen „Gesamtkollektiv“ ($p < 0,001$; Tabelle 9), „gesunde Kontrollprobanden“ ($p < 0,001$) und „bipolare affektive Störung“ ($p = 0,004$). Für die Gruppe der Schizophreniepatienten erwies sich dieser Zusammenhang dagegen als nicht signifikant.

In Hinblick auf einen Zusammenhang des Alters der Probanden mit den Hippocampusvolumina konnte für das Gesamtkollektiv lediglich ein Trend bezüglich einer

negativen Korrelation mit dem rechten absoluten Hippocampusvolumen festgestellt werden ($p = 0,06$). Für die Gruppe der Kontrollprobanden zeigte sich eine signifikant-negative Korrelation sowohl mit dem rechten absoluten ($p = 0,03$) als auch mit dem linken absoluten Hippocampusvolumen ($p = 0,0495$). Dagegen ließ sich in den Diagnosegruppen „bipolare affektive Störung“ und „Schizophrenie“ kein signifikanter Zusammenhang des Alters mit den Hippocampusvolumina nachweisen.

Tabelle 9: Einflussfaktor „Alter“, Korrelationsberechnungen

		Gesamt n=132	Kontrollen n=53	Schizophrenie n=41	Bipolar n=38
GS	r	-0,48	-0,56	-0,28	-0,45
	p	< 0,001	< 0,001	0,08	0,004
H.li, absolut	r	-0,07	-0,27	-0,13	0,13
	p	0,40	0,0495	0,42	0,45
H.re, absolut	r	-0,17	-0,30	-0,03	-0,18
	p	0,06	0,03	0,86	0,28
H.li, relativ	r	0,15	0,04	-0,05	0,28
	p	0,09	0,80	0,78	0,09
H.re, relativ	r	0,09	0,06	0,08	0,03
	p	0,32	0,66	0,61	0,86

n = Stichprobe; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; r = Pearson-Korrelationskoeffizient; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art

3.2.3.2 Bildung

In Hinblick auf den Einflussfaktor „Bildung“ konnte für das Gesamtkollektiv ein hochsignifikanter positiver Zusammenhang mit dem Gesamtvolumen der grauen Substanz ($p = 0,009$; Tabelle 10), sowie mit dem rechten absoluten Hippocampusvolumen gezeigt werden ($p = 0,007$). Die Gruppe der Kontrollprobanden zeigte ebenfalls eine hochsignifikant positive Korrelation von Bildung und grauer Substanz ($p < 0,001$). Außerdem ließ sich in dieser Gruppe der Trend zu einer positiven Korrelation mit dem linken absoluten Hippocampusvolumen feststellen ($p = 0,06$). Die Gruppe der manisch-depressiven Patienten zeigte lediglich eine signifikant positive Korrelation des Faktors „Bildung“ mit der grauen Substanz ($p = 0,01$), während sich für die Diagnosegruppe „Schizophrenie“ keine signifikanten Volumenkorrelationen mit der Bildung der Probanden ergaben.

Tabelle 10: Einflussfaktor „Bildung“, Korrelationsberechnungen

		Gesamt n=130	Kontrollen n=51	Schizophrenie n=41	Bipolar n=38
GS	r	0,23	0,50	-0,07	0,40
	p	0,009	< 0,001	0,64	0,01
H.li, absolut	r	0,07	0,26	-0,10	0,01
	p	0,43	0,06	0,55	0,96
H.re, absolut	r	0,24	0,24	0,22	0,27
	p	0,007	0,09	0,17	0,10
H.li, relativ	r	-0,04	-0,04	-0,07	-0,17
	p	0,68	0,80	0,66	0,32
H.re, relativ	r	0,12	-0,07	0,26	0,08
	p	0,18	0,64	0,10	0,65

n = Stichprobe; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; r = Pearson-Korrelationskoeffizient; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art

3.2.4 Einflussfaktor „Diagnose“

Der Einfluss der Zuordnung zu einer Diagnosegruppe – „bipolare affektive Störung“, „Schizophrenie“ oder „Kontrolle“ - auf das Gesamtvolumen der grauen Substanz, die absoluten sowie die relativen Hippocampusvolumina wird durch die deskriptive Statistik beschrieben (Tabelle 11). Es wurden die Mittelwerte der errechneten Volumina samt Standardabweichung für jede der drei Diagnosegruppen vergleichend nebeneinander gestellt. Anschließend wurden die Volumendifferenzen zwischen den Diagnosegruppen mit den Verfahren der Kovarianzanalyse (ANCOVA/ MANCOVA) auf statistische Signifikanz hin untersucht (Tabelle 12). Da sich die Diagnosegruppen im Dreigruppenvergleich hinsichtlich der Parameter „Alter“, „Bildungsdauer“ und „Geschlecht“ signifikant voneinander unterscheiden (Tabelle 1, siehe oben), wurden durch die Aufnahme der Kovariaten „Alter“ und „Bildungsdauer“ sowie des Faktors „Geschlecht“ die Ergebnisse für diese intervenierenden Variablen korrigiert.

Verglichen mit der Kontrollgruppe ließ sich für die Diagnosegruppe „Schizophrenie“ ein um 4,5 % reduziertes absolutes sowie ein um 9,9 % reduziertes relatives linkes Hippocampusvolumen feststellen. Mittels MANCOVA ließ sich die statistische Signifikanz dieser Ergebnisse nachweisen ($p = 0,037$). Für die anderen Parameter („rechter Hippocampus“ und „Gesamtvolumen der grauen Substanz“) konnten keine signifikanten Unterschiede

beobachtet werden. Zwischen den Patienten mit einer bipolaren Störung und den Kontrollprobanden wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen.

Tabelle 11: Einflussfaktor „Diagnose“, Deskriptive Statistik

	Kontrollen	Schizophrenie	Bipolar	Differenz %	
	n=53	n=41	n=38	SZ vs.K	BP vs.K
	m (sd)	m (sd)	m (sd)		
GS (cm³)	718,53 (78,69)	757,39 (73,35)	728,81 (76,49)	5,4	1,4
Absolutes Volumen					
- H.li (cm ³)	2,65 (0,50)	2,53 (0,74)	2,53 (0,55)	-4,5	-4,8
- H.re (cm ³)	2,62 (0,45)	2,61 (0,59)	2,57 (0,57)	-0,5	-1,9
Relatives Volumen					
- H.li (%)	0,37 (0,07)	0,33 (0,09)	0,35 (0,09)	-9,9	-5,3
- H.re (%)	0,37 (0,06)	0,35 (0,07)	0,36 (0,08)	-5,8	-3,2

SZ = Schizophrenie; BP = bipolare affektive Störung; K = Kontrollen; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus

Tabelle 12: Einflussfaktor „Diagnose“, MANCOVA

	Alter	Bildung	Geschlecht	Faktor „Diagnose“			Subgruppenanalyse	
	p	p	p	df	F	p	SZ vs. K	BP vs. K
GS ¹	<0,0005	0,018	<0,0005	2,122	1,14	0,32	0,59	0,17
Absolutes Volumen ²				4,244	0,84	0,50		
- H.li	0,31	0,72	0,023	2,122	1,64	0,20	0,037	0,19
- H.re	0,063	0,021	0,16	2,122	0,39	0,68	0,34	0,63
Relatives Volumen ²				4,258	1,26	0,28		
- H.li	0,25	0,57	0,71	2,122	1,93	0,15	0,037	0,12
- H.re	0,43	0,20	0,66	2,122	0,58	0,56	0,43	0,31

SZ = Schizophrenie; K = Kontrollen; BP = bipolare affektive Störung; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; ¹ANCOVA (Faktoren: „Diagnose“, „Geschlecht“, Kovariaten: „Alter“, „Bildung“); ²MANCOVA (Faktoren: „Diagnose“, „Geschlecht“, Kovariaten: „Alter“, „Bildung“)

3.3 Untersuchungen zur Diagnosegruppe „bipolare affektive Störung“

3.3.1 Vergleich „bipolare Patienten“ – „gesunde Kontrollprobanden“

Um mögliche Volumenbeeinträchtigungen durch eine manisch-depressive Erkrankung zu untersuchen, wurde die Patientengruppe einer hinsichtlich Alter, Geschlecht, Bildungsdauer und Händigkeit parallelisierten Kontrollgruppe gegenübergestellt. Der Vergleich ergab numerische Volumendifferenzen zwischen den Gruppen, die sich jedoch mittels Varianzanalyse als nicht signifikant herausstellten (Tabelle 13).

Tabelle 13: Bipolare Patienten vs. Kontrollen, parallelisiert, MANOVA/ANOVA

	Kontrollen	Bipolar	Diff. %	Faktor „Diagnose“ (BP vs. K)		
	n = 38	n = 38		df	F	p
	m (sd)	m (sd)	BP vs. K			
GS (cm³)¹	744,31 (75,20)	728,81 (76,49)	-2,1	1,74	0,69	0,41
Absolutes Volumen²				2,73	0,66	0,52
- H.li (cm³)	2,66 (0,48)	2,53 (0,55)	-5,0	1,74	1,29	0,26
- H.re (cm³)	2,65 (0,43)	2,57 (0,57)	-2,7	1,74	0,39	0,53
Relatives Volumen²				2,73	0,90	0,41
- H.li (%)	0,37 (0,07)	0,35 (0,09)	-6,1	1,74	1,55	0,22
- H.re (%)	0,37 (0,06)	0,35 (0,08)	-4,3	1,74	1,05	0,31

n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; Diff. % = Differenz in %; BP = bipolare affektive Störung; K = Kontrollen; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; ¹ ANOVA (Faktor „Diagnose“); ² MANOVA (Faktor „Diagnose“)

3.3.2 Einfluss von Lithium, anderen Stimmungsstabilisatoren und Neuroleptika

Für die Untersuchung des Einflussfaktors „Medikation“ wurden die Patienten aus der Diagnosegruppe „bipolare Störung“ gemäß ihrer Medikamentenanamnese in verschiedene Untergruppen aufgeteilt. Während die relativen Hippocampusvolumina mittels ANOVA verglichen wurden, diente die ANCOVA, mit den Faktoren „Medikament“ und „Geschlecht“ sowie den Kovariaten „Alter“ und „Bildung“, dem Vergleich der grauen Substanz und der absoluten Hippocampusvolumina.

Tabelle 14 stellt die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses einer Lithiumtherapie dar. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten kein statistisch signifikanter Einfluss von Lithium

auf die Hippocampusvolumina oder das Gesamtvolumen der grauen Substanz nachgewiesen werden.

Tabelle 14: Einflussfaktor „Lithium“, ANOVA/ANCOVA

	Lithium: nein	Lithium: ja	Diff. %	ANOVA/ANCOVA		
	n = 22	n = 14		df	F	p
	m (sd)	m (sd)	ja vs. nein			
GS (cm³)¹	730,25 (74,81)	731,37 (83,53)	0,2	1, 30	0,73	0,40
Absolutes Volumen¹						
- H.li (cm ³)	2,44 (0,47)	2,59 (0,66)	6,2	1, 30	0,74	0,40
- H.re (cm ³)	2,66 (0,57)	2,45 (0,57)	-8,1	1, 30	0,31	0,58
Relatives Volumen²						
- H.li (%)	0,34 (0,08)	0,36 (0,10)	5,7	1, 34	0,41	0,53
- H.re (%)	0,37 (0,08)	0,34 (0,08)	-8,1	1, 34	1,15	0,29

n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; Diff. % = Differenz in %; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; ¹ ANCOVA (Faktoren: „Lithium“, „Geschlecht“, Kovariaten: „Alter“, „Bildung“); ² ANOVA (Faktor: „Lithium“)

Abbildung 5 veranschaulicht die Gegenüberstellung der relativen Hippocampusvolumina von Kontrollprobanden, bipolaren Patienten ohne Lithiumeinnahme und bipolaren Patienten, die mit Lithium therapiert wurden. Es konnten keine signifikanten Volumendifferenzen festgestellt werden.

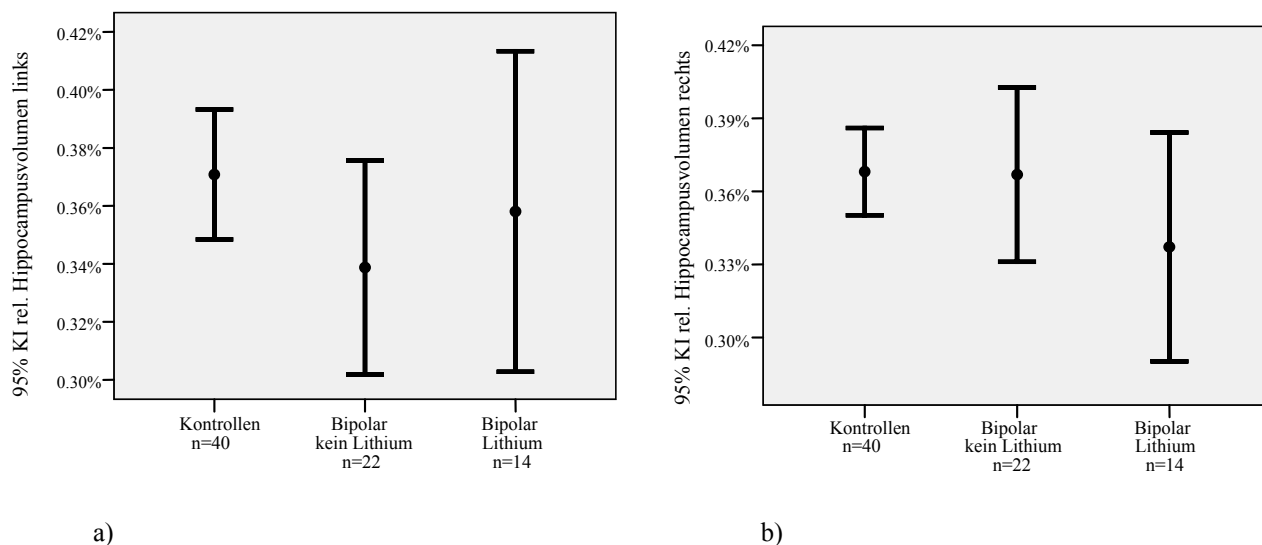


Abb. 5: Einflussfaktor „Lithium“. Kontrollprobanden vs. bipolare Patienten ohne Lithium vs. bipolare Patienten mit Lithium; a) linkes relatives Hippocampusvolumen; b) rechtes relatives Hippocampusvolumen
KI = Konfidenzintervall; rel. = relatives

Andere Stimmungsstabilisatoren wie Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin waren so unterschiedlich unter den Patienten verteilt, dass keine sinnvolle Auswertung durchgeführt werden konnte.

Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der Therapie mit Neuroleptika wurden die Patienten der Diagnosegruppe „bipolare Störung“ den Untergruppen „konventionelle“, „atypische“ oder „keine Neuroleptikaeinnahme“ zugeordnet (Tabelle 15). Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Einfluss der Neuroleptikatherapie auf das Gesamtvolumen der grauen Substanz ($p = 0,017$). Die Patienten ohne Neuroleptikaeinnahme wiesen, mit durchschnittlich $767,2 \text{ cm}^3$, das größte Volumen auf, während eine konventionelle Neuroleptikatherapie mit dem geringsten Gesamtvolumen der grauen Substanz assoziiert war ($668,3 \text{ cm}^3$). Weitere statistisch signifikante Zusammenhänge fanden sich nicht.

Tabelle 15: Einflussfaktor „Neuroleptika“, ANOVA/ANCOVA

	NL: nein n = 18	NL: konventionelle n = 3	NL: atypische n = 14	Diff. % atyp. vs. konv.	ANOVA/ANCOVA		
	m (sd)	m (sd)	m (sd)		df	F	p
GS (cm³)¹	767,2 (73,8)	668,3 (53,3)	694,6 (65,0)	3,9	2, 28	4,70	0,017
Absolutes Volumen¹							
- H.li (cm ³)	2,39 (0,65)	2,75 (0,46)	2,54 (0,41)	-7,6	2, 28	0,65	0,53
- H.re (cm ³)	2,59 (0,65)	2,48 (0,16)	2,59 (0,57)	4,4	2, 28	0,11	0,90
Relatives Volumen²							
- H.li (%)	0,32 (0,10)	0,41 (0,10)	0,37 (0,07)	-10,6	2, 32	2,75	0,079
- H.re (%)	0,34 (0,08)	0,37 (0,04)	0,38 (0,09)	0,7	2, 32	0,89	0,42

NL: Neuroleptika; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; Diff. % = Differenz in %; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; ¹ ANCOVA (Faktoren: „Neuroleptika“, „Geschlecht“, Kovariaten: „Alter“, „Bildung“); ² ANOVA (Faktor: „Neuroleptika“)

3.3.3 Einfluss psychotischer Symptome

Das Vorhandensein psychotischer Symptome wurde ebenfalls als möglicher Einflussfaktor untersucht (Tabelle 16). Neun Patienten, die über psychotische Symptome berichteten, wurden einer Gruppe von 27 Patienten ohne psychotische Symptome gegenübergestellt. Entsprechend der Analyse anderer Einflussfaktoren, wurde die univariate Varianzanalyse

angewendet, um die relativen Hippocampusvolumina zu vergleichen. Die ANCOVA, mit den Faktoren „psychotische Symptome“ und „Geschlecht“ und den Kovariaten „Alter“ und „Bildung“, kam für den Vergleich der grauen Substanz und der absoluten Hippocampusvolumina zum Einsatz. Die Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Einfluss von psychotischen Symptomen auf die ermittelten Volumina.

Tabelle 16: Einflussfaktor „psychotische Symptome“, ANOVA/ANCOVA

	psychotische Symptome: nein n = 27	psychotische Symptome: ja n = 9	Diff. %	ANOVA/ANCOVA		
	m (sd)	m (sd)	ja vs. nein	df	F	p
GS (cm³) ¹	742,62 (81,98)	694,89 (47,62)	-6,4	1, 30	1,69	0,20
Absolutes Volumen ¹						
- H.li (cm ³)	2,52 (0,55)	2,42 (0,58)	-4,0	1, 30	0,27	0,61
- H.re (cm ³)	2,60 (0,60)	2,51 (0,50)	-3,4	1, 30	0,05	0,83
Relatives Volumen ²						
- H.li (%)	0,35 (0,09)	0,35 (0,08)	0,6	1, 34	0,00	0,95
- H.re (%)	0,35 (0,09)	0,36 (0,07)	2,3	1, 34	0,06	0,80

n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; Diff. % = Differenz in %; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; ¹ ANCOVA (Faktoren: „psychotische Symptome“, „Geschlecht“, Kovariaten: „Alter“, „Bildung“); ² ANOVA (Faktor: „psychotische Symptome“)

3.3.4 Neuropsychologie

Die neuropsychologische Beurteilung erfolgte anhand des VLMT sowie des WCST. Im Gruppenvergleich zwischen manisch-depressiven Patienten einerseits und der parallelisierten Kontrollgruppe andererseits zeigten die Patienten im ersten Teil des VLMT ein hochsignifikant schlechteres Ergebnis ($p = 0,002$; Tabelle 17). Dieser Teil des Tests lässt eine Einschätzung der Lernleistung sowie von Kurzzeitaspekten des Gedächtnisses zu. In dem Teil des VLMT, der den Verlust des Gelernten beurteilt, zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Ferner zeichnete sich für die Gruppe der bipolaren Patienten ein Trend bezüglich einer höheren Anzahl benötigter Versuche im WCST ab ($p = 0,051$). Dieser Trend gibt einen Hinweis auf eine möglicherweise reduzierte kognitive Flexibilität der manisch-depressiven Patienten.

Tabelle 17: Neuropsychologische Tests (VLMT, WSCT), F-Test, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „bipolare Störung“

		K	BP	F	df	p
		m (sd)	m (sd)			
VLMT	Summe 1. bis 5. Messzeitpunkt (Rohwert)	56,12 (7,71)	49,89 (8,19)	10,56	1, 67	0,002
	Differenz 5. und 7. Messzeitpunkt (Rohwert)	1,55 (1,72)	1,97 (1,95)	0,93	1, 67	0,34
WCST	benötigte Versuche	87,12 (16,99)	96,40 (20,85)	3,94	1, 65	0,051
	Anteil perseverativer Antworten (%), T Score	68,34 (12,44)	69,29 (14,29)	0,08	1, 65	0,77

K = Kontrollen parallelisiert; BP = bipolare Störung; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art

Anhand von Korrelationsuntersuchungen sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen den ermittelten Volumina und den neuropsychologischen Testergebnissen der Probanden festgestellt werden. Die Tabellen 18 a und 18 b zeigen die Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen für die Diagnosegruppe „bipolare Störung“, die parallelisierte Kontrollgruppe sowie das Kollektiv aus beiden Gruppen. Unter Berücksichtigung der Faktoren „Alter“, „Bildung“ und „Geschlecht“ wurde mittels partieller Korrelation die Stärke des Zusammenhangs zwischen den absoluten Volumina und den Testergebnissen quantifiziert. Die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson diente den Berechnungen hinsichtlich der relativen Volumina.

Bezüglich des VLMT wurde für die parallelisierte Kontrollgruppe ein Trend hinsichtlich einer negativen Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und dem ersten Teil des Tests beobachtet ($p = 0,051$; Tabelle 18 a). Signifikante statistische Zusammenhänge ließen sich nicht feststellen.

Tabelle 18 a: Einflussfaktor „Neuropsychologie (VLMT)“, Korrelationsberechnungen, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „bipolare Störung“

		VLMT					
		Summe 1. bis 5. Messzeitpunkt (Rohwert)			Differenz 5. und 7. Messzeitpunkt (Rohwert)		
		Gesamt	K	BP	Gesamt	K	BP
GS ¹	p.c.	-0,11	-0,36	0,12	-0,01	0,01	-0,09
	p	0,38	0,051	0,50	0,93	0,94	0,62
	df	64	28	31	64	28	31
H.li, absolut ¹	p.c.	-0,13	-0,18	-0,10	-0,20	-0,16	-0,23
	p	0,32	0,34	0,58	0,10	0,41	0,20
	df	64	28	31	64	28	31
H.re, absolut ¹	p.c.	-0,14	-0,14	-0,15	-0,07	0,16	-0,16
	p	0,26	0,46	0,41	0,56	0,40	0,36
	df	64	28	31	64	28	31
H.li, relativ ²	r	-0,15	-0,15	-0,23	-0,15	-0,09	-0,18
	p	0,22	0,41	0,18	0,21	0,61	0,31
	df	67	31	34	67	31	34
H.re, relativ ²	r	-0,09	-0,07	-0,17	-0,07	0,14	-0,17
	p	0,46	0,72	0,33	0,59	0,43	0,33
	df	67	31	34	67	31	34

K = Kontrollen parallelisiert; BP = bipolare Störung; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; p.c. = partielle Korrelation; r = Pearson-Korrelation; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; df = Freiheitsgrade; ¹ partielle Korrelation, angepasst an Alter, Bildung, Geschlecht; ² Pearson-Korrelation

In der Diagnosegruppe „bipolare Störung“ fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Gesamtvolumen der grauen Substanz und dem Anteil perseverativer Antworten im WCST ($p = 0,014$; Tabelle 18 b). Dieser signifikante Zusammenhang zeigte sich auch für das Kollektiv aus bipolaren Patienten und der parallelisierten Kontrollgruppe ($p = 0,02$).

Tabelle 18 b: Einflussfaktor „Neuropsychologie (WCST)“, Korrelationsberechnungen, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „bipolare Störung“

		WCST					
		benötigte Versuche			Anteil perseverativer Antworten (%), T Score		
		Gesamt	K	BP	Gesamt	K	BP
GS ¹	p.c.	-0,04	0,13	-0,20	0,29	0,12	0,43
	p	0,78	0,50	0,28	0,02	0,54	0,014
	df	62	27	30	62	27	30
H.li, absolut ¹	p.c.	0,07	0,01	0,10	0,07	0,11	0,01
	p	0,61	0,95	0,59	0,61	0,58	0,96
	df	62	27	30	62	27	30
H.re, absolut ¹	p.c.	-0,03	0,18	-0,14	0,04	0,09	-0,01
	p	0,80	0,35	0,45	0,78	0,64	0,98
	df	62	27	30	62	27	30
H.li, relativ ²	r	0,13	0,04	0,21	-0,03	0,07	-0,08
	p	0,29	0,83	0,22	0,82	0,72	0,64
	df	65	30	33	65	30	33
H.re, relativ ²	r	-0,02	0,11	-0,06	-0,07	0,01	-0,12
	p	0,87	0,53	0,75	0,55	0,95	0,51
	df	65	30	33	65	30	33

K = Kontrollen parallelisiert; BP = bipolare Störung; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; p.c. = partielle Korrelation; r = Pearson-Korrelation; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; df = Freiheitsgrade; ¹ partielle Korrelation, angepasst an Alter, Bildung, Geschlecht; ² Pearson-Korrelation

3.3.5 Korrelationen mit dem Krankheitsverlauf

Die Parameter „Erkrankungsdauer“, „Alter bei Erstmanifestation“, „Anzahl manischer beziehungsweise depressiver Episoden“, sowie die Ergebnisse der MADRS und der YMRS wurden herangezogen, um einen möglichen Zusammenhang zwischen den ermittelten Volumina und dem Krankheitsverlauf nachzuweisen. Zum Einsatz kamen die partielle Korrelation, adjustiert nach Alter, Bildung und Geschlecht, sowie die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson. Die statistische Untersuchung konnte keine signifikanten Zusammenhänge nachweisen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Einflussfaktor „Krankheitsverlauf“, Korrelationsberechnungen

		Erkrankungs- dauer	Alter bei Ausbruch	depressive Episoden	manische Episoden	MADRS	YMRS
GS ¹	p.c.	0,09	-0,12	0,07	0,03	-0,33	0,00
	p	0,63	0,54	0,71	0,88	0,069	0,99
	df	31	29	28	28	29	28
H.li, absolut ¹	p.c.	0,03	-0,06	-0,30	-0,31	-0,19	-0,08
	p	0,85	0,75	0,11	0,094	0,29	0,68
	df	31	29	28	28	29	28
H.re, absolut ¹	p.c.	-0,14	0,22	-0,20	-0,18	-0,10	0,04
	p	0,44	0,23	0,28	0,34	0,60	0,83
	df	31	29	28	28	29	28
H.li, relativ ²	r	0,20	0,09	-0,25	-0,30	-0,12	-0,05
	p	0,25	0,61	0,17	0,088	0,50	0,77
	df	34	32	31	31	32	31
H.re, relativ ²	r	-0,08	0,20	-0,22	-0,19	0,03	0,04
	p	0,65	0,26	0,22	0,28	0,85	0,83
	df	34	32	31	31	32	31

MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Depressionsskala von Montgomery-Åsberg); YMRS = Young Mania Rating Scale; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; p.c. = partielle Korrelation; r = Pearson-Korrelation; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; df = Freiheitsgrade; ¹ partielle Korrelation, angepasst an Alter, Bildung, Geschlecht; ² Pearson-Korrelation

3.4 Untersuchungen zur Diagnosegruppe „Schizophrenie“

3.4.1 Vergleich „Schizophreniepatienten“ – „gesunde Kontrollprobanden“

Um den Einfluss einer Schizophrenieerkrankung auf die Hippocampusvolumina und das Volumen der grauen Substanz zu untersuchen, wurden die gemittelten Volumina der Diagnosegruppe „Schizophrenie“ und der Gesamtgruppe der Kontrollprobanden einander gegenübergestellt (Tabelle 20). Im Rahmen der ANCOVA, adjustiert nach Alter, Geschlecht und Bildung, zeigte sich, dass die Diagnose „Schizophrenie“ mit einem signifikant verminderten absoluten Volumen des linken Hippocampus einhergeht (-4,5 %; $p = 0,037$). Dagegen konnte kein signifikanter Einfluss der Diagnose „Schizophrenie“ auf das absolute Volumen des rechten Hippocampus oder der grauen Substanz nachgewiesen werden.

Tabelle 20: Schizophreniepatienten vs. Kontrollen, ANOVA/ANCOVA

	K n = 53	SZ n = 41	Diff. %	Alter	Bildung	Geschlecht	Faktor „Diagnose“ (SZ vs. K)		
	m (sd)	m (sd)	SZ vs. K	p	p	p	df	F	p
GS (cm³)¹	718,53 (78,69)	757,39 (73,35)	5,4	<0.0005	0,12	0,001	1, 86	0,29	0,59
Absolutes Volumen¹							2, 85	2,30	0,11
- H.li (cm³)	2,65 (0,50)	2,53 (0,74)	-4,5	0,23	0,68	0,082	1, 86	4,49	0,037
- H.re (cm³)	2,62 (0,45)	2,61 (0,59)	-0,5	0,024	0,095	0,18	1, 86	0,91	0,34
Relatives Volumen²							2, 91	2,89	0,061
- H.li (%)	0,37 (0,07)	0,33 (0,09)	-9,9				1, 92	4,93	0,029
- H.re (%)	0,37 (0,06)	0,35 (0,07)	-5,8				1, 92	2,31	0,13

K = Kontrollen; SZ = Schizophreniepatienten; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; Diff. % = Differenz in %; df = Freiheitsgrade; F = F-Statistik; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; ¹ angepasst an Alter, Bildung, Geschlecht; ² keine Einflussvariablen

Mittels ANOVA konnte ferner gezeigt werden, dass die Diagnose „Schizophrenie“ auch mit einer signifikanten Reduktion des relativen linken Hippocampusvolumens einhergeht (-9,9 %; p = 0,029; Tabelle 20). Die numerische Volumenreduktion des rechten relativen Hippocampusvolumens erwies sich hingegen als nicht signifikant. Abbildung 6 verdeutlicht diese Zusammenhänge und veranschaulicht den Vergleich der relativen Hippocampusvolumina von Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollprobanden.

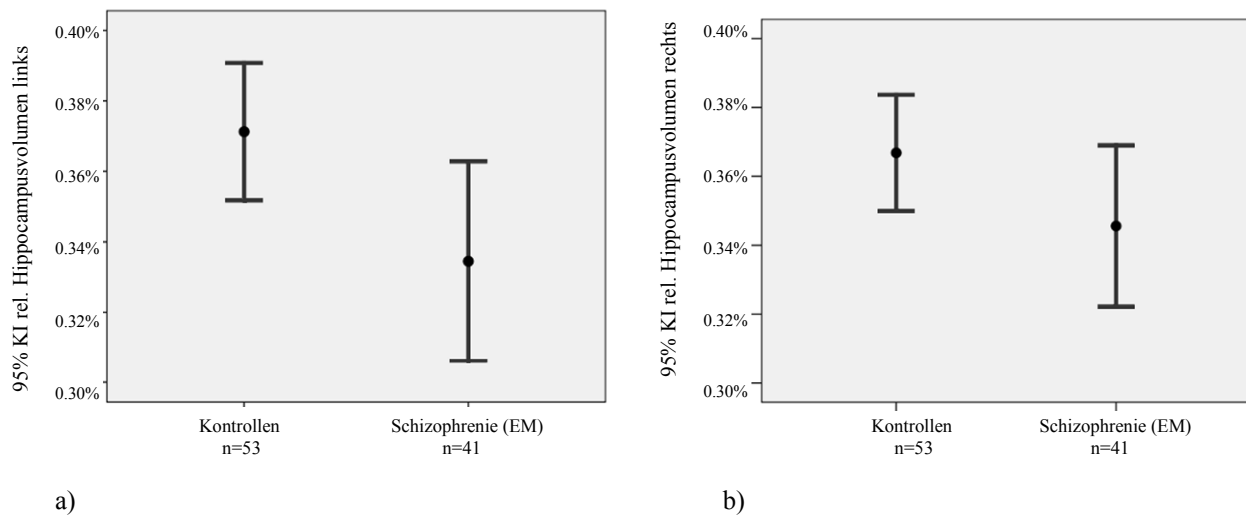


Abb. 6: Relative Hippocampusvolumina. Kontrollprobanden vs. Schizophreniepatienten; a) linkes relatives Hippocampusvolumen; b) rechtes relatives Hippocampusvolumen. KI = Konfidenzintervall; EM = Erstmanifestation; rel. = relatives

Den Schizophreniepatienten wurde eine nach Alter, Bildungsdauer, Händigkeit und Geschlecht parallelisierte Kontrollgruppe zugeordnet, wofür eine Reduktion der Gruppengröße auf $n = 27$ erforderlich war. Der Vergleich der Gruppen erfolgte einerseits mittels Varianzanalysen ohne Kovariaten, während andererseits Kovarianzanalysen mit den Faktoren „Diagnose“, „Geschlecht“ und den Kovariaten „Alter“, „Bildungsdauer“ durchgeführt wurden.

Anhand der MANOVA ergab sich sowohl für das absolute linke (-9,9 %; $p = 0,082$) als auch für das relative linke Hippocampusvolumen (-9,5 %; $p = 0,081$) der Diagnosegruppe „Schizophrenie“ lediglich ein Trend zur Reduktion (Tabelle 21). Signifikante Gruppenunterschiede zwischen Schizophrenen und den parallelisierten Kontrollen sowie weitere Trends zu Volumendifferenzen zeigten sich nicht.

Tabelle 21: Schizophreniepatienten vs. Kontrollen parallelisiert, MANOVA/ANOVA

	K	SZ	Diff. %	Faktor „Diagnose“ (SZ vs. K)		
	n = 27	n = 27		df	F	p
	m (sd)	m (sd)	SZ vs. K			
GS (cm³)¹	744,31 (75,20)	735,28 (63,74)	-1,2	1, 52	0,23	0,64
Absolutes Volumen²				2, 51	1,60	0,21
- H.li (cm³)	2,82 (0,46)	2,54 (0,68)	-9,9	1, 52	3,15	0,082
- H.re (cm³)	2,77 (0,41)	2,63 (0,58)	-4,8	1, 52	0,95	0,34
Relatives Volumen²				2, 51	1,62	0,21
- H.li (%)	0,38 (0,06)	0,35 (0,09)	-9,5	1, 52	3,17	0,081
- H.re (%)	0,37 (0,05)	0,36 (0,07)	-4,1	1, 52	0,80	0,38

K = Kontrollen; SZ = Schizophreniepatienten; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; Diff. % = Differenz in %; df = Freiheitsgrade; F = F-Statistik; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; ¹ ANOVA (Faktor „Diagnose“); ² MANOVA (Faktor „Diagnose“)

3.4.2 Einfluss der familiären Belastung

In einem nächsten Schritt der statistischen Analyse wurden Angaben zur Familienanamnese untersucht (Tabelle 22). Bei einem Teil der Patienten kam die Diagnose einer Schizophrenieerkrankung in der Familie vor, so dass die Volumina dieser Untergruppe mit denen der Patienten ohne familiäre Belastung verglichen werden konnten. Für die Beurteilung der relativen Volumina wurde sich wieder der ANOVA bedient, während die absoluten Volumina unter Verwendung der ANCOVA, mit den Kovariaten „Alter“, „Bildung“, „Geschlecht“, überprüft wurden. Eine signifikante Volumendifferenz zwischen den Patienten mit einem an Schizophrenie erkrankten Angehörigen und denen ohne familiäre Belastung konnte nicht gefunden werden.

Tabelle 22: Einflussfaktor „familiäre Belastung“, ANOVA/ANCOVA

	SZ in Familie: nein n = 29	SZ in Familie: ja n = 12	Diff. % ja vs. nein	ANOVA/ANCOVA		
	m (sd)	m (sd)		df	F	p
GS (cm³)¹	766,60 (76,35)	735,12 (62,92)	-4,1	1, 35	1,13	0,29
Absolutes Volumen¹						
- H.li (cm ³)	2,65 (0,75)	2,25 (0,66)	-15,0	1, 35	3,15	0,084
- H.re (cm ³)	2,65 (0,60)	2,52 (0,58)	-5,1	1, 35	0,00	0,97
Relatives Volumen²						
- H.li (%)	0,35 (0,09)	0,31 (0,08)	-11,3	1, 39	1,62	0,21
- H.re (%)	0,35 (0,08)	0,34 (0,07)	-1,8	1, 39	0,06	0,81

SZ = Schizophrenie; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; Diff. % = Differenz in %; df = Freiheitsgrade; F = F-Statistik; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; ¹ angepasst an Alter, Bildung, Geschlecht;

² keine Kovariaten

3.4.3 Neuropsychologie

Die Patienten mit einer Schizophrenie wurden anhand des VLMT und des WCST neuropsychologisch beurteilt. Im Vergleich zur parallelisierten Kontrollgruppe erzielten die Schizophreniepatienten bezüglich ihrer Lernleistung im VLMT ein hochsignifikant schlechteres Ergebnis ($p = 0,006$; Tabelle 23). Im WCST zeigten die Patienten ebenfalls eine, die kognitive Flexibilität betreffende, schwächere Leistung, indem sie hochsignifikant mehr Versuche benötigten ($p = 0,003$).

Tabelle 23: Neuropsychologische Tests (VLMT, WSCT), F-Test, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „Schizophrenie“

		K m (sd)	SZ m (sd)	F	df	p
VLMT	Summe 1. bis 5. Messzeitpunkt (Rohwert)	58,13 (7,12)	50,24 (11,33)	8,18	1,46	0,006
	Differenz 5. und 7. Messzeitpunkt (Rohwert)	1,52 (1,59)	1,56 (2,27)	0,00	1,46	0,95
WCST	benötigte Versuche	84,32 (13,90)	101,88 (22,29)	10,17	1,45	0,003
	Anteil perseverativer Antworten (%), T Score	66,50 (11,26)	65,00 (17,55)	0,12	1,45	0,73

K = Kontrollen parallelisiert; SZ = Schizophrenie; n = Stichprobe; m = Mittelwert; sd = Standardabweichung; F = F-Statistik; df = Freiheitsgrade; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art

Um die erzielten Testergebnisse ins Verhältnis zu den gemessenen Volumina zu setzen, wurden verschiedene Korrelationsuntersuchungen durchgeführt. Das Konzept der partiellen Korrelation, adjustiert nach Alter, Bildung und Geschlecht, kam bei der Untersuchung der absoluten Volumina zum Einsatz, während der Pearson-Korrelationskoeffizient anlässlich der relativen Volumina berechnet wurde (Tabelle 24 a, Tabelle 24 b).

Tabelle 24 a veranschaulicht die Korrelationsberechnungen in Hinblick auf den VLMT. Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Ergebnis des ersten Teils des Tests, der die Lernleistung der Probanden beurteilt, und dem linken Hippocampusvolumen. Dieser Zusammenhang erwies sich sowohl für die Diagnosegruppe „Schizophrenie“ (absolut: $p = <0,0005$; relativ: $p = 0,007$) als auch für das Kollektiv aus Schizophreniepatienten und Kontrollen (absolut: $p = <0,0005$; relativ: $p = 0,002$) als hochsignifikant.

Tabelle 24 a: Einflussfaktor „Neuropsychologie (VLMT)“, Korrelationsberechnungen, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „Schizophrenie“

		VLMT					
		Summe 1. bis 5. Messzeitpunkt (Rohwert)			Differenz 5. und 7. Messzeitpunkt (Rohwert)		
		Gesamt	K	SZ	Gesamt	K	SZ
GS¹	p.c.	0,19	-0,23	0,35	0,05	0,17	-0,01
	p	0,22	0,32	0,11	0,75	0,48	0,97
	df	43	18	20	43	18	20
H.li, absolut¹	p.c.	0,54	0,19	0,69	-0,16	-0,28	-0,09
	p	<0,0005	0,41	<0,0005	0,30	0,24	0,68
	df	43	18	20	43	18	20
H.re, absolut¹	p.c.	0,25	-0,19	0,30	-0,11	-0,08	-0,11
	p	0,093	0,42	0,18	0,49	0,74	0,64
	df	43	18	20	43	18	20
H.li, relativ²	r	0,44	0,13	0,52	-0,19	-0,33	-0,13
	p	0,002	0,57	0,007	0,20	0,13	0,55
	df	46	21	23	46	21	23
H.re, relativ²	r	0,15	-0,08	0,23	-0,15	-0,19	-0,14
	p	0,30	0,71	0,27	0,30	0,39	0,51
	df	46	21	23	46	21	23

K = Kontrollen parallelisiert; SZ = Schizophrenie; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; p.c. = partielle Korrelation; r = Pearson-Korrelation; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; df = Freiheitsgrade; ¹ partielle Korrelation, angepasst an Alter, Bildung, Geschlecht; ² Pearson-Korrelation

Hinsichtlich der Testergebnisse des WCST zeigte sich für das Kollektiv aus Schizophreniepatienten und Kontrollen eine signifikant negative Korrelation zwischen der Anzahl benötigter Versuche und dem linken absoluten ($p = 0,012$; Tabelle 24 b) sowie dem rechten Hippocampusvolumen (absolut: $p = 0,005$; relativ: $p = 0,046$). Des Weiteren konnte für diese Probandengruppe ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem Anteil perseverativer Antworten und dem rechten Hippocampusvolumen (absolut: $p = 0,01$; relativ: $p = 0,03$) beobachtet werden.

Die Gruppe der Kontrollen zeigte eine hochsignifikant negative Korrelation zwischen der Anzahl benötigter Versuche und dem linken relativen Hippocampusvolumen ($p = 0,008$) sowie eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Anteil perseverativer Antworten und dem rechten absoluten Hippocampusvolumen ($p = 0,045$).

In Hinblick auf die Schizophreniepatienten zeigten sich keine signifikanten statistischen Zusammenhänge.

Tabelle 24 b: Einflussfaktor „Neuropsychologie (WCST)“, Korrelationsberechnungen, Kontrollen parallelisiert, Diagnosegruppe „Schizophrenie“

		WCST					
		benötigte Versuche			Anteil perseverativer Antworten (%), T Score		
		Gesamt	K	SZ	Gesamt	K	SZ
GS ¹	p.c.	-0,09	0,41	-0,35	0,02	-0,04	0,08
	p	0,55	0,08	0,11	0,92	0,87	0,74
	df	42	17	20	42	17	20
H.li, absolut ¹	p.c.	-0,37	-0,40	-0,31	0,16	-0,03	0,20
	p	0,012	0,087	0,16	0,31	0,89	0,37
	df	42	17	20	42	17	20
H.re, absolut ¹	p.c.	-0,41	-0,43	-0,40	0,38	0,46	0,38
	p	0,005	0,07	0,066	0,01	0,045	0,084
	df	42	17	20	42	17	20
H.li, relativ ²	r	-0,28	-0,55	-0,10	0,13	0,08	0,14
	p	0,059	0,008	0,65	0,39	0,74	0,50
	df	45	20	23	45	20	23
H.re, relativ ²	r	-0,29	-0,33	-0,29	0,32	0,39	0,29
	p	0,046	0,13	0,16	0,03	0,076	0,16
	df	45	20	23	45	20	23

K = Kontrollen parallelisiert; SZ = Schizophrenie; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; p.c. = partielle Korrelation; r = Pearson-Korrelation; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; df = Freiheitsgrade; ¹ partielle Korrelation, angepasst an Alter, Bildung, Geschlecht; ² Pearson-Korrelation

3.4.4 Korrelationen mit Psychopathologie und Krankheitsverlauf

Tabelle 25 führt verschiedene Parameter auf, die den Krankheitsverlauf und die Psychopathologie einer Schizophrenieerkrankung charakterisieren. Die Korrelationsuntersuchungen nach Pearson und nach dem Konzept der partiellen Korrelation quantifizierten den Zusammenhang zwischen den ermittelten Volumina von grauer Substanz und Hippocampi einerseits und den Angaben zu der Dauer von Psychose und Prodromalstadium, Neuroleptikaeinnahme, CGI und GAF andererseits. Dabei konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen diesen Variablen und den Hirnvolumina nachgewiesen werden.

Tabelle 25: Einflussfaktoren „Krankheitsverlauf“ und „Psychopathologie“, Korrelationsberechnungen

		Psychose- dauer	Dauer Prodromalstadium	CPZ Tagesdosis	CPZ kumulative Gesamtdosis	CGI	GAF
GS¹	p.c.	0,07	0,11	0,05	0,04	-0,02	0,06
	p	0,69	0,50	0,76	0,82	0,90	0,72
	df	36	36	36	36	35	35
H.li, absolut¹	p.c.	-0,14	0,10	-0,12	-0,21	-0,26	0,27
	p	0,41	0,56	0,48	0,20	0,12	0,10
	df	36	36	36	36	35	35
H.re, absolut¹	p.c.	0,14	0,18	0,08	-0,06	-0,10	0,17
	p	0,42	0,27	0,65	0,72	0,57	0,33
	df	36	36	36	36	35	35
H.li, relativ²	r	-0,18	0,03	-0,16	-0,24	-0,27	0,27
	p	0,25	0,87	0,32	0,14	0,097	0,09
	df	39	39	39	39	39	39
H.re, relativ²	r	0,16	0,18	0,13	0,02	-0,12	0,14
	p	0,31	0,27	0,42	0,90	0,45	0,40
	df	39	39	39	39	39	39

CPZ = Chlorpromazin; CGI = Clinical Global Impression Score; GAF = Global Assessment of Functioning (Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus); GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; p.c. = partielle Korrelation; r = Pearson-Korrelation; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; df = Freiheitsgrade; ¹ partielle Korrelation, angepasst an Alter, Bildung, Geschlecht; ² Pearson-Korrelation

Tabelle 26 verdeutlicht die Ergebnisse von Korrelationsberechnungen mit weiteren psychopathologischen Parametern. Es wurden mögliche Zusammenhänge zwischen den Hirnvolumina und den Punktwerten der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) beziehungsweise des Mini-Mental-Status-Tests (MMSE) untersucht. Die partielle Korrelation, die eine Betrachtung ohne den Einfluss von Alter, Geschlecht und Bildung zulässt, zeigte einen signifikant negativen Zusammenhang des linken absoluten Hippocampusvolumens mit dem Punktwert für Positivsymptome ($p = 0,044$) sowie des rechten absoluten Hippocampusvolumens mit dem Punktwert für Negativsymptome auf der PANSS ($p = 0,041$).

Unter Verwendung der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson konnte der negative Zusammenhang zwischen dem rechten relativen Hippocampusvolumen und dem Punktwert der PANSS-Negativsymptome als hochsignifikant erklärt werden ($p = 0,004$).

Für eine genauere Analyse wurde der Punktwert des PANSS-Positivsymptoms „Halluzinationen“ (P3) gesondert betrachtet und als möglicher Einflussfaktor getestet. Eine statistisch signifikante Korrelation konnte jedoch nicht gefunden werden. Des Weiteren zeigte sich keine signifikante Korrelation der erzielten MMSE-Ergebnisse mit den Volumina von Hippocampus oder grauer Substanz.

Tabelle 26: Einflussfaktoren „PANSS“ und „MMSE“, Korrelationsberechnungen

		PANSS- Positiv- symptome	P3 Halluzinationen	PANSS- Negativ- symptome	PANSS allgemeine Symptome	PANSS- Gesamtscore	MMSE
GS ¹	p.c.	-0,21	-0,30	0,14	0,03	0,00	0,15
	p	0,20	0,064	0,39	0,85	0,98	0,36
	df	36	36	36	36	36	36
H.li, absolut ¹	p.c.	-0,33	-0,21	-0,15	-0,25	-0,31	0,08
	p	0,044	0,20	0,35	0,13	0,058	0,62
	df	36	36	36	36	36	36
H.re, absolut ¹	p.c.	-0,08	-0,01	-0,33	-0,13	-0,22	0,18
	p	0,65	0,95	0,041	0,43	0,18	0,29
	df	36	36	36	36	36	36
H.li, relativ ²	r	-0,26	-0,11	-0,18	-0,26	-0,31	0,00
	p	0,097	0,50	0,25	0,11	0,052	0,99
	df	39	39	39	39	39	39
H.re, relativ ²	r	0,00	0,09	-0,44	-0,21	-0,28	0,22
	p	1,00	0,58	0,004	0,20	0,08	0,17
	df	39	39	39	39	39	39

PANSS: Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala; MMSE = Mini-Mental State Examination; GS = Gesamtvolumen der grauen Substanz; H.li = linker Hippocampus; H.re = rechter Hippocampus; p.c. = partielle Korrelation; r = Pearson-Korrelation; p = Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art; df = Freiheitsgrade;

¹ partielle Korrelation, angepasst an Alter, Bildung, Geschlecht; ² Pearson-Korrelation

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Anhand der Intrarater-Reliabilität (ICC = 0,990) sowie der Interater-Reliabilität (ICC = 0,933) erwies sich die verwendete Methode als sehr valide.
- Geschlecht und Händigkeit der Probanden zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Volumina der grauen Substanz und der Hippocampi.
- Das Alter der Probanden hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtvolumen der grauen Substanz in den Gruppen „Gesamtkollektiv“, „Kontrollen“ und „bipolare Störung“ sowie auf die absoluten Hippocampusvolumina der Kontrollprobanden.
- Die Bildung korrelierte signifikant mit der grauen Substanz von Gesamtkollektiv, Kontrollen und manisch-depressiven Patienten sowie mit dem relativen rechten Hippocampusvolumen des Gesamtkollektivs.
- Zwischen der Diagnosegruppe „bipolare Störung“ und den Kontrollprobanden konnten keine signifikanten Unterschiede in den Volumina des Hippocampus oder der grauen Substanz gefunden werden.
- Die Einnahme von Neuroleptika beeinflusste das Gesamtvolumen der grauen Substanz bipolarer Patienten. Dieses zeigte sich als Volumenminderung, die bei Einnahme konventioneller Neuroleptika stärker ausgeprägt war. Es konnte dagegen kein signifikanter Einfluss auf die Hippocampusvolumina festgestellt werden.
- Im ersten Teil des VLMT erzielten die Patienten mit bipolarer Störung ein signifikant schlechteres Ergebnis als die Kontrollprobanden. Das Gesamtvolumen der grauen Substanz korrelierte in der Diagnosegruppe „bipolare Störung“ signifikant mit dem Anteil perseverativer Antworten im WCST.
- Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen ließ sich kein Hinweis dafür finden, dass folgende Faktoren die Hippocampusvolumina oder die graue Substanz von manisch-depressiven Patienten signifikant beeinflussen: „Einnahme von Lithium“,

„Vorhandensein psychotischer Symptome“, „Erkrankungsdauer“, „Alter bei Erstmanifestation“, „Anzahl manischer bzw. depressiver Episoden“ sowie „Punktwert auf der MADRS bzw. der YMRS“.

- Im Vergleich zu der Kontrollgruppe wies der linke Hippocampus der Schizophreniepatienten ein signifikant reduziertes Volumen auf. Hinsichtlich der grauen Substanz zeigte sich keine signifikante Volumendifferenz. Der Befund eines reduzierten linken Hippocampusvolumens bestätigte sich im Vergleich mit einer hinsichtlich Alter, Bildungsdauer, Geschlecht und Händigkeit parallelisierten Kontrollgruppe als Trend zur Reduktion.
- Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten die Schizophreniepatienten im ersten Teil des VLMT ein signifikant schlechteres Ergebnis und benötigten zudem signifikant mehr Versuche im WCST. Das linke Hippocampusvolumen korrelierte signifikant mit dem ersten Teil des VLMT.
- Bezüglich der PANSS fand sich ein signifikant-negativer Zusammenhang zwischen dem linken absoluten Hippocampusvolumen und den Positivsymptomen sowie dem rechten relativen und absoluten Hippocampusvolumen und den Negativsymptomen.
- Gemäß den durchgeführten Untersuchungen konnte für folgende Faktoren kein signifikanter Einfluss auf die Größe von grauer Substanz oder Hippocampi der Schizophreniepatienten nachgewiesen werden: „Vorkommen von Schizophrenie in der Familie“, „Beurteilung anhand von CGI, GAF oder Mini-Mental-Status-Test“, „Neuroleptikadosis“, „Dauer von Psychose und Prodromalstadium“, „Halluzinationen (P3, PANSS)“.

4 Diskussion

Hirnmorphologische Volumenveränderungen unterliegen nicht nur der Diagnose einer vorliegenden Erkrankung, sondern können durch verschiedene Parameter beeinflusst werden. Ein Teil der bisher veröffentlichten Studien ließen mögliche Einflussfaktoren, wie etwa die Medikation, unberücksichtigt. Da dieses zu heterogenen Ergebnissen und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studienergebnisse führen kann, besteht die Notwendigkeit, klinische Einflussfaktoren bei der Untersuchung hirnstruktureller Veränderungen mit einzubeziehen (Campbell und MacQueen 2006).

Es war daher das Ziel der vorliegenden Arbeit, relevante Einflussgrößen auf das Hippocampusvolumen im Zusammenhang mit einer Schizophrenie beziehungsweise einer bipolaren Erkrankung zu identifizieren. Ferner sollte der, von einigen Autoren geäußerten, Hypothese nachgegangen werden, eine Reduktion der Hippocampusformation sei möglicherweise pathognomonisch für eine schizophrene Erkrankung (Altshuler et al. 2000, McDonald et al. 2006). Diese Annahme erscheint vor dem Hintergrund interessant, dass die Erkrankungen Schizophrenie und bipolare affektive Störungen teilweise überlappende Symptome und Risikofaktoren aufweisen (McDonald et al. 2006). Andere Autoren vermuten daher das Vorliegen gleicher neurobiologischer Abnormalitäten und einer ähnlichen genetisch bedingten Vulnerabilität (Walker et al. 2002).

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Stichprobe

In dieser Arbeit wurden schizophrene beziehungsweise manisch-depressive Patienten gesunden Kontrollprobanden aus der Normalbevölkerung gegenübergestellt. Im Vergleich zu ähnlichen Studien, schloss die vorliegende Untersuchung umfangreiche Patientenzahlen ein, so dass von aussagekräftigen Ergebnissen ausgegangen werden kann (vgl. Blumberg et al. 2003, Brambilla et al. 2003, McDonald et al. 2005, Strasser et al. 2005).

Um eine möglichst einheitliche Patientengruppe zu untersuchen, umfasste die Diagnosegruppe „bipolare affektive Störungen“ ausschließlich Patienten mit einer Typ-I-Störung, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Zustand der Euthymie befanden. Damit wurde die Möglichkeit berücksichtigt, dass die aktuelle Stimmungslage der Patienten

einen Einfluss auf mögliche Volumenveränderungen haben könnte. Ein Einfluss des Faktors „aktuelle Stimmungslage“ wurde somit durch die Auswahl der Patienten weitgehend ausgeschlossen.

Für die Diagnosegruppe „Schizophrenie“ wurde sich auf Patienten mit einer schizophrenen Erstmanifestation beschränkt. Die Ergebnisse der Untersuchung können somit nur auf dieses Stadium der Erkrankung bezogen werden. Mit dem homogenen Patientenkollektiv wurden Hinweise auf eine Veränderung der hippocampalen Volumendefizite im Verlauf der Erkrankung berücksichtigt (Velakoulis et al. 2006). Ein möglicher Einfluss des Erkrankungsstadiums auf die untersuchten Volumina wurde demzufolge umgangen.

Hirnstrukturelle Veränderungen im Bereich der Hippocampusformation sind bei verschiedenen Erkrankungen beschrieben worden. Insbesondere ein Alkoholabusus in der Anamnese scheint mit Volumendefiziten einherzugehen (De Bellis et al. 2000). Daneben zeigten andere Erkrankungen, wie etwa Epilepsie, Morbus Alzheimer, Demenz oder Morbus Parkinson (Geuze et al. 2005 b), eine Assoziation mit Volumendefiziten des Hippocampus. Relevante Diagnosen wurden bei den Probanden daher von vornherein ausgeschlossen.

4.1.2 Bildgebung und Auswertung

Grundlage jeder hirmorphologischen Untersuchung ist die präzise, reliable Erfassung und Auswertung von Patientendaten. In der vorliegenden Studie wurden Bilder des Cerebrums mittels hochauflösender Magnetresonanztomographie erstellt. Es kam dabei ein 1,5-Tesla-Magnetresonanztomograph und eine Schichtdicke von 1 mm zum Einsatz. Damit waren, im Vergleich zu ähnlichen Studien, gute technische Bedingungen gewährleistet (Geuze et al. 2005 a).

Im Laufe der letzten Jahre kamen viele Verfahren zum Einsatz, die sich die hochauflösende MRT-Technologie zu Nutze machten. Die manuelle Auswertung von MRT-Bildern stellte sich dabei als Goldstandard für die Untersuchung hirnstruktureller Veränderungen heraus, da mit diesem Verfahren die höchste Präzision erreicht werden kann (Geuze et al. 2005 a). In ihrer Übersichtsarbeit zur MRT-gestützten Untersuchung hippocampaler Veränderungen berichteten Geuze et al. (2005 a), dass 90 % der erfassten Studien das Verfahren der manuellen Auswertung verwendeten. Eine gute Vergleichbarkeit dieser Studien mit den Befunden der vorliegenden Arbeit ist folglich gegeben. Für die manuelle Auswertung stehen

verschiedene Softwareprogramme zur Verfügung. Die Möglichkeit einer simultanen Betrachtung der drei orthogonalen Ebenen, die auch das in dieser Studie verwendete Programm MRIcro bietet, hat sich als besonders günstig für die reliable Erfassung der Hippocampusformation herausgestellt (Geuze et al. 2005 a). Ein Nachteil des manuellen Verfahrens ist die Abhängigkeit der Auswertungsqualität vom Anwender. Es ist demnach sinnvoll, die Präzision der Messung mittels Intrarater- und Interrater-Reliabilität zu überprüfen. In der vorliegenden Studie konnte eine hohe Retest-Reliabilität festgestellt werden (Intrarater: ICC = 0,990; Interrater: ICC = 0,933), so dass keine signifikante anwenderbedingte Beeinträchtigung der Ergebnisse angenommen werden muss. Neben der Anwenderabhängigkeit stellt der hohe Zeitaufwand einen weiteren Nachteil des manuellen Messverfahrens dar. In der Regel werden dadurch kleinere Stichproben als bei semi- oder vollautomatisierten Verfahren untersucht. Da es jedoch das Ziel der vorliegenden Studie war, auch geringe Volumendifferenzen des Hippocampus zu erfassen, wurde sich für die Methode der größten Präzision - die manuelle Auswertung - entschieden.

Viele Autoren berichten von der Problematik, die exakten Grenzen der Hippocampusformation zu identifizieren. Die korrekte Ausmessung sei infolgedessen durch die Gefahr erschwert, versehentlich Anteile benachbarter Strukturen mitzuerfassen bzw. Anteile des Hippocampus auszusparen (Pantel et al. 2000, Pruessner et al. 2000). Um dieser Gefahr zu entgehen, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit versucht, ein Messprotokoll zu entwickeln, welches eine bessere Identifizierung der Strukturen erlaubt. Dabei kamen wir zu der Auffassung, dass die sagittale Ansicht eine bessere Abgrenzung des Hippocampus von den angrenzenden Strukturen gestattet. Insbesondere die anteriore Grenze, und damit die Differenzierung von der Amygdala, ließ sich in der sagittalen Ansicht deutlich darstellen. Die simultane Darstellung der drei orthogonalen Ebenen, die im Zweifelsfall hinzugezogen werden konnte, bestätigte die präzise Identifizierung der Hippocampusstruktur aus sagittaler Ansicht.

Im Vergleich zu ähnlichen Untersuchungen bezeugten die Intrarater- und die Interrater-Reliabilität der durchgeführten Untersuchungen eine hohe Präzision der Messungen. Geuze et al. (2005 a) fassten in ihrer Übersichtsarbeit die Intrarater- bzw. Interrater-Reliabilitäten von 115 vergleichbaren Studien zusammen. 52 % der Arbeiten erreichten einen ICC über 0,90, bei 21% der Studien lag der ICC zwischen 0,80 und 0,89, bei 6% unter 0,80, während 21% der Autoren keine Angaben zur Retest-Reliabilität machten. Tabelle 27 führt die ICC-Werte

einiger bisher veröffentlichter Messprotokolle für die manuelle Auswertung des Hippocampusvolumens auf. Dabei sei angemerkt, dass nicht alle Autoren sowohl die Intrarater- als auch die Interrater-Reliabilität erfasst haben.

Tabelle 27: Intrarater-, Interrater-Reliabilitäten

Referenz	Intrarater, ICC	Interrater, ICC
vorliegende Studie	0,99	0,93
Blumberg et al. 2003	-	0,94
Honeycutt et al. 1998	0,95	0,97
Kates et al. 1997	0,80 – 0,98	0,87 – 0,91
McHugh et al. 2007	0,96	0,95 – 0,96
Pantel et al. 2000	-	0,73 – 0,83
Pruessner et al. 2000	0,91 - 0,94	0,86 – 0,94
Schulze et al. 2003	0,92 - 0,93	0,86 – 0,87
Strasser et al. 2005	0,95	0,97
Velakoulis et al. 2006	0,85 - 0,94	0,77 – 0,89
Yucel et al. 2008	0,97 -0,99	Abweichungen zwischen den Ratern < 5 %

ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient

Mehrheitlich wurde die manuelle Auswertung aus koronarer Ansicht durchgeführt, während sich nur wenige Studien finden ließen, die ein Messverfahren aus sagittaler Ansicht einsetzten. Lediglich Yucel et al. (2008) verwendeten für die Auswertung vorwiegend die sagittale Ansicht. Mit diesem Vorgehen erreichten die Autoren Werte, die von einer hohen Retest-Reliabilität zeugten, ähnlich denen der vorliegenden Studie (Tabelle 27). Dieser Befund deutet darauf hin, dass die Auswertung der Hippocampusstruktur von sagittal möglicherweise einen Vorteil, im Sinne einer besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, bietet.

Das Messprotokoll wurde unter der Prämisse erstellt, die anatomischen Grenzen der Hippocampusformation weitgehend zu berücksichtigen. Als problematisch erwies sich die eindeutige Identifizierung der medialen Hippocampusgrenze. Da es in keiner Ebene möglich war, diese Grenze mit ausreichender Sicherheit nachzuvollziehen, wurde sich für die Verwendung eines externen Bezugspunktes entschieden. Die Verwendung externer Bezugspunkte muss kritisch diskutiert werden, da sie zu ungenauen Messergebnissen führen

kann. In der Literatur lassen sich jedoch diverse Studien finden, die sich dieses methodischen Instruments bedient haben (unter anderem Schulze et al. 2003, Brambilla et al. 2003, Pantel et al. 2000). Einerseits geht dieses Vorgehen mit der Gefahr einher versehentlich benachbarte Strukturen mitzuerfassen oder aber hippocampale Anteile von der Messung auszuschließen. Andererseits kann durch die Verwendung externer Bezugspunkte eine größere Unabhängigkeit vom Untersucher sowie eine höhere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erzielt werden. In der vorliegenden Studie wurde die anatomische Lage des Auges als externer Marker für die mediale Hippocampusgrenze verwendet. Dieses Vorgehen beinhaltet die Gefahr, den medialsten Teil des Hippocampus nicht mitzuerfassen, ist jedoch vor dem Hintergrund zu vertreten, dass es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der anatomischen Lage des Auges einerseits und dem Vorliegen einer bipolaren affektiven Störung bzw. einer Schizophrenie andererseits gibt. Außerdem sollte in dieser Studie das Gesamtvolumen des Hippocampus untersucht werden, da diffuse Volumenveränderungen der Hippocampusformation hypothetisiert wurden. Es wurde nicht von einer Veränderung der medialen Hippocampusanteile im Speziellen ausgegangen, so dass keine signifikante Beeinträchtigung der Ergebnisse durch die Verwendung des externen Markers angenommen werden muss. Möglicherweise lässt sich die hohe Retest-Reliabilität der vorliegenden Untersuchung unter anderem auch durch das methodische Instrument des externen Bezugspunkts erklären.

4.1.3 Einflussfaktoren

Campbell und MacQueen (2006) vermuten, dass Faktoren wie „Erkrankungsalter“, „Erkrankungsdauer“ oder „Medikation“ das Hippocampusvolumen beeinflussen könnten. In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Einflussfaktoren des Hippocampusvolumens im Zusammenhang mit einer Schizophrenie bzw. einer bipolaren affektiven Störung untersucht. Zwar wiesen die drei Diagnosegruppen jeweils verhältnismäßig viele Probanden auf, da jedoch mehrere Einflussfaktoren untersucht wurden, muss kritisch angemerkt werden, dass die einzelnen Subgruppen zum Teil relativ klein waren. So umfasste die Subgruppe der bipolaren Patienten, die konventionelle Neuroleptika einnahmen beispielsweise nur drei Probanden, während lediglich neun Patienten eine psychotische Form der Erkrankung aufwiesen. Insbesondere bei dem Vorliegen gegensätzlicher Berichte in der Literatur muss daher berücksichtigt werden, dass Ergebnisse, die anhand sehr kleiner Stichproben gewonnen werden, unzuverlässiger sind als jene großer Stichproben. Die Ergebnisse hinsichtlich

einzelner Faktoren können also teilweise nur als vorläufige Hinweise gewertet werden und sollten in weiteren Studien, mit größeren Stichproben, weitergehend untersucht werden.

Ferner sollte bei der Ergebnisinterpretation die Tatsache bedacht werden, dass die Probanden, aufgrund der Untersuchung mehrerer Einflussfaktoren am gleichen Patientenkollektiv, häufig mehreren Gruppen angehörten. So wurden beispielsweise die Patienten, die zu der Gruppe „keine Lithiumeinnahme“ gehörten, in der Regel mit anderen Stimmungsstabilisatoren behandelt. Außerdem gab es Patienten, die sowohl mit Lithium als auch mit anderen Stimmungsstabilisatoren behandelt wurden. Diese Tatsachen könnten die Ergebnisse des Vergleichs „Lithiumeinnahme“ – „keine Lithiumeinnahme“ beeinflusst haben. Zudem war es möglich, dass ein Proband einerseits positiv für den Faktor „psychotische Symptome“ war, während er andererseits auch der Gruppe „Lithiumeinnahme“ angehörte. Will man nun einen, möglicherweise entgegengesetzten, relevanten Effekt dieser beiden Einflussfaktoren testen, ist eine Verschleierung der Ergebnisse denkbar.

Neben den hier untersuchten Einflussfaktoren gibt es weitere, denen ein Einfluss auf das Hippocampusvolumen zugeschrieben wird. Dazu gehören unter anderem perinatale Komplikationen (Schulze et al. 2003, McDonald et al. 2006), erhöhte Glucocorticoidspiegel (McDonald et al. 2006, Boos et al. 2007) oder ein Alkoholmissbrauch in der Anamnese (De Bellis et al. 2000). Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch diese Variablen nach Möglichkeit zu umgehen, wurden neurologische, psychiatrische und endokrinologische Erkrankungen bei den Probanden ausgeschlossen (siehe 2.1). Dennoch sind andere, in dieser Studie unberücksichtigte, Faktoren denkbar, die einen Einfluss auf das Hippocampusvolumen haben könnten.

4.2 Diskussion der Befunde

Die zuvor aufgestellten Arbeitshypothesen konnten durch die durchgeführten Untersuchungen weitgehend bestätigt werden. So wurde aufgrund vorangegangener Studien kein signifikanter Volumenunterschied zwischen den Hippocampi der Diagnosegruppe „bipolare affektive Störung“ und denen der Kontrollprobanden angenommen. Des Weiteren wurde hypothetisiert, dass eine Schizophrenie mit verminderten Hippocampusvolumina assoziiert sei. Diese Hypothese konnte für den linken Hippocampus, nicht aber für den der rechten Hemisphäre bestätigt werden. Bezüglich der Einflussfaktoren waren teilweise andere Befunde erwartet worden. Die einzelnen Ergebnisse werden im Folgenden ausführlich diskutiert.

4.2.1 Einflussfaktoren „Alter“, „Geschlecht“ und „Bildung“

Im Rahmen einer Übersichtsarbeit zu hirmorphologischen Veränderungen affektiver Störungen hoben Konarski et al. (2008) die Notwendigkeit hervor, den Einflussfaktor „Patientenalter“ zu berücksichtigen. Die vorliegende Studie untersuchte explizit den Einfluss des Alters auf das Hippocampusvolumen. Es konnte gezeigt werden, dass zwar das absolute, nicht aber das relative Hippocampusvolumen der Kontrollprobanden mit dem Alter korrelierte. Die Berechnung der relativen Hippocampusvolumina erwies sich demnach als gutes Korrektiv für den Einflussfaktor „Alter“.

Für die Gruppen der Patienten konnte keine signifikante Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und Alter beobachtet werden. Schulze et al. (2003), McDonald et al. (2006) sowie Blumberg et al. (2003) berichteten, dass das Alter der Patienten keinen Einfluss auf das Hippocampusvolumen habe und stimmen somit teilweise mit den vorliegenden Ergebnissen überein.

Der Einfluss der Geschlechtzugehörigkeit auf die Hippocampusvolumina bleibt umstritten. Während einige Autoren berichteten, keinen Einfluss des Geschlechts beobachtet zu haben (Schulze et al. 2003, McDonald et al. 2006, Wright et al. 2000), lassen sich auch anders lautende Berichte finden. So beschrieben Pruessner et al. (2001) eine Abnahme des Hippocampus bei männlichen Probanden mit zunehmendem Alter, während dieses bei Frauen nicht beobachtet wurde. Videbech und Ravnkilde (2004) berichteten im Rahmen einer Metaanalyse von größeren Hippocampusvolumina bei Männern, während Frazier et al. (2008) bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv kleinere linke Hippocampi bei bipolaren Mädchen feststellten. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Geschlechtzugehörigkeit auf das Hippocampusvolumen. Diese Befunde sind demnach kongruent mit den Studienergebnissen von Schulze et al. (2003), McDonald et al. (2006) sowie mit der Metaanalyse von Wright et al. (2000).

Die vorliegende Arbeit zeigte einen signifikanten Einfluss des Faktors „Bildung“ auf das Gesamtvolumen der grauen Substanz für das Kollektiv aller Probanden, die Kontrollprobanden und die bipolaren Patienten. Des Weiteren ließ sich eine signifikante Korrelation der Bildung mit dem absoluten rechten Hippocampusvolumen des Gesamtkollektivs feststellen.

Eine Abhängigkeit des Hippocampusvolumens von den Faktoren „Alter“, „Geschlecht“ und „Bildung“ scheint möglich, wenn auch das Ausmaß des Einflusses, aufgrund heterogener Studienergebnisse, unklar bleibt. Dennoch sollten künftige Studien diese Variablen berücksichtigen, da ein relevanter Einfluss auf die zu untersuchenden Hirnvolumina nicht auszuschließen ist. Bei der statistischen Analyse der vorliegenden Arbeit wurden die Verfahren der Kovarianzanalyse, sowie der partiellen Korrelation an die Parameter „Alter“, „Geschlecht“ und „Bildung“ angepasst, um so den Einfluss dieser Faktoren zu minimieren.

4.2.2 Diagnosegruppe „bipolare affektive Störung“

4.2.2.1 Hippocampusvolumina bei bipolaren affektiven Störungen

Infolge der, dieser Arbeit zugrunde liegenden, Untersuchungen, konnten keine signifikanten Volumendifferenzen zwischen den Hippocampi manisch-depressiver Patienten und denen gesunder Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Die Mehrheit der Autoren bisher veröffentlichter Studien kam ebenfalls zu dem Schluss, bipolare affektive Störungen gingen nicht mit strukturellen Veränderungen der Hippocampusregion einher (Altshuler et al. 1998, Altshuler et al. 2000, Brambilla et al. 2003, Chen et al. 2004, Dickstein et al. 2005, Geuze et al. 2005 b, Hauser et al. 2000, Hirayasu et al.1998, Konarski et al. 2008, McDonald et al. 2005, McDonald et al. 2006, Pearlson et al. 1997, Sax et al. 1999, Videbech und Ravnkilde 2004).

Entgegen diesen Studien lassen sich in der Literatur einzelne Berichte über hippocampale Volumenveränderungen bei manisch-depressiven Patienten finden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Ergebnisse teilweise nicht das Signifikanzniveau erreichten und die Befunde zudem uneinheitlich und widersprüchlich waren. So beschrieben einige Autoren die Tendenz zu einer Zunahme des Hippocampusvolumens (Ali et al. 2000, Ali et al. 2001, Beyer et al. 2004, Kemmerer et al. 1994, Strakowski et al. 1999), während andere über Hinweise auf eine Volumenreduktion berichteten (Blumberg et al. 2003, Frazier et al. 2005, Noga et al. 2001, Swayze et al. 1992).

Um eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Befunde zu finden, ist es sinnvoll, die Methodik der verschiedenen Studien zu betrachten. Dabei lassen sich sowohl Unterschiede in der Auswahl der Probanden als auch bei der technischen Auswertung oder dem verwendeten Messprotokoll feststellen. Die Arbeiten von Dickstein et al. (2005), Chen et al. (2004) sowie

Frazier et al. (2005) umfassten pädiatrische Patienten, während die vorliegende Arbeit ausschließlich erwachsene Probanden einschloss. Ein direkter Vergleich zwischen den Untersuchungsergebnissen ist demzufolge nicht zulässig. Frazier et al. (2005) fanden ein signifikant vermindertes Hippocampusvolumen, das jedoch lediglich bei Mädchen mit bipolarer Störung zu finden war, während das Gesamtkollektiv der pädiatrischen Patienten normale Volumina aufwies. Noga et al. (2001) beschrieben eine signifikante Volumendifferenz der rechten Hippocampi monozygoter Zwillinge, die diskordant für eine bipolare Erkrankung waren. In dieser Studie wurden jedoch nur sechs Patienten eingeschlossen, so dass der Befund, aufgrund des geringen Stichprobenumfangs, kritisch betrachtet werden muss. Strakowski et al. (2002) berichteten über einen Trend zu reduzierten Hippocampusvolumina bei Patienten mit einer bipolaren Erstmanifestation, der sich jedoch als nicht signifikant erwies. Patienten mit multiplen Krankheitsepisoden zeigten in dieser Studie ebenfalls keine hippocampalen Veränderungen.

Neben einem abweichenden Patientenkollektiv sind Unterschiede in der Datenerhebung als eine weitere Ursache heterogener Ergebnisse denkbar. Die Mehrheit der Autoren, die das Hippocampusvolumen manisch-depressiver Patienten untersucht haben, verwendete ein manuelles Auswertungsverfahren, wie es auch in dieser Arbeit Anwendung fand. Bei einigen Studien kamen dagegen automatische (Dickstein et al. 2005) bzw. semi-automatisierte Verfahren zum Einsatz (Frazier et al. 2005). Eine Beeinflussung der Befunde durch verschiedene Verfahren ist denkbar.

Ähnlich den unterschiedlichen Verfahren könnte ferner eine Datenerhebung unter suboptimalen technischen Bedingungen zu der Ergebnisheterogenität beigetragen haben. So beschrieben Swayze et al. (1992) einen reduzierten rechten Hippocampus manisch-depressiver Patienten, ein Befund, der dem Ergebnis der vorliegenden Studie und der Literatur weitgehend widerspricht. Bei dem Vergleich dieses Befundes mit den Ergebnissen aktueller Studien muss berücksichtigt werden, dass Swayze et al., durch suboptimale technische Voraussetzungen bedingt (0,5 Tesla, Schichtdicke 10 mm), eine weniger präzise Datenerhebung durchführen konnten, als die Verfasser aktueller Studien. Weitere Arbeiten, die zu abweichenden Ergebnissen kamen, verwendeten ebenfalls eine gröbere Schichtdicke als es in der vorliegenden Untersuchungen der Fall war (Noga et al. 2001, Strakowski et al. 2002, Blumberg et al. 2003). Geht man nun davon aus, dass die beschriebenen Volumendifferenzen nahe an der Nachweisgrenze gängiger MRT-Technologie liegen, so sind

unterschiedliche technische Bedingungen eine mögliche Erklärung für die Ergebnisheterogenität.

Des Weiteren scheint der Medikamentenstatus eine entscheidende Rolle bei der Untersuchung hirnstruktureller Veränderungen einzunehmen. Da die meisten Studien ein, hinsichtlich des Medikamentenstatus, gemischtes Patientenkollektiv untersuchten, wäre eine Beeinflussung eindeutiger Ergebnisse durch diesen Faktor denkbar. Um die Rolle der Medikation näher zu beleuchten, wurde dieser Einflussfaktor in der vorliegenden Studie getestet (siehe unten).

Zudem wird diskutiert, ob sich heterogene Studienergebnisse eventuell auf eine fehlende Differenzierung verschiedener Subgruppen der bipolaren affektiven Erkrankungen zurückführen ließen. Dieser Überlegung liegt die Annahme zugrunde, dass möglicherweise nur bestimmte Untergruppen mit hirnstrukturellen Veränderungen der Hippocampusregion einhergehen könnten. So fanden Strasser et al. (2005) bei bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen den Trend zu einem reduzierten linken Hippocampus, während die Patienten ohne psychotische Symptome diese Veränderung nicht aufwiesen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Frage des Einflusses psychotischer Symptome sowie dem anderer Erkrankungsvariablen nachgegangen. Es konnte dabei kein signifikanter Einfluss des Merkmals „psychotische Symptome“ auf die Hippocampusvolumina festgestellt werden. Dieser Befund bestätigt die Beobachtung von Scherk et al. (2008 b), die im Rahmen einer voxel-basierten Untersuchung keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen psychotischer Symptome und Volumenveränderungen der grauen oder weißen Substanz feststellten. Da die Gruppe der Patienten mit einer psychotischen Form der bipolaren affektiven Störung in der vorliegenden Studie jedoch lediglich neun Patienten umfasste, sollte der Befund kritisch betrachtet und als ein vorläufiges Ergebnis gewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die oben aufgeführten Punkte möglicherweise mitverantwortlich für die Ergebnisheterogenität sein könnten. In jedem Fall wird die präzise Vergleichbarkeit von Studienergebnissen durch uneinheitliche Stichproben und Unterschiede in der Methodik erschwert. Ein einheitliches Vorgehen bei Datenerhebung und Auswertung sowie die Berücksichtigung verschiedener Patientensubgruppen wären daher für zukünftige Studien wünschenswert.

Aufgrund der uneinheitlichen Berichte in der Literatur fällt den Metaanalysen und Übersichtsartikeln zu hirnstrukturellen Veränderungen bei bipolaren affektiven Störungen ein besonderer Stellenwert zu. Scherk et al. (2004) fassten in einer Übersichtsarbeit die Ergebnisse verschiedener Studien zusammen, wobei eine Bewertung nach bestimmten Qualitätskriterien erfolgte. Es zeigte sich dabei, dass in allen Studien hochwertiger Qualität keine Veränderungen der Hippocampusregion nachgewiesen werden konnten. McDonald et al. (2004) schlossen in einer umfassenden Metaanalyse zum Thema bipolare affektive Störungen und hirnstrukturelle Veränderungen 26 Studien und insgesamt 404 Patienten ein. Trotz Heterogenität der Studienergebnisse kamen die Autoren zusammenfassend ebenfalls zu dem eindeutigen Ergebnis, dass bipolare affektive Störungen nicht mit Volumenveränderungen der Hippocampusformation einhergingen. Auch Kempton et al. (2008) konnten diese Schlussfolgerung im Rahmen einer aktuellen, 98 Studien umfassenden, Metaanalyse bestätigen.

Diese Ergebnisse erscheinen vor dem Hintergrund bemerkenswert, dass ein hippokampales Volumendefizit einen beständigen Befund sowohl bei Schizophrenie, als auch bei unipolaren Depressionen darstellt (Beyer und Krishnan 2002, Campbell und McQueen 2006, Videbech und Ravnkilde 2004, Wright et al. 2000). Diese Tatsache bestätigt die Vermutung, dass den Erkrankungen, trotz zum Teil überlappender Symptome (McDonald et al. 2006), verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen (McDonald et al. 2005).

4.2.2.2 Medikation

In einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigten Yucel et al. (2008) an manisch-depressiven Patienten eine signifikante Volumenzunahme des Hippocampus nach einer wenige Wochen dauernden Lithiumeinnahme. Ein Unterschied zwischen medikamentennaiven Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe konnte dagegen nicht festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse wiesen die Autoren bereits in einer früheren Studie nach einer längeren Lithiumtherapie (2 - 4 Jahre) nach (Yucel et al. 2007). Foland et al. (2008) berichteten ebenfalls von einer Lithium assoziierten Volumenzunahme des Hippocampus. Weitere Studien beschrieben eine signifikante Zunahme der gesamten grauen Substanz, die auf einen neuroprotektiven Effekt des Lithiums zurückzuführen sei. Eine Veränderung des Hippocampusvolumens wurde in diesen Studien jedoch nicht gesondert untersucht (Moore et al. 2000, Sassi et al. 2002).

Wie oben bereits erwähnt, zeigt sich ein reduziertes Hippocampusvolumen als beständiger Befund sowohl bei unipolaren Depressionen als auch bei Schizophrenie (Beyer und Krishnan 2002, Campbell und McQueen 2006, Videbech und Ravnkilde 2004, Wright et al. 2000). Da diese Erkrankungen und die bipolaren affektiven Störungen mit zum Teil ähnlichen Symptomen einhergehen (McDonald et al. 2006), vermuten einige Autoren auch bei manisch-depressiven Patienten das Vorliegen eines reduzierten Hippocampusvolumens (Yucel et al. 2008). Als weiteres Argument dieser Hypothese wird die Beobachtung einer häufigen Komorbidität von bipolaren Erkrankungen und Angststörungen aufgeführt, die ebenfalls mit einem verminderten Hippocampusvolumen einhergehen (Yucel et al. 2008). Eine mögliche Ursache dafür, dass die meisten Studien dennoch keine reduzierten Hippocampusvolumina bei manisch-depressiven Patienten nachweisen konnten, vermuten Yucel et al. (2008) in der Einnahme von Lithium. Da viele Studien ein Patientenkollektiv mit einem gemischten Medikamentenstatus untersucht haben (Altshuler et al. 2000, Beyer et al. 2004, Frazier et al. 2005, McDonald et al. 2006, Strakowski et al. 1999, Strakowski et al. 2002, Velakoulis et al. 2006), wäre die Verschleierung einer möglichen hippocampalen Volumenreduktion bei bipolarer Störung durch einen potentiell neuroprotektiven Effekt von Lithium denkbar.

Andere Autoren hingegen fanden keinen signifikanten Einfluss der Medikamenanamnese auf das Hippocampusvolumen bipolarer Patienten (Blumberg et al. 2003, Brambilla et al. 2003, Chen et al. 2004, Sax et al. 1999). Scherk et al. (2008 b) konnten im Rahmen einer voxel-basierten Studie mit bipolaren Patienten keine Lithium- oder Neuroleptika-assoziierten Veränderungen der grauen oder der weißen Substanz nachweisen.

Die heterogenen Ergebnisse zeigen, dass der Medikamentenstatus bei hirnmorphologischen Untersuchungen im Rahmen bipolarer affektiver Störungen berücksichtigt werden sollte. Es bleibt zum großen Teil unklar, welche Rolle die Medikation als, möglicherweise relevanter, Einflussfaktor auf hirnstrukturelle Veränderungen einnimmt. Daher wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss einer Lithiumtherapie mittels univariater Varianzanalyse getestet. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Lithiumeinnahme auf das Hippocampusvolumen nachgewiesen werden. Dieser Befund ist kongruent mit den Untersuchungsergebnissen von Blumberg et al. (2003), Chen et al. (2004), Brambilla et al. (2003), Sax et al. (1999) sowie Scherk et al. (2008 b), widerspricht jedoch den Studienergebnissen von Foland et al. (2008) und Yucel et al. (2007, 2008).

Der Einfluss des Lithiums sollte nach Möglichkeit durch den Vergleich der Hirnmorphologie einer mit Lithium behandelten Patientengruppe einerseits und der einer medikamentennaiven Gruppe andererseits untersucht werden. Dieses Vorgehen ist in der Praxis jedoch häufig schwer umzusetzen, da sich viele Patienten zu Studienbeginn bereits in therapeutischer Behandlung befinden.

In der vorliegenden Untersuchung waren alle Patienten medikamentös stabil eingestellt und befanden sich in euthymer Gemütsverfassung. Es muss daher kritisch angemerkt werden, dass die Gruppe ohne Lithiumeinnahme größtenteils mit anderen Stimmungsstabilisatoren therapiert wurde. Hierbei handelte es sich um die Medikamente Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin. Der Einfluss dieser Medikamente auf hirnstrukturelle Veränderungen wurde bisher nur wenig untersucht. Beyer et al. (2004) konnten bei älteren Patienten mit einer bipolaren Erkrankung ein vermehrtes linkes Hippocampusvolumen nachweisen. Dieser Befund sei möglicherweise mit einer Lithiumeinnahme assoziiert, während eine Therapie mit Valproat, den Autoren zufolge, keinen Einfluss auf das Volumen gehabt habe. Weiterhin untersuchten Yucel et al. (2008) den Einfluss von Lamotrigin und Valproat auf das Hippocampusvolumen. Im Vergleich zu medikamentennaiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden konnte kein Unterschied festgestellt werden. Da die Stichprobe jedoch lediglich sieben Patienten umfasste und bisher keine weiteren direkten Untersuchungen zu dieser Fragestellung bestünden, wiesen die Autoren darauf hin, den Befund unter Vorbehalt zu betrachten. Atmaca et al. (2007) konnten einen volumensteigernden Effekt von Valproat auf den Gyrus cinguli bipolarer Patienten nachweisen und postulieren einen neuroprotektiven Effekt, ähnlich dem des Lithiums.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte ebenfalls der Einflussfaktor „andere Stimmungsstabilisatoren“ untersucht werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Stimmungsstabilisatoren Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin so unterschiedlich unter den Patienten verteilt waren, dass keine sinnvolle Auswertung durchgeführt werden konnte. Abschließend lässt sich sagen, dass der Einfluss des Faktors „andere Stimmungsstabilisatoren“ auf die Hirnstruktur zurzeit noch unklar ist und daher in künftigen Studien weiter untersucht werden sollte. Eine Beeinflussung des Hippocampusvolumens durch „andere Stimmungsstabilisatoren“, und damit eine Auswirkung auf die Ergebnisse des Gruppenvergleichs „Lithiumeinnahme“ – „keine Lithiumeinnahme“, kann in der vorliegenden Studie nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Während sich in dieser Arbeit infolge einer Neuroleptikatherapie keine Veränderung des Hippocampusvolumens bipolarer Patienten zeigte, konnte eine Veränderung des Gesamtvolumens der grauen Substanz ermittelt werden. Es zeigte sich, dass die Einnahme von Neuroleptika mit einem signifikant verminderten Volumen assoziiert war, wobei dieser Befund insbesondere auf die konventionellen Neuroleptika zutraf. Zwar haben einige Studien einzelne Hirnstrukturen im Zusammenhang mit einer Neuroleptikabehandlung untersucht, das Gesamtvolumen der grauen Substanz hingegen wurde meist nicht ermittelt. Es ist daher schwierig, den Befund der vorliegenden Studie in den wissenschaftlichen Kontext einzuordnen. In einer voxel-basierten Studie (Scherk et al. 2008 b) konnte keine Korrelation zwischen der grauen oder weißen Substanz und einer Behandlung mit Antipsychotika festgestellt werden. Im Rahmen eines Übersichtsartikels stellten Scherk und Falkai (2004) hirnstrukturelle Veränderungen durch eine neuroleptische Therapie zusammen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sich eine Neuroleptikabehandlung in erster Linie auf den Nucleus caudatus auswirke, der eine Volumenzunahme unter konventionellen Neuroleptika zeigte.

Das Ergebnis einer Volumenminderung in der vorliegenden Arbeit sollte kritisch bewertet werden, da die Gruppe der Patienten unter konventioneller Neuroleptikatherapie lediglich 3 Patienten umfasste. Künftige Studien sollten dem Einfluss einer Neuroleptikaeinnahme auf die Hirnstruktur weiter nachgehen.

4.2.2.3 Neuropsychologische Tests

Mithilfe des VLMT ließ sich die verbale Gedächtnisleistung der Probanden erfassen. Im Vergleich zu den Kontrollprobanden ergab die vorliegende Untersuchung eine signifikant schlechtere Lernleistung der bipolaren Patienten. Die Feststellung von Defiziten im Sprachgedächtnis ist ein Befund, der häufig im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung beobachtet wurde (Ali et al. 2000, Clark et al. 2001, Gourovitch et al. 1999, Keri et al. 2001, Sax et al. 1999, Wolfe et al. 1987). Kessing (1998) berichtete von kognitiven Beeinträchtigungen bei einer bipolaren affektiven Erkrankung, die selbst in euthymen Phasen aufträten, wobei die Schwere der Defizite mit der Anzahl affektiver Episoden korreliert sei.

Im zweiten Teil des VLMT, der den Verlust des Gelernten beurteilt, sowie im WCST zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testleistungen der Patientengruppe und der Gruppe der parallelisierten Kontrollprobanden. Allerdings konnte ein Trend dahingehend

festgestellt werden, dass die manisch-depressiven Patienten mehr Versuche im WCST benötigten. Trotz fehlender statistischer Signifikanz deutet dieser Befund auf eine reduzierte kognitive Flexibilität der manisch-depressiven Patienten hin.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Hippocampusvolumen einerseits und der Testleistung der Probanden andererseits untersucht. Es konnte dabei weder bei den manisch-depressiven Patienten noch bei den gesunden Kontrollprobanden eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Eine Korrelation des Hippocampusvolumens mit neuropsychologischen Testleistungen wäre denkbar, da der Hippocampus in verschiedene Gedächtnisprozesse involviert ist (Burgess et al. 2002). In der Literatur lassen sich diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse finden. Während Ali et al. (2000) berichteten, dass eine Vergrößerung des rechten Hippocampus mit schwächeren neuropsychologischen Funktionen assoziiert sei, beschrieben Yucel et al. (2007) die Korrelation einer beidseitigen hippocampalen Volumenzunahme mit einer Verbesserung der verbalen Gedächtnisleistungen unter Lithiumtherapie.

4.2.2.4 Krankheitsverlauf

Um eine Beeinflussung hirmorphologischer Volumenveränderungen durch den Krankheitsverlauf zu untersuchen, wurden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene klinische Variablen getestet. Es konnte dabei weder für die Dauer der Erkrankung noch für das Alter bei Erstmanifestation, die Anzahl manischer bzw. depressiver Episoden oder die aktuelle Stimmung ein signifikanter Einfluss auf das Hippocampusvolumen nachgewiesen werden. Diese Befunde sind weitgehend kongruent mit den Ergebnissen, die sich in der Literatur finden lassen. So testeten verschiedene Autoren den Einfluss der Stimmungslage bei Datenerhebung (Beyer et al. 2004, Blumberg et al. 2003), den des Alters bei Erstmanifestation (Beyer et al. 2004) sowie den Einfluss der Anzahl manischer oder depressiver Episoden (Beyer et al. 2004, Scherk et al. 2008 b). Keine dieser klinischen Variablen stellte sich als signifikanter Einflussfaktor auf das Hippocampusvolumen heraus.

Ferner wurde der Einflussfaktor „Erkrankungsdauer“ von mehreren Autoren untersucht. Mehrheitlich konnte dabei ebenfalls kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden (Blumberg et al. 2003, McDonald et al. 2006, Scherk et al. 2008 b). Lediglich Ali et al. (2001) beobachteten ein gesteigertes Volumen des linken Temporallappens bei länger bestehender

Erkrankung. Diesen Effekt konnten die Autoren jedoch nicht gesondert für das Hippocampusvolumen nachweisen.

Die fehlende Korrelation zwischen Variablen des Krankheitsverlaufs und den Hippocampusvolumina, die sich sowohl in der Literatur als auch durch die Untersuchungen der vorliegenden Studie zeigte, spricht gegen eine relevante strukturelle Beteiligung des Hippocampus an der Pathophysiologie der bipolaren affektiven Störung.

4.2.3 Diagnosegruppe „Schizophrenie“

4.2.3.1 Hippocampusvolumina bei Schizophrenie

Ein reduziertes Hippocampusvolumen gehört zu den ausgeprägtesten und am häufigsten untersuchten hirnstrukturellen Veränderungen bei der Schizophrenie (Lawrie und Abukmeil 1998, Wright et al. 2000). Im Rahmen diverser MRT-Studien wurde über reduzierte Hippocampusvolumina berichtet, die sowohl bei chronisch erkrankten Patienten als auch bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung beobachtet werden konnten (Flaum et al. 1995, Gur et al. 2000, Harrison 2004, Nelson et al. 1998, Shenton et al. 2001, Steen et al. 2006, Vita et al. 2006, Wright et al. 2000). Einige Autoren sprechen der hippocampalen Volumenreduktion gar eine pathognomonische Bedeutung für die Erkrankung Schizophrenie zu (Altshuler et al. 2000, McDonald et al. 2006). Trotz der Übereinstimmung in Hinblick auf das Vorliegen eines Volumendefizits, findet man widersprüchliche Angaben zu dem Ausmaß der Volumenveränderung und dem Zeitpunkt des Auftretens. Einige Autoren berichten über beidseits reduzierte Hippocampusvolumina (Nelson et al. 1998, Wright et al. 2000), während andere lediglich eine einseitige Veränderung feststellen konnten.

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte eine Assoziation der Schizophrenie mit einer statistisch signifikanten Volumenreduktion des linken Hippocampus gezeigt werden. Für den rechten Hippocampus stellte sich dagegen lediglich ein numerisches Volumendefizit heraus, das sich jedoch nicht als signifikant erwies.

Die Auswertung der ermittelten Volumina erfolgte zum einen anhand des Vergleichs der Gesamtgruppen, zum anderen wurden parallelisierte Kontrollgruppen miteinander verglichen. Der Vergleich der Gesamtgruppe „Schizophrenie“ mit der Gesamtgruppe „Kontrollen“ ergab eine signifikante Volumenreduktion des linken Hippocampus schizophrener Patienten

(absolut: -4,5, $p = 0,037$; relativ: -9,9, $p = 0,029$). Die Gegenüberstellung der parallelisierten Kontrollgruppen zeigte einen Trend hinsichtlich eines reduzierten linken Hippocampus bei Schizophrenie (absolut: -9,9, $p = 0,082$; relativ: -9,5, $p = 0,081$). Obwohl der Vergleich der parallelisierten Gruppen also eine größere Differenz des linken absoluten Hippocampusvolumens als die Gegenüberstellung der Gesamtgruppen ergab, zeigte sich für den Diagnoseeffekt keine statistische Signifikanz mehr.

Für eine ausreichende Parallelisierung bezüglich der Parameter „Alter“, „Geschlecht“, „Händigkeit“ und „Bildungsdauer“ war eine Reduktion der Gruppen auf $n = 27$ erforderlich. Generell gilt, dass Testbefunde, die anhand größerer Fallzahlen erhoben werden, verlässlichere Ergebnisse als jene kleinerer Stichprobenumfänge liefern. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, neben dem Vergleich der parallelisierten Diagnosegruppen auch den der größeren Gesamtgruppen zu beachten. Da bei der Gegenüberstellung der Gesamtgruppen, durch die Verfahren der Kovarianzanalyse, eine Korrektur der Ergebnisse für die intervenierenden Variablen „Alter“, „Geschlecht“ und „Bildungsdauer“ erfolgte, ist es zulässig, auch diese Ergebnisse heranzuziehen.

Übereinstimmend mit den Befunden der vorliegenden Arbeit beobachteten sowohl Strasser et al. (2005) als auch Schulze et al. (2003) ein signifikantes Volumendefizit des linken Hippocampus schizophrener Patienten, während der rechte Hippocampus jeweils keine signifikante Volumenveränderung zeigte. Im Einklang mit diesen Ergebnissen beschrieb Harrison (2004) hippokampale Veränderungen auf zellulärer Ebene, die auf der linken Seite stärker ausgeprägt waren als rechts.

Andere Autoren berichteten hingegen über Volumendefizite, die vorrangig den rechten Hippocampus betrafen. So fanden McDonald et al. (2006) eine signifikante Volumenreduktion des rechten Hippocampus, während nur die Patienten mit einer familiären Form der Schizophrenie beidseitige Volumendefizite aufwiesen.

Eine mögliche Erklärung für diese widersprüchlichen Befunde könnte unter anderem in, bezüglich des Krankheitsstadiums, heterogenen Patientenkollektiven zu finden sein. So gibt es Hinweise darauf, dass sich ein Teil der hippokampalen Volumenveränderungen erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf manifestiert. Velakoulis et al. (2006) berichteten von bilateralen Volumendefiziten bei chronischer Schizophrenie, während Patienten mit nur einer

Krankheitsepisode lediglich einen reduzierten linken Hippocampus zeigten. Auch in vorhergehenden Studien (Velakoulis et al. 1999, Velakoulis et al. 2000) berichteten die Autoren von dem Auftreten einer Volumenreduktion des linken Hippocampus bei Erstmanifestation, während Defizite im rechten Hippocampus mit einer längeren Erkrankungsdauer bei chronischer Schizophrenie assoziiert seien. Im Rahmen einer Longitudinalstudie beobachteten Pantelis et al. (2003) hirnstrukturelle Volumenveränderungen des linken medialen Temporallappens bei Probanden mit einem hohen Risiko für eine schizophrene Erkrankung, die sich erst mit Eintritt in die Psychose manifestierten. Diese Befunde lassen sich mit der vorliegenden Untersuchung in Einklang bringen, die einen reduzierten linken Hippocampus bei Patienten mit einer schizophrenen Erstmanifestation zeigte.

Im Gegensatz zu den Befunden der vorliegenden Arbeit und denen von Velakoulis et al. (1999, 2000, 2006) konnten Laakso et al. (2001) keine hippokampalen Volumendifferenzen zwischen Patienten mit einer schizophrenen Erstmanifestation und gesunden Kontrollprobanden feststellen. Angemerkt sei jedoch, dass Laakso et al. zur Datenerhebung eine gröbere Schichtdicke (2 mm) verwendeten, als es in der vorliegenden Studie der Fall war. Geringe Volumendefizite konnten daher möglicherweise nicht erfasst werden.

Die oben aufgeführten Befunde legen die Notwendigkeit eines, in Hinblick auf das Stadium der Erkrankung, homogenen Patientenkollektivs nahe, um eindeutige Ergebnisse zu erhalten. Aus diesem Grund wurden in die vorliegende Studie ausschließlich Schizophreniepatienten aufgenommen, die sich in einem frühen Stadium der Erkrankung befanden. Es muss daher berücksichtigt werden, dass diese Arbeit lediglich eine Aussage zu Patienten mit einer Erstmanifestation, nicht aber zur chronischen Schizophrenie machen kann.

Die Metaanalysen von Steen et al. (2006) und Vita et al. (2006) fassen ausschließlich Arbeiten zusammen, die Patienten mit einer schizophrenen Erstmanifestation untersuchten, und somit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie direkt vergleichbar sind. Übereinstimmend berichteten die Autoren beider Arbeiten von beidseits reduzierten Hippocampi sowie von hirnstrukturellen Unterschieden zwischen einer frühen und einer chronischen Form der Schizophrenie. Die Volumendifferenzen zu gesunden Kontrollprobanden seien allerdings nahe an der Nachweisgrenze gängiger MRT-Technologie

(Steen et al. 2006), so dass Abweichungen in den Befunden verschiedener Studien nicht zuletzt durch unterschiedliche technische Voraussetzungen bedingt sein könnten.

4.2.3.2 Familiäre Form der Schizophrenie

Die Ätiologie der Veränderungen im Hippocampus schizophrener Patienten ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Der Einfluss einer medikamentösen Therapie (Cahn et al. 2002, Lieberman et al. 2001) wird ebenso wie die Anfälligkeit des Hippocampus gegenüber Umwelteinflüssen (McDonald et al. 2006) oder die Bedeutung genetischer Faktoren (Cardno et al. 1999) diskutiert. Um der Fragestellung nach einem genetischen Einfluss nachzugehen, ist es sinnvoll, Angaben zur Familienanamnese zu berücksichtigen.

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern das Vorkommen einer schizophrenen Erkrankung in der Familie mit einer hippocampalen Volumendiskrepanz einhergeht. Hintergrund dieser Fragestellung ist die Überlegung, ob es sich bei der familiären Form der Schizophrenie möglicherweise um eine Untergruppe der Erkrankung handelt, die sich durch andere hirnstrukturelle Veränderungen auszeichnet. Ein ausgeprägteres hippocampales Volumendefizit in dieser Subgruppe würde die Vermutung einer erblichen Genese nahe legen. Andere Einflussfaktoren auf das Hippocampusvolumen, wie etwa Umwelteinflüsse oder eine medikamentöse Therapie, ließen sich vor diesem Ergebnis als nachrangig einschätzen. Die vorliegende Untersuchung zeigte jedoch keinen signifikanten Effekt der familiären Häufung einer Schizophrenie auf die Hippocampusvolumina. Damit konnten die Schlussfolgerungen von Schulze et al. (2003) sowie Matsumoto et al. (2001) bestätigt werden, die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss dieses Faktors nachwiesen.

McDonald et al. (2006) lieferten hingegen Hinweise auf einen möglichen Einfluss der familiären Belastung. So konnten die Autoren bei schizophrenen Patienten aus mehrfach betroffenen Familien eine bilaterale Hippocampusreduktion feststellen, während Patienten mit einer nicht-familiären Form der Erkrankung lediglich ein signifikantes Volumendefizit des rechten Hippocampus zeigten.

Zur weiteren Untersuchung eines genetischen Einflusses auf das Hippocampusvolumen wurde eine Reihe von Studien durchgeführt, die neben schizophrenen Patienten auch deren nicht erkrankte Angehörige miteinbezogen. Diese Untersuchungen gingen der Frage nach, ob die Veränderungen bestimmter Hirnstrukturen eher als Voraussetzung oder als Folge der

Schizophrenie aufzufassen sind. Weder Schulze et al. (2003) noch McDonald et al. (2006) konnten bei den psychiatrisch gesunden Angehörigen hippocampale Volumendefizite feststellen. Dagegen wiesen Seidman et al. (2002) einen signifikant reduzierten linken Hippocampus speziell bei den Angehörigen aus mehrfach betroffenen Familien nach. Die Autoren formulierten daher die Hypothese, ein reduzierter linker Hippocampus stelle möglicherweise einen Indikator der Vulnerabilität für eine Schizophrenie dar. Gegen diese Hypothese spricht jedoch der Befund von Pantelis et al. (2003), die in einer Longitudinal-MRT-Studie das Auftreten hirnstruktureller Veränderungen bei Hochrisikopatienten erst zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation einer schizophrenen Psychose beobachteten, nicht aber davor. Auch Velakoulis et al. (2006) konnten Volumenveränderungen des medialen Temporallappens erst im Laufe der Erkrankung feststellen.

In einer Metaanalyse fassten Boos et al. (2007) die uneinheitlichen Angaben zu dieser Fragestellung zusammen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass auch bei nicht erkrankten Angehörigen verschiedene hirnstrukturelle Abweichungen zu finden seien und schätzten die erbliche Komponente der Schizophrenieerkrankung auf etwa 80%. Zwar betraf die deutlichste hirnstrukturelle Abweichung der Angehörigen den Hippocampus, da die Schizophreniepatienten jedoch noch ausgeprägtere Volumendefizite zeigten als ihre gesunden Verwandten, schlussfolgerten die Autoren, dass hippocampale Veränderungen nur teilweise der Manifestation einer Schizophrenie vorausgingen, während sie sich zum anderen Teil erst im Verlauf der Erkrankung einstellten. Es bleibt zurzeit jedoch weiterhin unklar, zu welchem Zeitpunkt des Erkrankungsverlaufs das hippocampale Volumendefizit auftritt und ob es als Marker für das erbliche Erkrankungsrisiko bei gesunden Angehörigen aufgefasst werden kann.

4.2.3.3 Neuropsychologische Tests

Die Hippocampi der beiden Hemisphären unterscheiden sich sowohl in anatomischer als auch in funktioneller Hinsicht. So nimmt der rechte Hippocampus eine entscheidende Rolle in der räumlichen Orientierung ein, während der Hippocampus der linken Hemisphäre einen wichtigen Bestandteil des verbalen Gedächtnisses darstellt (Harrison 2004, De Toledo-Morrell et al. 2000).

De Toledo-Morrell et al. (2000) fanden bei an Morbus Alzheimer erkrankten Patienten einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen dem linken Hippocampusvolumen und der

Leistung des verbalen Gedächtnisses. Eine ähnliche Beobachtung konnte in der vorliegenden Studie für die Patienten der Diagnosegruppe „Schizophrenie“ gemacht werden. In der neuropsychologischen Untersuchung erbrachten die Probanden der Diagnosegruppe „Schizophrenie“ eine schlechtere verbale Lernleistung als die Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis erwies sich als hochsignifikant und bestätigt die Beobachtung von Wobrock et al. (2008), die ebenfalls eine signifikant schlechtere Leistung der Schizophreniepatienten im VLMT feststellten.

Für die Diagnosegruppe „Schizophrenie“ konnte in der vorliegenden Studie neben einer schwächeren Lernleistung und einem Volumendefizit des linken Hippocampus ferner eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen den Variablen „Lernleistung“ und „linkes Hippocampusvolumen“ nachgewiesen werden. Dieser Befund unterstützt die Hypothese einer Beteiligung des linken Hippocampus an den Abläufen des verbalen Gedächtnisses.

Der Befund einer signifikanten Korrelation zeigte sich nur für die Gruppe der Schizophreniepatienten, nicht aber für die gesunden Kontrollprobanden und stimmt damit mit den Ergebnissen von De Toledo-Morrell et al. (2000) überein. Die Beobachtung eines Zusammenhangs zwischen verbaler Gedächtnisleistung und dem linken Hippocampusvolumen ausschließlich im Rahmen einer Schizophrenie kann als Hinweis auf eine Beteiligung der Hippocampusformation an der Pathogenese der Schizophrenie gedeutet werden. Allerdings konnten sowohl Gur et al. (2000) als auch Seidman et al. (2002) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Gedächtnisleistung und Hippocampusvolumen sowohl bei Schizophreniepatienten als auch bei gesunden Kontrollprobanden feststellen.

Ein Defizit im verbalen Gedächtnis schizophrener Patienten ist ein häufig beschriebenes neuropsychologisches Phänomen. Es lässt sich mit der Tatsache vereinbaren, dass das linke Hippocampusvolumen schizophrener Patienten in der Regel stärker betroffen ist, als das Volumen der Gegenseite (Boos et al. 2007, Geuze et al. 2005 b, Goldberg et al. 1994), was durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden konnte. Dieser Befund könnte somit als pathologisches Korrelat für die Schizophrenie-assoziierten Defizite im sprachlichen Gedächtnis interpretiert werden.

4.2.3.4 Krankheitsverlauf

Widersprüchliche Hypothesen bezüglich des Auftretens hippocampaler Volumendefizite im Verlauf einer Schizophrenie (Velakoulis et al. 2006, Seidman et al. 2002), lassen

Korrelationsuntersuchungen der Hippocampusvolumina mit dem Krankheitsverlauf als sinnvoll erscheinen. Obwohl Velakoulis et al. (2006) eine Diskrepanz zwischen den hippokampalen Volumina bei schizophrener Erstmanifestation einerseits und chronischer Erkrankung andererseits feststellten (siehe oben), konnten sie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Volumendefizite und der Dauer der Erkrankung nachweisen. Ähnliche Korrelationsuntersuchungen wurden auch für die vorliegende Arbeit durchgeführt. Es konnte dabei weder für die Psychosedauer noch für die Dauer des Prodromalstadiums ein signifikanter Einfluss auf die Hippocampusvolumina nachgewiesen werden. Diese Befunde stimmen mit der Metaanalyse von Nelson et al. (1998) sowie mit den Ergebnissen von McDonald et al. (2006) überein, die ebenfalls keine wesentliche Auswirkung der Erkrankungsdauer auf den Hippocampus beschrieben. Lediglich Matsumoto et al. (2001) berichteten von einer negativen Korrelation der Erkrankungsdauer mit dem Volumen des linken Hippocampus.

Ein fehlender Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Volumendefizits und der Symptombdauer spricht gegen die Theorie eines kontinuierlichen neurodegenerativen Prozesses als Folge der Erkrankung. Um dieser Frage weiter nachzugehen sind Untersuchungen auf zellulärer Ebene sowie Longitudinalstudien notwendig.

Die PANSS (Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala; Kay et al. 1987) dient der Beurteilung des Schweregrades einer schizophrenen Erkrankung. Unter anderem können durch dieses diagnostische Instrument die Merkmale der Positiv- und der Negativsymptomatik quantifiziert werden. Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich, dass ein geringeres rechtes Hippocampusvolumen mit einer stärkeren Ausprägung der Negativsymptomatik einherging. Des Weiteren korrelierte das absolute linke Hippocampusvolumen negativ mit dem Punktwert für die Positivsymptomatik. Dagegen schienen weder der globale Schweregrad der Schizophrenie noch das Vorliegen des Positivsymptoms „Halluzinationen“ in einem quantitativen Zusammenhang mit den hippokampalen Volumina zu stehen.

Diese Beobachtungen lassen sich mit den Angaben von Whalley et al. (2007) vereinbaren, die eine Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie durchführten. Dabei zeigte sich eine Beteiligung des medialen Temporallappens an der Genese des Positivsymptoms „Misstrauen / Verfolgungswahn“, während lediglich der laterale Temporalkortex eine Rolle in der Entstehung des Symptoms „Halluzinationen“ zu spielen schien. Eine andere Studie wies

eine signifikante Korrelation zwischen dem Punktwert für die Negativsymptomatik der PANSS und den bilateralen Hippocampusvolumina nach (Matsumoto et al. 2001). Dieser Befund stimmt teilweise mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein.

Zusammenfassend lassen sich in der Literatur nur wenige Studien finden, die den Zusammenhang zwischen den Hippocampusvolumina und der Beurteilung schizophrener Symptome anhand der PANSS untersucht haben. Die Frage nach einer möglichen Assoziation zwischen hippokampalen Veränderungen und bestimmten Symptomen schizophrener Erkrankungen kann zu dem Verständnis der Erkrankung beitragen und sollte daher in künftigen Studien weiter untersucht werden.

4.3 Stellenwert der eigenen Befunde, Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte kein Hinweis dafür gefunden werden, dass die Hippocampusstruktur maßgeblich an der Pathogenese der bipolaren affektiven Störungen beteiligt wäre oder sich eine mögliche pathogenetische Beteiligung durch strukturelle Veränderungen offenbart. Lediglich ein Defizit im verbalen Gedächtnis manisch-depressiver Patienten lässt an eine funktionelle hippokampale Beteiligung denken. Zu dieser Hypothese passen die Befunde von Scherk et al. (2008 a), die im Rahmen einer magnetresonanztomographischen Untersuchung Hinweise für eine neuronale Dysfunktion des linken Hippocampus euthymer Bipolar-I-Patienten fanden. Allerdings korrelierten die neuropsychologischen Testergebnisse der vorliegenden Studie zwar teilweise mit dem Gesamtvolumen der grauen Substanz, nicht aber mit den Hippocampusvolumina.

Gegen die Beteiligung des Hippocampus an dem Pathomechanismus der bipolaren affektiven Störung sprach ferner die fehlende Korrelation der hippokampalen Volumina mit Variablen des Krankheitsverlaufs, wie etwa der Anzahl manischer oder depressiver Episoden.

Die Befunde dieser Studie konnten die Hypothese bestätigen, der Hippocampus sei an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt. Obwohl die Schizophrenie und die bipolaren affektiven Störungen zum Teil eine ähnliche klinische Symptomatik aufweisen, scheint eine Reduktion des Hippocampusvolumens, gemäß den Ergebnissen dieser Studie, pathognomonisch für die Schizophrenieerkrankung zu sein. Dieser Hypothese sollte in nachfolgenden Studien weiter nachgegangen werden.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden signifikant negative Korrelationen zwischen den Hippocampusvolumina und den Punktwerten auf der PANSS festgestellt. Da es bisher erst wenige Studien gibt, die Untersuchungen zum Hippocampus und dem diagnostischen Instrument der PANSS beinhalten, sind diese Befunde interessant und können einen Hinweis auf die Zusammenhänge zwischen bestimmten hirnstrukturellen Veränderungen und den verschiedenen Symptomen der Schizophrenie geben. Diese Zusammenhänge könnten zum Verständnis der Erkrankung beitragen und sollten in künftigen Studien weiter untersucht werden.

Ferner korrelierte der Befund des reduzierten linken Hippocampusvolumens mit den Testergebnissen im VLMT und entsprach damit der Beobachtung einer verminderten deklarativen Gedächtnisleistung, die von vielen Autoren und im Rahmen dieser Studie für die Schizophrenie beschrieben wurde. Diese Ergebnisse sollten Anlass dafür geben, den Stellenwert des Hippocampus in den Pathomechanismen der Schizophrenie in nachfolgenden Studien näher zu untersuchen.

Die fehlende Korrelation der Hippocampusvolumina mit der Dauer der Erkrankung spricht gegen die Theorie eines Volumendefizits als neurodegenerative Krankheitsfolge. Vielmehr ist das Vorliegen einer Volumenminderung als Voraussetzung für die Manifestation einer Schizophrenie oder aber als Ausdruck einer Vulnerabilität für die Erkrankung denkbar. Um dieser Frage weiter nachzugehen sind nachfolgende Longitudinalstudien notwendig.

Mehrere Übersichtsarbeiten betonen die Notwendigkeit, verschiedene Einflussfaktoren in die Untersuchung hippokampaler Veränderungen miteinzubeziehen (Campbell und MacQueen 2006, Konarski et al. 2008, Videbeck und Ravnkilde 2004). Dieses erscheint insbesondere aufgrund der nur geringen hippokampalen Volumendefizite, die im Rahmen verschiedener Erkrankungen erwartet werden können, sinnvoll. Besonders in Hinblick auf bipolare Erkrankungen lassen sich uneinheitliche Ergebnisse finden, die möglicherweise auf ein inhomogenes Patientenkollektiv zurückzuführen sind. Es besteht jedoch Uneinigkeit darüber, welche Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Hippocampusvolumina haben, so dass in der Vergangenheit verschiedene Autoren unterschiedliche Faktoren berücksichtigt haben. Der Frage nach der Relevanz dieser Parameter wurde in der vorliegenden Arbeit nachgegangen. Es wurde eine Vielzahl möglicher Einflussfaktoren im Zusammenhang mit einer Schizophrenie beziehungsweise einer bipolaren affektiven Störung untersucht. Die

vorliegende Arbeit kann zu der Entscheidung beitragen, welche Einflussfaktoren in künftigen Studien und bei der Zusammenstellung eines weitgehend homogenen Patientenkollektivs berücksichtigt werden müssen.

Die Befunde bezüglich der verschiedenen Einflussfaktoren widersprechen teilweise den Angaben in der Literatur. So konnte für viele Parameter kein signifikanter Einfluss auf die hippocampalen Volumina nachgewiesen werden. Zwar schloss die vorliegende Studie ein vergleichbar umfangreiches Probandenkollektiv ein, aufgrund der Anzahl der getesteten Faktoren waren die einzelnen Untergruppen jedoch zum Teil relativ klein. Um einen relevanten Einfluss einzelner Faktoren definitiv auszuschließen, wären weitere Untersuchungen mit größeren Subgruppen erforderlich. Zudem sollte dafür der Vergleich zweier parallelisierter Gruppen, die sich ausschließlich in Hinsicht auf den betreffenden Einflussfaktor unterscheiden, angestrebt werden. Einzelnen Faktoren, wie etwa „Einnahme von Lithium“, fällt bei der Untersuchung hirnelementeller Veränderungen eine große Bedeutung zu. Aufgrund der häufigen Anwendung in der Therapie bipolarer Erkrankungen ist die Frage eines möglichen Einflusses dieses Medikaments sehr relevant. Da sich zu dieser Fragestellung in der Literatur jedoch heterogene Ergebnisse finden lassen, wären Vergleiche mit medikamentennaiven Patienten sowie Longitudinalstudien sinnvoll. Zusammenfassend sollten die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich einzelner Einflussfaktoren als erste Hinweise gewertet werden, denen ausführlichere Untersuchungen folgen sollten.

Im Rahmen dieser Studie konnte ein Messprotokoll entwickelt werden, das eine hohe Retest-Reliabilität aufweist und in nachfolgenden Studien verwendet werden kann.

Bei den Volumendefiziten des Hippocampus, die möglicherweise im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten, handelt es sich um subtile Volumendifferenzen, die an der Nachweisgrenze der heute verfügbaren MRT-Technologie liegen (Steen et al. 2006). Sehr geringe strukturelle Veränderungen konnten daher möglicherweise in der vorliegenden Studie nicht erfasst werden. Unter Umständen wäre infolgedessen eine Wiederholung einzelner Untersuchungen mittels qualitativ verbesserter MRT-Technologie sinnvoll.

5 Zusammenfassung

Zu den häufigsten Erkrankungen des psychiatrischen Formenkreises gehören die affektiven und die schizophrenen Psychosen. Trotz intensiver Forschungsbemühungen bleiben die pathophysiologischen Grundlagen dieser Erkrankungen jedoch bis heute zu großen Teilen unverstanden. Seit der Entwicklung moderner bildgebender Verfahren rückt die Untersuchung hirnstruktureller Veränderungen zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Durch die Assoziation hirnstruktureller Abweichungen mit bestimmten Krankheitsbildern erhofft man sich neue Erkenntnisse hinsichtlich der pathogenetischen Grundlagen.

Aufgrund der Symptomatik und der kognitiven Defizite, mit denen die bipolaren affektiven Störungen und die Schizophrenie einhergehen, wird eine funktionelle Beteiligung der Hippocampusformation an den Pathomechanismen dieser Erkrankungen angenommen. Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob eine bipolare affektive Erkrankung beziehungsweise die Erstmanifestation einer Schizophrenie mit strukturellen Veränderungen des Hippocampus einhergehen. In Hinblick auf hippokampale Volumenveränderungen lassen sich in der Literatur inhomogene Angaben finden. Da uneinheitliche Ergebnisse unter anderem durch heterogene Probandenkollektive bedingt sein können, wurden in der vorliegenden Studie, neben der jeweiligen Diagnose, weitere Variablen als mögliche Einflussfaktoren auf die Hippocampusvolumina untersucht.

Anhand von hochauflösenden MRT-Scans wurden die Hippocampusvolumina und das Gesamtvolumen der grauen Substanz von 38 Patienten mit einer Bipolar-I-Störung, 41 Patienten mit der Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose und 53 gesunden Kontrollprobanden, parallelisiert nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsdauer, untersucht und miteinander verglichen. Die Auswertung der Bilder erfolgte mithilfe des Computerprogramms MRICro durch manuelle Markierung der Hippocampusformation. Um eine exakte Erfassung der Hippocampusvolumina zu ermöglichen, wurde für die vorliegende Arbeit ein neues Messprotokoll entwickelt, welches sich durch eine hohe Intra- und Interraterreliabilität auszeichnete. Anschließend erfolgte im Rahmen der statistischen Analysen die Überprüfung der ermittelten Volumina auf mögliche Einflussfaktoren.

Entsprechend den zuvor formulierten Hypothesen konnte für die Patienten mit einer Bipolar-I-Störung keine signifikante Volumenabweichung des Hippocampus nachgewiesen werden,

während sich für die Patientengruppe mit einer schizophrenen Erstmanifestation ein signifikantes Volumendefizit des linken Hippocampus zeigte. Alter und Bildung erwiesen sich als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtvolumen der grauen Substanz sowie teilweise auf das rechte Hippocampusvolumen, während für die Variablen „Geschlecht“ und „Händigkeit“ kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden konnte.

Bezüglich der Diagnosegruppe „bipolare Störung“ zeigte sich die Assoziation einer Neuroleptikatherapie mit einem verminderten Gesamtvolumen der grauen Substanz, wohingegen sich kein Effekt der Neuroleptika auf die Hippocampusvolumina abzeichnete. Bei der neuropsychologischen Testung der manisch-depressiven Patienten wurden signifikant schwächere Lernleistungen sowie eine Korrelation der grauen Substanz mit dem Anteil perseverativer Antworten im WCST beobachtet. Folgende Einflussfaktoren zeigten hingegen keinen Effekt auf die untersuchten Volumina: „Lithium“, „psychotische Symptome“, „Erkrankungsdauer“, „Alter bei Erstmanifestation“, „Anzahl manischer bzw. depressiver Episoden“, „Einschätzung anhand der MADRS bzw. der YMRS“.

Die Schizophreniepatienten zeigten, im Vergleich zu der Gruppe der Kontrollprobanden, eine signifikant schwächere Lernleistung sowie eine reduzierte kognitive Flexibilität in der neuropsychologischen Testung. Ferner konnte für diese Patientengruppe ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem linken Hippocampusvolumen und der Lernleistung nachgewiesen werden. Das linke absolute Hippocampusvolumen korrelierte zudem negativ mit den Positivsymptomen der PANSS, während der rechte Hippocampus eine negative Korrelation mit den Negativsymptomen aufwies. Das Gesamtvolumen der grauen Substanz und die Hippocampusvolumina schizophrener Patienten blieben, gemäß den vorliegenden Untersuchungsergebnissen, von folgenden Variablen unbeeinflusst: „familiäre Belastung“, „Beurteilung gemäß CGI, GAF bzw. Mini-Mental-Status-Test“, „Neuroleptikaeinnahme“, „Dauer von Psychose und Prodromalstadium“ sowie „Halluzinationen (P3, PANSS)“.

Durch die hirnstrukturellen Untersuchungen der vorliegenden Studie konnte somit keine Beteiligung des Hippocampus an den Pathomechanismen der bipolaren affektiven Störungen nachgewiesen werden, obwohl die Defizite im verbalen Gedächtnis dieser Patientengruppe an eine funktionelle Beeinträchtigung der Hippocampusformation denken lassen. Hingegen konnte die Hypothese bestätigt werden, der Hippocampus sei an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt. Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen ferner die Notwendigkeit

homogener Probandenkollektive für die Durchführung hirmorphologischer Untersuchungen, da die Hirnstruktur nicht nur durch die Diagnose einer Erkrankung sondern auch durch weitere Faktoren beeinflusst wird.

Die vorliegende Arbeit kann zu der Entscheidung beitragen, welche Einflussfaktoren in künftigen Studien und bei der Zusammenstellung eines weitgehend homogenen Patientenkollektivs berücksichtigt werden müssen. Zwar konnte für viele der getesteten Faktoren kein signifikanter Einfluss auf die Hippocampusvolumina festgestellt werden, es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass einzelne Untergruppen relativ klein waren. Zum Teil sollten die Ergebnisse daher als erste Hinweise gewertet und durch nachfolgende Studien verifiziert werden.

6 Literaturverzeichnis

Ali SO, Denicoff KD, Altshuler LL, Hauser P, Li X, Conrad AJ, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Post RM (2000): A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 13, 20-8.

Ali SO, Denicoff KD, Altshuler LL, Hauser P, Li X, Conrad AJ, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Post RM (2001): Relationship between prior course of illness and neuroanatomic structures in bipolar disorder: a preliminary study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14, 227-32.

Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J (1998): Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 55, 663-4.

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, 147-62.

Atmaca M, Ozdemir H, Cetinkaya S, Parmaksiz S, Belli H, Poyraz AK, Tezcan E, Ogur E (2007): Cingulate gyrus volumetry in drug free bipolar patients and patients treated with valproate or valproate and quetiapine. *J Psychiatr Res* 41, 821-7.

Baumann B, Normann C, Bielau H (2003): Neurobiologische Grundlagen bipolarer affektiver Erkrankungen. *Nervenarzt* 74, 607-625.

Beyer JL, Krishnan KR (2002): Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord* 4, 89-104.

Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne ME, Moo-Young M, Cassidy F, Macfall J, Krishnan KR (2004): Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 12, 613-20.

Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS (2003): Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1201-8.

Boos HB, Aleman A, Cahn W, Pol HH, Kahn RS (2007): Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 64, 297-304.

Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2003): MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 37, 287-95.

Brieger P (2007): Bipolare affektive Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 75, 673-686.

Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J (2002): The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35, 625-41.

- Cahn W, Hulshoff Pol HE, Bongers M, Schnack HG, Mandl RC, Van Haren NE, Durston S, Koning H, Van Der Linden JA, Kahn RS (2002): Brain morphology in antipsychotic-naive schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br J Psychiatry Suppl* 43, 66-72.
- Campbell S, MacQueen G (2006): An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19, 25-33.
- Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC (1999): Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 56, 162-8.
- Chen BK, Sassi R, Axelson D, Hatch JP, Sanches M, Nicoletti M, Brambilla P, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B (2004): Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56, 399-405.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM (2001): A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 158, 1605-11.
- De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, Kersh A, Keshavan MS (2000): Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry* 157, 737-44.
- De Toledo-Morrell L, Dickerson B, Sullivan MP, Spanovic C, Wilson R, Bennett DA (2000): Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial memory performance in patients with Alzheimer's disease. *Hippocampus* 10, 136-42.
- Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E (2005): Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry* 62, 734-41.
- 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.
- Falkai P, Maier W (2006): Fortschritte in der neurobiologischen Erforschung der Schizophrenie. Perspektiven für neue Therapieansätze. *Nervenarzt* 77, 65-74.
- Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW, 2nd, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC (1995): Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 29, 261-76.
- Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, Lee AD, Leow AD, Townsend J, Narr KL, Asuncion DM, Toga AW, Thompson PM (2008): Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. *Neuroreport* 19, 221-4.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-98.

- Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, Herbert MR, Bent EK, Koneru VK, Dieterich ME (2005): Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162, 1256-65.
- Frazier JA, Hodge SM, Breeze JL, Giuliano AJ, Terry JE, Moore CM, Kennedy DN, Lopez-Larson MP, Caviness VS, Seidman LJ (2008): Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Bull* 34, 37-46.
- Geuze E, Vermetten E, Bremner JD (2005 a): MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. *Mol Psychiatry* 10, 147-59.
- Geuze E, Vermetten E, Bremner JD (2005 b): MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 10, 160-84.
- Gleixner C, Müller M, Wirth S: *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*, 6. Auflage. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach 2007.
- Goldberg TE, Torrey EF, Berman KF, Weinberger DR (1994): Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res* 55, 51-61.
- Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE (1999): Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 45, 639-46.
- Grant DA, Berg EA (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38, 404-11.
- 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, 769-75.
- Harrison PJ (2004): The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 174, 151-62.
- Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, Denicoff KD, Conrad A, Li X, Post RM (2000): MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord* 60, 25-32.
- Helmstaedter C, Durwen HF (1990): The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 141, 21-30.
- Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, Kislner T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE (1998): Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 155, 1384-91.
- Honeycutt NA, Smith PD, Aylward E, Li Q, Chan M, Barta PE, Pearlson GD (1998): Mesial temporal lobe measurements on magnetic resonance imaging scans. *Psychiatry Res* 83, 85-94.

- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L (1976): Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976, 2, 924-6.
- Kates WR, Abrams MT, Kaufmann WE, Breiter SN, Reiss AL (1997): Reliability and validity of MRI measurement of the amygdala and hippocampus in children with fragile X syndrome. *Psychiatry Res* 75, 31-48.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261-76.
- Kemmerer M, Nasrallah H, Sharma S, Olson S, Martin R, Lynn M (1994): Increased hippocampal volume in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 35, 626.
- Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM (2008): Meta-analysis, Database, and Meta-regression of 98 Structural Imaging Studies in Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65, 1017-1032.
- Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z (2001): Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med* 31, 915-22.
- Kessing LV (1998): Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 28, 1027-38.
- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA (2008): Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 10, 1-37.
- Kranz H (1968): In Memoriam Kurt Schneider. *Arch Psychiatr Nervenkr* 211, 1-6.
- Laakso MP, Tiihonen J, Syvalahti E, Vilkmann H, Laakso A, Alakare B, Rakkolainen V, Salokangas RK, Koivisto E, Hietala J (2001): A morphometric MRI study of the hippocampus in first-episode, neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophr Res* 50, 3-7.
- Lawrie SM, Abukmeil SS (1998): Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 172, 110-20.
- Lieberman J, 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, 487-99.
- Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Pipe R, Murray R, Frangou S (2001): Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49, 824-31.
- McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, Murray RM, Kennedy N (2004): Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56, 411-7.

- McDonald C, Bullmore E, Sham P, Chitnis X, Suckling J, MacCabe J, Walshe M, Murray RM (2005): Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: computational morphometry study. *Br J Psychiatry* 186, 369-77.
- McDonald C, Marshall N, Sham PC, Bullmore ET, Schulze K, Chapple B, Bramon E, Filbey F, Quraishi S, Walshe M (2006): Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 163, 478-87.
- McHugh TL, Saykin AJ, Wishart HA, Flashman LA, Cleavinger HB, Rabin LA, Mamourian AC, Shen L (2007): Hippocampal volume and shape analysis in an older adult population. *Clin Neuropsychol* 21, 130-45.
- Möller H-J, Laux G, Deister A: *Duale Reihe - Psychiatrie und Psychotherapie*, 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005.
- Montgomery SA, Åsberg M (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134, 382-9.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK (2000): Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 356, 1241-2.
- National Institute of Mental Health (1985): CGI (Clinical Global Impression) Scale. *Psychopharmacol Bull* 21, 839-843.
- 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, 433-40.
- Noga JT, Vldar K, Torrey EF (2001): A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 106, 25-34.
- 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, 752-8.
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B (2003): Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361, 281-8.
- Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, Federman EB, Chase GA, Petty RG, Tien AY (1997): Ziskind-Somerfeld Research Award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 41, 1-14.
- Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, Lupien S, Evans AC (2000): Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 10, 433-42.
- Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, Evans AC (2001): Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci* 21, 194-200.

Rangel-Guerra RA, Perez-Payan H, Minkoff L, Todd LE (1983): Nuclear magnetic resonance in bipolar affective disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 4, 229-231.

Rorden, C: MRicro. <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>. o.J., zuletzt geprüft am 29.01.2009.

Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2002): Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 329, 243-5.

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Hogreve, Göttingen 1996.

Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DelBello MP, Keck PE, Jr., Hawkins JM (1999): Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry* 156, 139-41.

Scherk H, Falkai P (2004): Veränderungen der Hirnstruktur durch neuroleptische Medikation. *Nervenarzt* 75, 1112-7.

Scherk H, Reith W, Falkai P (2004): Hirnstrukturelle Veränderungen bei bipolaren affektiven Störungen. *Nervenarzt* 75, 861-72.

Scherk H, Backens M, Schneider-Axmann T, Kemmer C, Usher J, Reith W, Falkai P, Gruber O (2008 a): Neurochemical pathology in hippocampus in euthymic patients with bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 17, 283-288.

Scherk H, Kemmer C, Usher J, Reith W, Falkai P, Gruber O (2008 b): No change to grey and white matter volumes in bipolar I disorder patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258, 345-349.

Schulze K, McDonald C, Frangou S, Sham P, Grech A, Toulopoulou T, Walshe M, Sharma T, Sigmundsson T, Taylor M (2003): Hippocampal volume in familial and nonfamilial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 53, 562-70.

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, 839-49.

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

Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, Largen J, Vroulis G, Shvartsburd A, Gordon J, Schoolar JC (1984): Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res* 12, 137-47.

Soares JC, Mann JJ (1997): The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 41, 86-106.

- 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, 510-8.
- Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER (1999): Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56, 254-60.
- Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM (2002): Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159, 1841-7.
- Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER, Honeycutt NA, Schretlen DJ, Pulver AE, Hopkins RO, Depaulo JR, Potash JB, Schweizer B (2005): Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry* 57, 633-9.
- Streiner DL (1995): Learning how to differ: agreement and reliability statistics in psychiatry. *Can J Psychiatry* 40, 60-6.
- Swayze VW, 2nd, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC (1992): Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 31, 221-40.
- Trepel M: Neuroanatomie. Struktur und Funktion, 3. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München 2006.
- Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V (1999): Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 56, 133-41.
- Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C (2000): Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry* 34, 113-26.
- Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Smith D, Brewer W, Proffitt T, Desmond P (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, 139-49.
- Videbech P, Ravnkilde B (2004): Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 161, 1957-66.
- 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, 75-88.
- Walker J, Curtis V, Murray RM (2002): Schizophrenia and bipolar disorder: similarities in pathogenic mechanisms but differences in neurodevelopment. *Int Clin Psychopharmacol* 17, 11-9.

Whalley HC, Gountouna VE, Hall J, McIntosh A, Whyte MC, Simonotto E, Job DE, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM (2007): Correlations between fMRI activation and individual psychotic symptoms in un-medicated subjects at high genetic risk of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 7, 61.

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T: Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. Hogrefe, Göttingen 1997.

Wobrock T, Ecker UK, Scherk H, Schneider-Axmann T, Falkai P, Gruber O (2008): Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 1-10.

Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky D (1987): Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord* 13, 83-92.

World Health Organisation: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision. WHO, Genf 1992.

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, 16-25.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978): A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133, 429-35.

Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT, MacQueen GM (2007): Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 195, 357-67.

Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, Macdonald K, Alda M, Young LT, MacQueen GM (2008): Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology* 33, 361-7.