

**Hippocampusvolumetrie und Testung der
kognitiven Leistung bei Patienten eines
schizophrenen Prodromalstadiums**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Jasmin Lafrai
aus Bonn

2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Dr. R. Hurlemann
2. Gutachter: Prof. Dr. B. Weber

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.03.2014

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. W. Maier

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	8
1.1	Schizophrenie	8
1.1.1	Historische Entwicklung des Schizophrenie-Begriffes	8
1.1.2	Aktuelle diagnostische Kriterien schizophrener Erkrankungen	9
1.1.3	Epidemiologie	10
1.1.4	Ätiopathogenese	10
1.1.4.1	Genetische Prädisposition	10
1.1.4.2	Neurobiochemische Faktoren	11
1.1.4.3	Umweltbedingte Risikofaktoren	11
1.1.4.4	Psychosoziale Faktoren	12
1.1.4.5	Vulnerabilitäts-Stress-Modell	12
1.1.5	Prodromalphase	12
1.1.6	Morphologische Veränderungen bei Schizophrenie	14
1.1.6.1	Pneumencephalographie	14
1.1.6.2	Computertomographie und Magnetresonanztomographie	14
1.1.6.2.1	Gesamthirnvolumen	15
1.1.6.2.2	Ventrikelvolumen	15
1.1.6.2.3	Temporallappen	15
1.1.6.2.4	Frontallappen	17
1.1.6.2.5	Basalganglien	17
1.1.6.2.6	Thalamus	17
1.1.6.2.7	Cerebellum	17
1.1.6.3	Post-mortem Studien	17
1.2	Hippocampus	18
1.3	Ziel der Studie	19
2.	Methoden	21
2.1	Versuchspersonen	21
2.1.1	Prodromal-Patienten	21
2.1.1.1	Early Prodromal State (EPS)	21
2.1.1.2	Late Prodromal State (LPS)	22

2.1.2	Gesunde Probanden	22
2.2	Untersuchungsinstrumente	23
2.2.1	Das ‚Early Recognition Instrument based on the Instrument for the retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia‘ - ERIRAOS	23
2.2.2	Psychopathologische Tests	23
2.2.2.1	Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	23
2.2.2.2	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	25
2.2.2.3	Global Assessment of functioning (GAF)	26
2.2.3	Neuropsychologische Tests	26
2.2.3.1	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	26
2.2.3.2	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWTB)	27
2.3	Kraniale Magnetresonanztomographie (MRT)	28
2.3.1	Segmentierungsprotokoll	28
2.3.1.1	Intrarater-/ Interrater-Reliabilität	29
2.3.2	Statistische Auswertung	29
2.3.2.1	ANOVA (Analysis of Variance)	29
2.3.2.2	Zweistichproben-t-Test	29
2.3.2.3	Bonferroni	29
2.3.2.4	Cohen`s d	29
2.3.2.5	Pearson-Produkt	30
3.	Ergebnisse	31
3.1	Demographische Daten	31
3.2	Gruppenvergleich	32
3.2.1	Volumetrische Ergebnisse	32
3.2.1.1	Gesamthirnvolumen	32
3.2.1.2	Hippocampusvolumen	33
3.2.2	Neuropsychologische Testergebnisse RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test)	34
3.2.3	Psychopathologische Ergebnisse	36
3.2.3.1	PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)	36
3.2.3.2	MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)	36
3.2.3.3	GAF (Global Assessment of functioning)	37
3.2.4	Konversionsrate	37

3.3	Korrelation zwischen Hirnvolumen und kognitiven Defiziten	38
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	39
4.	Diskussion	40
4.1	Methoden	40
4.1.1	Probanden	40
4.1.2	MRT	40
4.1.3	Volumetrie	40
4.1.4	Reliabilität	40
4.2	Hippocampusvolumen	41
4.3	Neuropsychologische Testergebnisse	42
4.4	Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und kognitiver Leistung	43
5.	Zusammenfassung	45
5.1	Einleitung	45
5.2	Methoden	45
5.3	Ergebnisse	46
5.4	Diskussion	47
6.	Literaturverzeichnis	48
7.	Danksagung	70
8.	Lebenslauf	71

1. Einleitung

Der Hippocampus spielt eine entscheidende Rolle für das deklarative episodische Gedächtnis (Scoville und Millner, 1957; Squire et al., 2004). Bei schizophreniekranken Patienten, die in neuropsychologischen Messungen des deklarativen episodischen Gedächtnisses einen niedrigen Score erzielen, zeigt sich im MRT eine Verminderung des Hippocampusvolumen (Kuroki et al., 2006; Nestor et al., 2007).

Während Kraepelin (1919) und Bleuler (1911) von einer erhaltenen Gedächtnisleistung bei Schizophrenie sprechen, wird derzeit ein fehlerhaftes deklaratives episodisches Gedächtnis zu den Grundsymptomen gezählt (Aleman et al., 1999; Boyer et al., 2007) und sein Wert als Prädiktor für den weiteren Verlauf und Ausgang der Erkrankung hervorgehoben (Green, 1996; Niendam et al., 2006).

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Historische Entwicklung des Schizophrenie-Begriffes

Der schweizer Psychiater Eugen Bleuler führte den Terminus „Schizophrenie“ 1911 für verschiedene psychische Störungen (Bleuler, 1911) wie Katatonie, Hebephrenie und Dementia paranoides (Roelcke, 2004) ein. Diese psychischen Störungen wurden von Emil Kraepelin bereits 1889 in seiner Vorlesung in Heidelberg "Zur Diagnose und Prognose der Dementia praecox" beschrieben (Kraepelin, 1919).

Bleuler ersetzte die Bezeichnung "Dementia praecox" durch "Schizophrenie" (griechisch: gespaltenes Bewusstsein), weil er als kennzeichnendes Merkmal dieser Erkrankung eine Spaltung der psychischen Funktion (Bewusstsein, Denken, Wollen, Fühlen) ansah. Dabei grenzte er von den vier Grundsymptomen der Schizophrenie (Assoziationslockerung, Affektstörungen, Autismus und Ambivalenz) die sog. akzessorischen Symptome ab (Sinnesstörungen, Wahnideen, katatone Symptome, Störungen von Sprache und Schrift).

Kurt Schneider entwickelte den Begriff der Schizophrenie in enger Anlehnung an Kraepelin fort. Er definierte Symptome ersten Ranges (Gedankenlautwerden, -entzug, -ausbreitung und -eingebung, dialogische, imperative und kommentierende Stimmen sowie leibliche Beeinflussungserlebnisse, Willensbeeinflussung und Wahnwahrnehmung) und Symptome zweiten Ranges (optische, olfaktorische, gustatorische und sonstige akustische Halluzinationen, Wahneinfälle, einfache Eigenbeziehungen, Ratlosigkeit, depressive und maniforme Verstimmung sowie eine subjektiv erlebte Gefühls-

verarmung) (Schneider, 2007).

1.1.2 Aktuelle diagnostische Kriterien schizophrener Erkrankungen

Die Diagnosestellung von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis erfolgt heute anhand der Kriterien der ICD-10 (International Classification of Diseases in der 10. Fassung) (Dilling und Schulte-Markwort, 2011) oder der DSM-IV (Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders in der 4. Revision) (Saß et al., 2003). In beiden Klassifikationssysteme werden sowohl die Konzepte Kraepelins als auch die von Bleuler und Schneider berücksichtigt.

Die Symptome der Schizophrenie kann man in Positiv- und Negativsymptome unterteilen. Als Positivsymptomatik bezeichnet man eine produktive psychotische Symptomatik wie Wahn, Halluzinationen, katatone Störungen, Ich-Störungen und formale Denkstörungen (Möller et al., 2011). Zu der Negativsymptomatik werden Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen gezählt (Möller et al., 2011).

Für die Diagnosestellung einer Schizophrenie müssen nach ICD-10 mindestens eines der folgenden Symptome (Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Wahnwahrnehmung, Gefühl des Gemachten, kommentierende oder dialogische Stimmen, bizarrer Wahn) oder mindestens 2 der folgenden Symptome (anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, Neologismen, Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, katatone Symptome (Haltungstereotypien, wächserne Biegsamkeit, Mutismus, Stupor, Negativismus), negative Symptome (Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung, sozialer Rückzug, verminderte soziale Leistungsfähigkeit), eindeutige und durchgängige Veränderung des Verhaltens (Ziellosigkeit, Trägheit, Selbstverlorenheit, sozialer Rückzug)) zutreffen. Diese Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger deutlich vorhanden gewesen sein (Resch, 2003).

Als Subtypen unterscheidet die ICD-10 den ‚hebephrenen Typ‘, die ‚katatone Schizophrenie‘, die ‚paranoide Schizophrenie‘, das ‚schizophrene Residuum‘, die ‚Schizophrenia simplex‘ und die ‚postschizophrene Depression‘.

Nach DSM-IV müssen für die Diagnosestellung einer Schizophrenie mindestens eines der folgenden Symptome (bizarrer Wahn, kommentierende oder dialogische Stimmen)

oder mindestens 2 der folgenden Symptome (Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, negative Symptome (flacher Affekt, Alogie, Willensschwäche)) zutreffen. Es müssen Leistungseinbußen in mindestens einem der folgenden Funktionsbereiche (Arbeit, soziale Beziehungen, Selbstfürsorge) auftreten. Die Symptome müssen mindestens sechs Monate vorhanden sein (Resch, 2003).

Nach DSM-IV werden folgende 5 Subtypen unterschieden: Paranoider Typus, desorganisierter Typus, katatoner Typus, undifferenzierter Typus sowie residualer Typus.

1.1.3 Epidemiologie

Weltweit tritt die Schizophrenie mit einer Prävalenz von circa 0,2 bis 2 % auf (American Psychiatric Association, 1994). Die jährliche Inzidenz liegt bei 1:10.000. Die Lebenszeitprävalenz beträgt 0,5 bis 1 % (Klosterkötter, 2008). Männer und Frauen erkranken gleich häufig; dabei findet man geschlechtsspezifische Unterschiede zu Beginn der Erkrankung. Das Durchschnittsalter, an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt bei Männern zwischen 20 und 24 Jahren. Bei Frauen tritt die Schizophrenie etwa 4 Jahre später auf, ein weiterer Gipfel tritt zwischen 45-49 Jahren auf bedingt durch den postmenopausalen Östrogenmangel (Häfner et al. 1991, 1998).

1.1.4 Ätiopathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Die Schizophrenie wird als multifaktorielle Erkrankung betrachtet. Dabei spielen sowohl eine genetische Veranlagung als auch neurobiochemische Faktoren, Hirnentwicklungsstörungen, Umweltfaktoren und psychosoziale Einflüsse eine Rolle (Möller et al., 2011; Olbrich et al., 2003; Schröder und Weisbrod, 2006).

1.1.4.1 Genetische Prädisposition

In der Normalbevölkerung beträgt das Risiko an Schizophrenie zu erkranken 1 %. Ist ein Elternteil an Schizophrenie erkrankt, erhöht sich das Risiko auf 10 %; sind beide Elternteile erkrankt, liegt das Risiko bei 50 % (Gottesmann 1991). Bei Geschwistern schizophrener Patienten beträgt das Risiko 6-12 %, bei Enkelkindern circa 3 % (Gleixner et al. 2004). Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen liegt bei 30-80 % (Cannon et al. 1998). Adoptionsstudien zeigen, dass bei adoptierten Kindern mit schi-

zophrenen leiblichen Eltern ein höheres Risiko besteht zu erkranken als bei Kindern gesunder leiblicher Eltern, die bei schizophrenen Adoptiveltern aufwachsen (Kendler et al., 1994).

In den letzten Jahren wurden einige Gene identifiziert, die für die Ätiologie der Schizophrenie eine Rolle spielen. Verdächtig sind die Gene Dysbindin, Neuregulin-1 sowie der Genort G-72 mit dem kodierenden Gen für DAOA (D-Aminosäure-Oxidase-Aktivator) (Bakker et al., 2004; Harrison und Weinberger 2005; Shirts et al., 2004).

Diese Gene kodieren für Proteine, die sowohl für die neuronale Proliferation und Migration als auch die Funktion der Synapse verantwortlich sind (Klosterkötter, 2008).

1.1.4.2 Neurobiochemische Faktoren

Die Dopaminhypothese geht zurück auf van Rossum (1966). Er nahm als Ursache der Schizophrenie eine Überaktivität dopaminerger Bereiche des menschlichen Gehirnes an. Die Entdeckung von Snyder (1976), dass Dopaminantagonisten die Symptome von Schizophreniekranken verbesserten, untermauerte die Hypothese. Davis et al. (1991) erweiterten die ursprüngliche Dopaminhypothese, da sie trotz Behandlung keine Besserung der negativen Symptomatik bei schizophrenen Patienten sahen. Sie nahmen an, dass Schizophrenien durch abnormal niedrige Dopaminaktivitäten im präfrontalen Kortex bedingt sind, die zu negativer Symptomatik führen. Dies führe zu einer erhöhten Dopaminaktivität im mesolimbischen System, die die Positivsymptomik erkläre.

Neben dem dopaminergen System werden auch Störungen im glutamatergen System bei der Pathogenese der Schizophrenie diskutiert (Timofeeva und Levin, 2011). Beide Systeme interagieren miteinander und führen zu gegenseitigen Störungen der Zellaktivität (Laruelle et al., 2003; Toda und Abi-Dargham, 2007).

1.1.4.3 Umweltbedingte Risikofaktoren

Ein erhöhtes Risiko an Schizophrenie zu erkranken besteht bei prä- und perinatalen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Brown, 2006; Dalman et al., 1999; Dalman et al., 2001; Jones und Cannon, 1998; McNeil et al., 2000). Weitere Risikofaktoren sind Drogenkonsum (Arseneault et al., 2004; Casadio et al., 2011; Johns, 2001; Semple et al., 2005), Autoimmunerkrankungen und Infektionen (Benros et al., 2012; Kirch, 1993), das Aufwachsen in Großstädten (Mortensen et al., 1999) sowie ein niedriger noch normgerechter Intelligenzquotient (Klosterkötter, 2008).

1.1.4.4 Psychosoziale Faktoren

Zu den psychosozialen Faktoren werden belastende Lebenssituationen wie beispielsweise Todesfälle im familiären Umfeld, Verlust des Arbeitsplatzes, Beziehungskrisen gezählt. Sie können zum Ausbruch einer akuten Psychose führen (Das et al., 1997).

1.1.4.5 Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Nuechterlein, 1987; Zubin und Spring, 1977) stellt einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Faktoren dar.

Die Vulnerabilität setzt sich zusammen aus den angeborenen und erworbenen Komponenten. Demnach ist die Vulnerabilität für eine schizophrene Psychose für jeden Menschen unterschiedlich stark ausgeprägt (Nuechterlein et al., 1992).

Zum Ausbruch der Erkrankung kommt es, wenn Stressfaktoren (wie beispielsweise körperlichen Erkrankungen, kritischen Lebensereignissen usw.) auf diese Vulnerabilität treffen und die Anforderungen vom Patienten nur unzureichend bewältigt werden können (McGorry et al., 1995).

1.1.5 Prodromalphase

Mit dem Terminus ‚Prodrom‘ (griech. ‚prodromos‘: Vorläufer) werden in der Medizin erste, früh auftretende Beschwerden bezeichnet, die dem akuten, voll entwickeltem Krankheitsbild vorausgehen. Die Prodromalphase einer Erkrankung kann somit erst retrospektiv nach Ausbruch der endgültigen Krankheitssymptomatik diagnostiziert werden. Bezogen auf die Schizophrenie bezeichnet die Prodromalphase den Zeitraum vom Auftreten erster präpsychotischer Auffälligkeiten bis zur Erstmanifestation positiver psychotischer Symptome (Yung und McGorry, 1996). Durchschnittlich dauert die Prodromalphase etwa 3 Jahre (McGlashan, 1996).

Häfner et al. (1998) untersuchten retrospektiv in ihrer ABC-Studie (AgeBeginningCourse) den Frühverlauf schizophrener Erkrankungen. Hierbei sah man, dass bei circa 73 % der schizophrenen Patienten eine Prodromalphase von etwa fünf Jahren der ersten psychotischen Episode voranging.

Während der Prodromalphase traten bei den Patienten unspezifische Symptome wie Konzentrationsstörungen, Antriebslosigkeit, depressive Stimmung, Schlafstörungen, Angstgefühle, Misstrauen und Reizbarkeit (Yung et al., 1996) oder positive oder negative Symptome auf, wobei die Mehrzahl der Patienten (73 %) unspezifische oder nega-

tive Symptomatik zeigte und lediglich 7 % ausschließlich an positiver Symptomatik litt (Haefner und an der Heiden, 1999).

Vor allem die späte Phase eines Prodromalstadiums wurde von der Melbournen Arbeitsgruppe um McGorry aber auch von weiteren verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht (McGorry et al., 1995; Yung et al., 1996, 1998, 2003). Hierbei wurden Kriterien eines ultra-high-risk definiert, die für Patienten mit einem im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhten Risiko, eine Psychose zu entwickeln, zutreffen (Phillips et al., 2000).

Die Kriterien eines ultra-high-risks sind erfüllt, wenn zum einen mindestens eines der folgenden attenuierten psychotischen Symptome (APS) (Beziehungsideen, eigenartige Vorstellungen oder magisches Denken, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, eigenartige Denk- und Sprechweise, paranoide Ideen) mehrfach über mindestens eine Woche auftritt. Als weiteres Kriterium muss mindestens eines der folgenden kurzfristigen psychotischen Symptome (brief limited intermittent psychotic symptoms –BLIPS) (Halluzinationen, Wahn, formale Denkstörungen) mit einem Auftreten von weniger als sieben Tagen und nicht häufiger als zweimal pro Woche in einem Monat sowie spontaner Remission vorhanden sein. Weitere Kriterien sind einer der folgenden Risikofaktoren (familiäre Belastung mit einer schizophrenen Spektrumstörung, schizotype Persönlichkeitsstörung beim Patienten) sowie Einbußen der psychosozialen Funktion (Juckel et al., 2003; Phillips et al., 2000; Yung et al., 1998, 2004, 2005).

Neben den ultra-high-risk-Kriterien wird zwischen einem psychosefernen und psychosenahen Prodrom (Ruhrmann et al., 2003) unterschieden. Zu den Kriterien eines psychosenahen Prodroms zählen – ebenso wie zu denen eines ultra-high-risks- attenuierte und transiente Symptome.

Kriterien für ein psychosefernes Prodrom gehen zurück auf die Ergebnisse der Cologne-Early-Recognition-Studie von Klosterkötter et. al (2001).

Klosterkötter et al. arbeiteten mehrere Basissymptome heraus, die eine hohe prädiktive Stärke für die Übergangswahrscheinlichkeit in eine psychotische Erkrankung haben (Schultze-Lutter et al., 2004). Dabei beträgt bei zehn dieser Basissymptome die Spezifität mindestens 0,85, die positive prädiktive Stärke mindestens 0,70 und die falsch positive Vorhersagerate beträgt weniger als 7,5 %.

Von einem psychosefernem Prodrom spricht man bei Auftreten mindestens einem der folgenden Basissymptome (Gedankeninterferenzen, -drängen, -jagen, -blockierung, zwangähnliches Perseverieren, Störung der rezeptiven Sprache, Störung der Diskrimination von Vorstellung und Wahrnehmungen, Eigenbeziehungstendenz, Derealisation, optische Wahrnehmungsstörungen, akustische Wahrnehmungsstörungen) mehrmals wöchentlich innerhalb der letzten drei Monate oder bei der Kombination aus Einbruch des Leistungs- und Funktionsniveaus bei vorbestehendem Risiko, das heisst eine Reduktion des Global Assessment of Functioning-Scores um mindestens 30 Punkte über mindestens einen Monat, und mindestens einem der folgenden Risikofaktoren (Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis bei Blutsverwandten 1. Grades oder Geburtskomplikationen beim Betroffenen) (Bechdolf et al. 2004).

Ein psychosenahes Prodrom liegt dann vor, wenn eines der folgenden attenuierten psychotischen Symptome (Beziehungsideen, eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, eigenartige Denk- und Sprechweise, paranoide Ideen) mehrfach über einen Zeitraum von mindestens einer Woche auftritt oder wenn mindestens eines der folgenden transienten psychotischen Symptome (Halluzinationen, Wahn, formale Denkstörungen) weniger als 7 Tage und nicht häufiger als 2 mal pro Woche in einem Monat mit spontaner Remission auftritt (Bechdolf et al., 2004).

1.1.6 Morphologische Veränderungen bei Schizophrenie

1.1.6.1 Pneumencephalographie

Pneumencephalographische Untersuchungen sind radiologische Verfahren, bei denen Luft in das Liquorsystem des Gehirns injiziert wird. Durch den Kontrasteffekt zwischen Luft und Hirngewebe kann das Ventrikelsystem konventionell röntgenologisch dargestellt werden (Bingel, 1921).

Huber (1961) stellte mittels Pneumencephalographie eine Ventrikelasymmetrie bei schizophrenen Patienten fest.

1.1.6.2 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Mithilfe bildgebender Verfahren wie beispielsweise der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie können hirnstrukturelle Veränderungen bei schizophre-

nen Patienten dargestellt werden. In vielen volumetrischen Studien werden cerebrale Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten beschrieben (Nelson et al., 1998; Shenton et al., 2001; Wright et al., 2000).

1.1.6.2.1 Gesamthirnvolumen

Hinsichtlich des Gesamthirnvolumens gibt es unterschiedliche Studienergebnisse.

Einige Autoren beschreiben eine Abnahme des Gesamthirnvolumens bei schizophrenen Patienten (Andreasen et al., 1994; Harrison, 1999; Wright et al., 2000).

Shenton et al. (2001) beschreiben in einer Meta-Analyse, dass bei circa 80% der von ihnen untersuchten Studien kein signifikanter Unterschied des Gesamthirnvolumens festgestellt werden konnte.

1.1.6.2.2 Ventrikelvolumen

In vielen Studien wird eine Erweiterung der Seitenventrikel bei schizophrenen Patienten gefunden (Johnstone et al., 1976; McCarley et al., 1999; Niemann et al., 2000; Shenton et al., 2001). Verschiedene Autoren beschreiben auch eine Erweiterung des dritten Ventrikels (McCarley et al., 1999; Shenton et al., 2001). Eine Vergrößerung des vierten Ventrikels konnte in der Mehrzahl der Studien nicht festgestellt werden (Shenton et al., 2001).

1.1.6.2.3 Temporallappen

Strukturelle hirmorphologische Auffälligkeiten bei Schizophrenie sind am besten untersucht für den Temporallappen. Vor allem im Hippocampus, im Gyrus parahippocampalis, in der Amygdala und im Gyrus temporalis superior findet man Volumenminderungen (Wright et al., 2000). Vor allem auf die volumetrischen Untersuchungsergebnisse im Bereich des Hippocampus wird besonders eingegangen, da dieser Gegenstand der Arbeit ist. Volumenminderungen des Hippocampus bei Schizophrenie werden in vielen Studien beschrieben (Metaanalyse von Lawrie und Abukmeil, 1998; Nelson et al., 1998; Wright et al., 2000).

Geuze et al. (2005) werteten die Ergebnisse der letzten 20 Jahre von MRI-Untersuchungen des Hippocampus aus, dabei gibt es gegensätzliche Ergebnisse:

- Einige Autoren beschreiben keine Volumenminderung des Hippocampus bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Bryant et al.,

1999; Csernansky et al., 2002; Deicken et al., 1999; Kelsoe et al., 1988; Laakso et al., 2001; Zipursky et al., 1994).

- In vielen Studien werden bilaterale Volumenminderungen des Hippocampus bei Schizophrenie beschrieben (Bogerts et al., 1993; Buchanan et al., 1993; Falkai et al., 2002; Gur et al., 2000; Kwon et al., 2003; Nelson et al., 1998; Sachdev et al., 2000; Sumich et al., 2002). Die Volumenminderung korreliert dabei mit der Schwere der Symptomatik (Bogerts et al., 1993; Flaum et al., 1995).
- Volumenminderungen werden sowohl im posterioren Anteil des Hippocampus (Becker et al., 1996; Narr et al., 2001; Velakoulis et al., 2001) als auch im anterioren Anteil (Anderson et al., 2002; Narr et al., 2004; Pegues et al., 2003) beschrieben.
- In einigen Studien werden nur linksseitige Volumenminderungen des Hippocampus beschrieben (Hulshoff et al., 2001; Kubicki et al., 2002; Shenton et al., 1992; Velakoulis et al., 1999).
- Bogerts et al. (1993) ermittelten bei chronisch kranken Patienten eine beidseitige Volumenminderung des Hippocampus von 15 bis 20 %, wohingegen sie bei neu erkrankten Patienten lediglich eine unilaterale Volumenminderung des linken Hippocampus von ca. 20 % beschreiben.
- Auch bereits bei Risikopatienten werden Volumenminderungen des Hippocampus gemessen (Keshavan et al., 2002; Lawrie et al., 1999; Phillips et al., 2002).
- Bezüglich einer progredienten Volumenreduktion des Hippocampus gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Einige Longitudinalstudien beschreiben keine fortschreitende Volumenminderung (Meta-Analyse von Nelson et al., 1998). DeLisi et al. (1997) zeigten in ihrer Longitudinalstudie eine progrediente Volumenminderung, die auch von Jacobsen et al. (1998) in ihrer Studie an schizophrenen Kindern beschrieben wird.

1.1.6.2.4 Frontallappen

Bezüglich des Frontallappens gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. Einige Autoren beschreiben eine Volumenminderung bei schizophrenen Patienten (Giuliani et al., 2005). In der Meta-Analyse von Shenton et al. (2001) wird in 60 % der von ihnen untersuchten Studien eine Verminderung des Frontallappens bei schizophrenen Patienten beschrieben, in 40 % der Studien wird kein Unterschied im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden.

1.1.6.2.5 Basalganglien

Von 25 Studien beschreibt die Mehrzahl (ca. 70 %) Volumenveränderungen der Basalganglien bei schizophrenen Patienten (Shenton et al., 2001). Dabei werden überwiegend Volumenzunahmen gefunden; nur einzelne Studien zeigen Volumenminderungen der Basalganglien bei schizophrenen Patienten (DeLisi et al., 1991; Rossi et al., 1994). In 32 % der Studien war kein Volumenunterschied im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festzustellen.

1.1.6.2.6 Thalamus

In der Meta-Analyse von Shenton et al. (2001) werden in 40 % der untersuchten Studien Volumenminderungen des Thalamus bei schizophrenen Patienten beschrieben, in 60 % werden keine Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gefunden.

1.1.6.2.7 Cerebellum

Während einige Autoren eine Volumenminderung des Kleinhirns beschreiben (Flaum et al., 1995; Rossi et al., 1994), konnten Shenton et al. (2001) mit ihrer Meta-Analyse keine signifikante Volumenminderung feststellen. Bezüglich des Vermis gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Während Levitt et al. (1999) eine Volumenzunahme des Vermis bei schizophrenen Patienten beschreiben, haben Joyal et al. (2004) eine Volumenminderung des Vermis festgestellt.

1.1.6.3 Post-mortem Studien

In post-mortem Studien werden erweiterte Seitenventrikel, Vergrößerungen der Basalganglien sowie Volumenreduktion im Temporallappen beschrieben. Die Volumenminderungen betreffen vor allem den Hippocampus, den Gyrus parahippocampalis sowie den Entorhinalkortex (Brown et al., 1986; Heckers et al., 1991).

Diese Befunde werden allerdings in anderen Untersuchungen nicht immer bestätigen (Heckers et al., 1990).

1.2 Hippocampus

Der Hippocampus liegt im Temporallappen an der medialen Wand des Seitenventrikels; er ist circa 4,5 cm lang und 1 bis 2 cm breit. Der Hippocampus setzt sich aus dem Ammonshorn und dem Gyrus dentatus zusammen, die miteinander verschmolzen sind. Der Hippocampus wird von dem Alveus bedeckt; dies sind myelinisierte Nervenfasern. Die Nervenfasern sammeln sich in den Fimbriae hippocampi und setzen sich nach dorsal in den Fornix fort. Den Hippocampus kann man in drei Abschnitte einteilen: das Caput hippocampi liegt anterior, der Corpus hippocampi grenzt an das Caput an und geht nach posterior in die Cauda hippocampi über. Von dem Caput hippocampi gehen die Digitationes (fingerartige Fortsätze) ab (Duvernoy, 2005).

Afferenzen erhält der Hippocampus vor allem von der Regio entorhinalis aus dem Neocortex, dem Corpus amygdaloideum und dem Riechhirn. Ausserdem erhält er Afferenzen aus dem Thalamus, dem Gyrus cinguli, dem Septum und verschiedenen Hirnstammkernen.

Efferente Fasern verlaufen hauptsächlich über den Fornix weiter an das Septum, Amygdala, Hypothalamus und Corpora mamillaria. Außerdem sind auch die Hippocampi beider Seiten über Kommissurenbahnen miteinander verbunden (Schneider et al., 2007; Trepel, 2012).

1.3 Ziel der Studie

In unterschiedlichen wissenschaftlichen Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zur Schizophrenie wurden wiederholt strukturelle neuroanatomische Veränderungen bei Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt waren, nachgewiesen. Vor allem das limbische System, aber auch andere Hirnstrukturen sind hiervon betroffen (Steen et al., 2006; Vita et al., 2006).

Auch bei Patienten, die sich in einem Prodromalstadium befinden, konnten in MRT-Studien kleinere Hippocampusvolumina nachgewiesen werden (Borgwardt et al., 2007; Pantelis et al., 2003).

Ebenso werden bei Prodromal-Patienten insbesondere verbale Lern- und Gedächtnisstörungen beobachtet (Brewer et al., 2005; Eastvold et al., 2007; Keefe et al., 2006).

Diese Studie untersucht folgende Fragestellungen:

1. Können bei EPS-Patienten Volumenminderungen des Hippocampus in magnetresonanztomographischen Untersuchungen festgestellt werden?
2. Können bei LPS-Patienten Volumenminderungen des Hippocampus in magnetresonanztomographischen Untersuchungen festgestellt werden?
3. Finden sich funktionelle Beeinträchtigungen wie eine fortschreitende Verschlechterung des verbalen Lernens und Gedächtnisses bei EPS-Patienten?
4. Finden sich funktionelle Beeinträchtigungen wie eine fortschreitende Verschlechterung des verbalen Lernens und Gedächtnisses bei LPS-Patienten?
5. Können aus den Ergebnissen der Hippocampusvolumetrie und den Ergebnissen der psychopathologischen und neuropsychologischen Tests Zusammenhänge zwischen hippocampaler Volumenminderung und kognitiver Leistung gezogen abgeleitet werden?

Es wurden kraniale MRT-Aufnahmen bei 36 bislang nicht behandelten Patienten eines EPS- oder LPS-Stadiums durchgeführt; das Hippocampusvolumen wurde manuell ausgemessen.

Ausserdem wurden sowohl psychopathologische als auch neuropsychologische Tests mit den Patienten durchgeführt.

Die Kontrollgruppe umfasste 30 Probanden. Auch bei ihnen wurden kraniale MRT-Aufnahmen mit anschließender Hippocampusvermessung sowie neuropsychologische Tests durchgeführt.

Die Ergebnisse der drei Gruppen (EPS, LPS, Kontrollgruppe) wurden miteinander verglichen.

2. Methoden

2.1 Versuchspersonen

Im Rahmen der Studie rekrutierten wir 3 Personengruppen: eine ultra high risk-Patientengruppe eines late prodromal state, eine ultra high risk-Patientengruppe eines early prodromal state und eine Kontrollgruppe. Insgesamt wurden 66 Probanden zwischen 18 und 45 Jahren durch lokale Anzeigen in die Studie eingeschlossen.

Dabei galten für alle Probanden folgende Ausschlusskriterien:

- schwere somatische Erkrankung
- schwere neurologische Erkrankungen
- Alkoholabhängigkeit
- vorherige Einnahme von Psychopharmaka.

Vor Beginn der Studie gaben die Teilnehmer ihre schriftliche Einwilligungserklärung ab. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultäten der Universität Bonn und Köln genehmigt.

2.1.1 Prodromal-Patienten

Die Probanden wurden in den Psychiatrischen Kliniken der Universität Bonn und Köln untersucht. Prodromalsymptome wurden anhand der 'Early Recognition Instrument based on the Instrument for the retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (ERiraos)' (Häfner et al., 2004) erfasst, so dass 36 der 66 Probanden in die Gruppe der ultra high risk-Patienten eingeteilt werden konnten.

Entsprechend der bereits in der Einleitung erwähnten Kriterien des Early Prodromal State (EPS) und des Late Prodromal State (LPS) wurden diese 36 Patienten weiter unterteilt.

2.1.1.1 Early Prodromal State (EPS):

20 der 36 ultra high risk-Patienten (56 %) befanden sich in einem Early Prodromal State. Hiervon waren 12 männlich und 8 weiblich. Die Patienten waren zwischen 21 und 45 Jahren alt, wobei das Durchschnittsalter $27,3 \pm 5,1$ Jahre betrug.

Während des Untersuchungszeitraumes von 18 ± 3 Monaten entwickelten 3 der EPS-Patienten (15 %) eine manifeste schizophrene Psychose.

2.1.1.2 Late Prodromal State (LPS):

16 der 36 ultra high risk-Patienten befanden sich in einem Late Prodromal State. Hier-von waren 8 männlich und 8 weiblich. Die Patienten waren zwischen 19 und 41 Jahren, wobei das Durchschnittsalter $26,8 \pm 6,2$ Jahre betrug.

Während des Untersuchungszeitraumes von 18 ± 3 Monaten entwickelten 5 der LPS-Patienten (31 %) eine manifeste schizophrene Psychose.

2.1.2 Gesunde Probanden

30 der 66 Probanden waren gesunde Probanden und gehörten somit der Kontrollgrup-pe zu. Die Probanden der Kontrollgruppe waren zwischen 18 und 40 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $28,2 \pm 6,4$ Jahren. Hiervon waren 7 weibliche und 23 männliche Personen. Kriterien einer schizophrenen Psychose nach DSM-IV wurden sowohl bei den Probanden selber als auch bei den Verwandten ersten und zweiten Grades ausge-schlossen.

2.2 Untersuchungsinstrumente

2.2.1 Das 'Early Recognition Instrument based on the Instrument for the retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia' - ERlraos

Das ERlraos dient zur Früherkennung und -intervention von Schizophrenien und anderen psychischen Erkrankungen (Häfner et al., 1992). Es besteht aus einer 17-Item-Checkliste als Screening-Instrument und einer Symptomliste mit 110 Items zur weiteren Risikoabklärung (Maurer et al., 2006).

Die Checkliste besteht aus 17 Symptomen (sozialer Rückzug, Schüchternheit/ Befangenheit, depressive Stimmung, Störung der Körperfunktion, Gefühl der Verarmung, Arbeitsverhalten, (Selbst-) Vernachlässigung, Anspannung/ Nervosität/ Unruhe, Reizbarkeit, Gedankendrängen/ Gedankenrasen, Misstrauen, Eigenbeziehungstendenz, Derealisation, Wahrnehmungsveränderungen, Gedankeninterferenz, Verfolgungsideen, Halluzinationen). Der Patient muss Aussagen darüber treffen, ob die Symptome vorhanden sind oder nicht.

Die Symptomliste umfasst 110 Items, dabei werden sowohl aktuelle Beschwerden als auch Symptome innerhalb der letzten 12 Monate beurteilt. Die Symptomliste kann in 12 Bereiche eingeteilt werden (einleitende Fragen, Veränderungen der Grundstimmung, des Interesses und des Antriebs, Schlaf- und Appetitstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, Verhaltensauffälligkeiten, Angst- und Zwangssymptomatik, Denkstörungen, Ich-Störungen und Wahn, Körper (-wahrnehmungs-) störungen, Wahrnehmungsstörungen, Motorische Störungen und Beobachtungssitems. Die Symptome werden zum aktuellen Zeitpunkt und retrospektiv über die letzten 12 Monate beurteilt.

2.2.2 Psychopathologische Tests

Der psychopathologische Befund der Probanden wurde anhand folgender Skalen erhoben:

2.2.2.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS):

Die PANSS ist ein halbstrukturiertes Interview, die den Schweregrad von 30 psychopathologische Symptomen erfasst (Kay et al., 1987). Diese Symptome werden von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt vorhanden) bewertet und können drei Ska-

len zugeordnet werden: der Positivskala, der Negativskala und der psychopathologische Globalskala.

Symptome der Positivskala:

- Wahnideen
- Formale Denkstörung
- Halluzinationen
- Erregung
- Größenwahn
- Feindseligkeit
- Misstrauen/Verfolgungswahn

Symptome der Negativskala:

- Affektverflachung
- emotionale Isolation
- mangelnde Beziehungsfähigkeit
- soziale Passivität und Apathie
- erschwertes abstraktes Denkvermögen
- mangelnde Spontanität und Gesprächsfähigkeit
- stereotypes Denken

Symptome der psychopathologischen Globalskala:

- Sorge um die Gesundheit
- Angst
- Schuldgefühle
- Anspannung
- Manierismen und unnatürliche Körperhaltung
- Depression
- verlangsamte Motorik
- unkooperatives Verhalten
- ungewöhnliche Denkinhalte
- Desorientiertheit
- Aufmerksamkeitsschwäche

- mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit
- Willensschwäche
- mangelnde Impulskontrolle
- Selbstbezogenheit
- aktive soziale Meidung

Mit der PANSS werden die Symptome des Patienten der letzten 7 Tage beurteilt. Dabei wird nicht nur der Patient selbst befragt, sondern auch Informationen von Familienangehörigen sowie des betreuenden Krankenpflegepersonals werden berücksichtigt. Das Interview wird in 4 Phasen unterteilt: in der ersten Phase wird der Patient bezüglich seiner Vorgeschichte, Lebenssituation und Symptomatik befragt. Im zweiten, semi-strukturierten Abschnitt wird systematisch der Schweregrad von Symptomen erhoben. In der dritten Phase findet eine strukturelle Befragung zu der Stimmungslage, der Orientierung und des abstrakten Denkvermögens statt. In der vierten Phase werden die Themen, bei denen sich der Patient defensiv, ambivalent oder unkooperativ verhalten hat, abgeklärt. Insgesamt werden mindestens 30 und maximal 210 Punkte erzielt. Werden die Subskalen einzeln betrachtet, ergibt sich für die Positiv- und Negativskala jeweils eine Mindestpunktzahl von 7 und maximal 49, für die Skala der Allgemeinpsychopathologie mindesten 16 und maximal 112. Itemwerte ≤ 2 werden als normal bewertet.

2.2.2.2 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die MADRS ist eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten, die folgende zehn Aspekte depressiver Erkrankungen umfasst:

- sichtbare Traurigkeit
- mitgeteilte Traurigkeit
- innere Anspannung
- reduzierter Schlaf
- reduzierter Appetit
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Antriebsmangel

- Gefühl der Gefühllosigkeit
- pessimistische Gedanken
- Suizidgedanken

Für jedes dieser zehn Items existiert eine Skala von 0 bis 6. Durch Addieren der einzelnen Werte errechnet sich der Gesamtwert, dieser liegt zwischen 0 und maximal 60 Punkten. Anhand des Gesamtwertes lassen sich die Probanden einem der folgenden Bereiche zuordnen: „normal“ (< 8), „leichte Depression“ (8-17), „mäßige Depression“ (18-35), „schwere Depression“ (> 35) (Montgomery und Asberg, 1979).

2.2.2.3 Global Assessment of functioning (GAF):

Die Global Assessment of Functioning Scale (Saß et al., 2003) dient der Beurteilung des allgemeinen Funktionsniveaus des Patienten. Dabei werden die psychischen, sozialen und beruflichen Funktionen erfasst. Die Skala wird in 10 Stufen unterteilt, die Abstufung der 10 Niveaus erfolgt in 10er-Schritten von 1 bis 100 %. Stufe 1 (Punktebereich 91-100) zeigt eine „hervorragende Leistungsfähigkeit“ an, Stufe 10 (Punktebereich 1-10) eine „ständige Gefahr oder anhaltende Unfähigkeit“.

2.2.3 Neuropsychologische Tests

Ausserdem wurden folgende neuropsychologischen Tests mit den Probanden durchgeführt:

2.2.3.1 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT):

Der VLMT (Helmstaedter et al., 2001) ist eine deutschsprachige Modifikation des Rey Auditory Verbal Learning Tests (Lezak, 2012; Rey, 1964).

Der VLMT ist ein Test zur Erfassung des verbalen deklarativen episodischen Gedächtnisses; dabei werden zum einen das Lernen, zum anderen die Überführung des zu Lernenden in das Langzeitgedächtnis sowie die Wiedererkennungsleistung erfasst (Helmstaedter et al., 2001). Hierbei soll der Patient in fünf Durchgängen eine auditiv vorgetragene Liste (Liste A) mit 15 bedeutungsmässig unabhängigen Wörtern erlernen. Nach jedem Durchgang muss er die Wörter unmittelbar wiedergeben; dabei spielt die Reihenfolge der genannten Wörter keine Rolle. Nach den fünf Durchgängen wird dem Patienten einmalig eine Interferenzliste (Liste B) mit 15 neuen Wörtern vorgetragen, die

er unmittelbar danach reproduzieren soll. Im Anschluss soll der Patient die Wörter der ersten Liste (Liste A) wiedergeben (Retention), ohne dass ihm diese erneut vorgelesen wurde. Nach einer Zeitdauer von ca. 30 Minuten erfolgt unangekündigt eine erneute Prüfung (Delayed recall) der ersten Wortliste (Liste A). Nach dieser erneuten Abfrage folgt ein Rekognitionsdurchgang; hierbei muss der Patient die Wörter der ersten Liste (Liste A) aus einer gemischten Liste wiedererkennen. Die gemischte Liste besteht aus den 15 Wörtern der Liste A, 15 Wörtern der Liste B und 20 Wörtern, die in keiner der beiden Listen auftauchen.

2.2.3.2 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B):

Der MWT-B (Lehrl, 2005) dient zur Einschätzung der verbalen Intelligenz. Mit dem Test soll bei schizophrenen Patienten das prämorbidem Leistungsniveau erfasst werden (Lehrl et al., 1995). Der Test enthält eine 37-zeilige Wortliste mit jeweils 5 Wörtern pro Zeile. Dabei sind 4 der 5 Wörter Phantasiewörter, der Proband muss das fünfte, richtige Wort erkennen.

2.3 Kraniale Magnetresonanztomographie (MRT)

Die kraniale MRT wurde in den radiologischen Kliniken der Universitätsklinik Bonn und Köln an einem 1,5 Tesla MR- System Ganzkörperscanner der Firma Philips (Philips Gyroscan ACS-NT, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt. Zuvor wurden die Probanden ausführlich über die Untersuchung aufgeklärt und es wurde ihre Einverständniserklärung schriftlich eingeholt.

Für jeden Probanden wurden 150 Datensätze mit einer T1-gewichteten, sagittal ausgerichteten dreidimensionalen TFE-Sequenz (TR 25 ms, Echozeit TE 1,51 ms, Matrix 256 x 256, Field of View (FOV) 24 x 24 cm, Flip Angle 20°) mit einer Auflösung von 1 x 1 x 1 mm erstellt. Die MRT-Geräte wurden alle 14 Tage mit demselben Phantom kalibriert, um genaue Messungen zu gewährleisten. Der Unterschied der Messungen an den zwei unterschiedlichen MRT-Geräten war nicht signifikant (Gesamthirnvolumen, $t_{64} = 1,164$, $p = 0,249$; Volumen des linken Hippocampus $t_{64} = 1,211$, $p = 0,230$; Volumen des rechten Hippocampus, $t_{64} = 0,794$, $p = 0,430$).

Die Auswertung der MRT-Daten erfolgte mittels Analyze 7.0 (Mayo Clinic, Rochester, MN, USA).

2.3.1 Segmentierungsprotokoll

Die Hippocampus-Volumenvermessungen und Datenauswertungen wurden von einer Person (Autorin) durchgeführt. Dabei waren der Untersucherin zum Zeitpunkt der volumetrischen Messungen weder die Gruppenzugehörigkeit der Probanden noch deren Ergebnisse des psychopathologischen und neuropsychologischen Tests bekannt. Die Hippocampusmessungen erfolgten anhand eines standardisierten Protokolls von Cook et al. (1992). Die manuelle Vermessung des rechten und linken Hippocampus erfolgte in den sagittalen Schichten. Dabei wurde zunächst eine mittlere Schicht ausgesucht, in der der Hippocampus am besten abgrenzbar zu den umgebenden Strukturen war. Ausgehend von dieser mittleren Schicht wurde nach lateral und medial weiter vermessen.

Der Alveus bildet die anteriore Grenze; er trennt den Hippocampus von der Amygdala. Die posteriore Grenze wird durch den lateralen Ventrikel gebildet. Inferior grenzt der Uncus an den Hippocampus, der ihn vom Gyrus parahippocampalis trennt. Nach medial spaltet sich der Hippocampus in zwei voneinander abgetrennte Teile auf; zwischen den beiden Teilen liegen die Thalamie Nuclei.

Das manuell gemessene Hippocampusvolumen wurde durch das Gesamthirnvolumen dividiert, um den Einflußfaktor der unterschiedlich grossen Hirnvolumina zu korrigieren (Arndt et al., 1991; Free et al., 1995)

2.3.1.1 Reliabilität

Die Intraraterreliabilität wurde mithilfe der Pearson-Korrelation berechnet. Der Rater (Autorin) hat 20 Hippocampi erneut blind vermessen. Die Pearson-Korrelation betrug 0,95.

Die Interrater-Reliabilität wurde dadurch geprüft, dass eine zweite Person 10 blind ausgewählte Hippocampi erneut vermessen hat. Die Pearson-Korrelation betrug 0,8. Die beiden Ergebnisse zeigen an, dass die Messwerte gut reproduzierbar sind.

2.3.2 Statistische Auswertung

Zur Darstellung der Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurden folgende statistische Verfahren angewandt:

2.3.2.1 ANOVA (Analysis of Variance)

Mithilfe der multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurden die 3 Gruppen hinsichtlich ihres Hippocampusvolumen verglichen unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, verbalem IQ, RAVLT und Gesamthirnvolumen.

2.3.2.2 Zweistichproben-t-Test

Mithilfe des Zweistichproben-t-Tests wurde geprüft, ob die Mittelwerte der drei Vergleichsgruppen ähnlich oder signifikant verschieden waren.

2.3.2.3 Bonferroni

Das α - Niveau der statistischen Testungen betrug 0,05. Eine Korrektur der α -Fehler-Inflatio erfolgte mittels Bonferroni-Korrektur.

2.3.2.4 Cohen`s d

Cohen`s d wurde als Mass für die Effektgrösse mithilfe des Mittelwerts und der Standardabweichung berechnet, um die Signifikanz der Ergebnisse besser vergleichen zu können.

2.3.2.5 Pearson-Produkt

Mithilfe des Pearson-Produkt-Moments wurden eventuelle Zusammenhänge zwischen den Hippocampusvolumina und neuropsychologischen sowie psychopathologischen Testergebnissen ermittelt. Die Pearson-Korrelation kann Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Bei einem Wert von $+1$ (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Merkmale überhaupt nicht linear voneinander ab.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Alter, Geschlecht und verbaler Intelligenzquotient

Es wurden 30 gesunde Kontrollpersonen, 20 EPS-Patienten und 16 LPS-Patienten untersucht. Die Gruppe der gesunden Probanden bestand aus 7 Frauen (23,3 %) und 23 (76,7 %) Männern. Das durchschnittliche Alter betrug 28,2 Jahre (SD 6,4), der durchschnittliche verbale Intelligenzquotient betrug 108 (SD 12).

Die Gruppe der EPS-Patienten bestand aus 8 Frauen (40 %) und 12 (60 %) Männern. Das Durchschnittsalter betrug 27,3 Jahre (SD 5,1), der durchschnittliche verbale Intelligenzquotient betrug 107 (SD 15). Die Gruppe der LPS-Patienten bestand aus 8 Frauen (50 %) und 8 Männern (50 %). Das Durchschnittsalter betrug 26,8 Jahre (SD 6,2), der durchschnittliche verbale Intelligenzquotient betrug 106 (SD 11).

Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Altersverteilung (Varianzanalyse, $F_{2,63} = 1,819$, $p = 0,171$), des verbalen Intelligenzquotienten (Varianzanalyse, $F_{2,63} = 0,296$, $p = 0,745$) und der Verteilung der Geschlechter (Varianzanalyse, $F_{2,63} = 0,337$, $p = 0,715$) nicht signifikant.

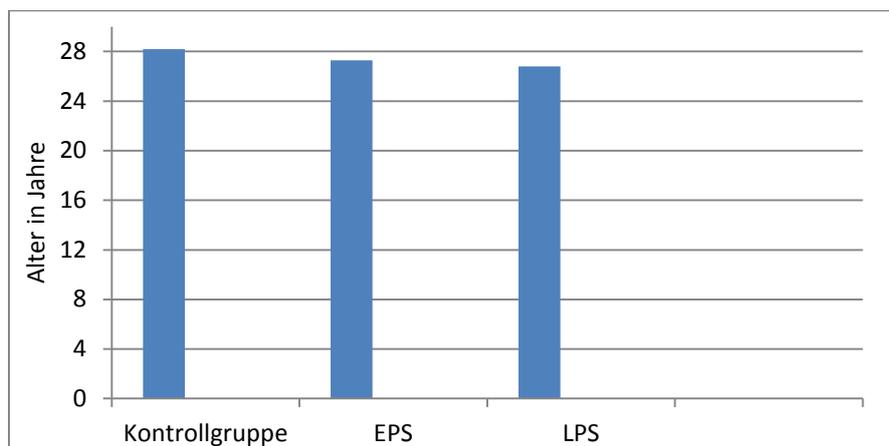


Abb. 1: Durchschnittsalter der EPS, LPS und Kontrollgruppe

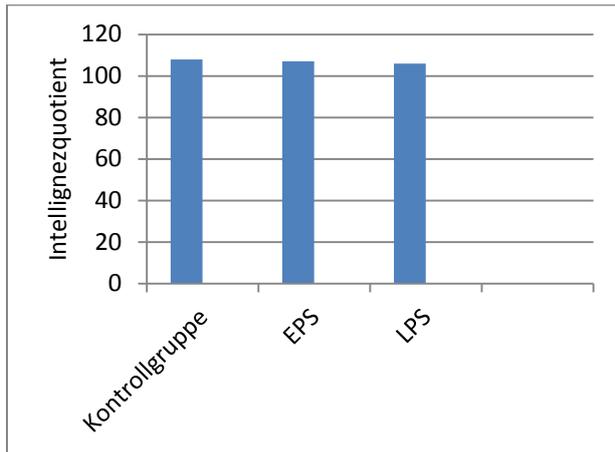


Abb. 2: Durchschnittlicher verbaler Intelligenzquotient der EPS, LPS und Kontrollgruppe

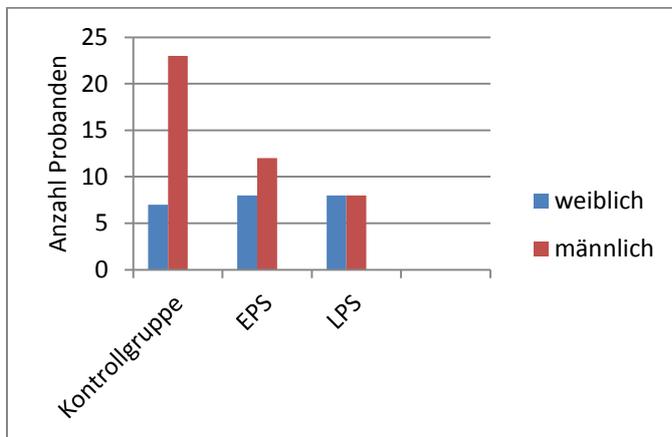


Abb. 3: Geschlechterverteilung innerhalb der EPS, LPS und Kontrollgruppe

3.2 Gruppenvergleich

3.2.1 Volumetrische Ergebnisse

3.2.1.1 Gesamthirnvolumen

Bei den gesunden Probanden betrug das durchschnittliche Gesamthirnvolumen 1392 cm^3 (SD 107). Bei den EPS-Patienten betrug das durchschnittliche Gesamthirnvolumen 1391 cm^3 (SD 134). Bei den LPS-Patienten betrug das durchschnittliche Gesamthirnvolumen 1348 cm^3 (SD 151). Hinsichtlich des Gesamthirnvolumen bestand kein signifikanter Unterschied (Varianzanalyse, $F_{2,63} = 0,698$, $p = 0,501$).

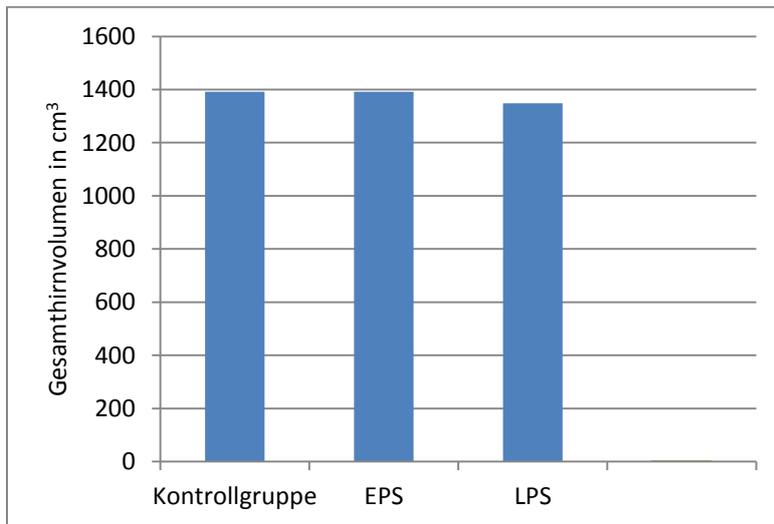


Abb. 4: Durchschnittliches Gesamthirnvolumen der EPS, LPS und Kontrollgruppe

3.2.1.2 Hippocampusvolumen

Das Hippocampusvolumen betrug bei der Kontrollgruppe links durchschnittlich $3,15 \text{ cm}^3$ (SD 0,3) und rechts durchschnittlich $3,17 \text{ cm}^3$ (SD 0,3). Bei den EPS-Patienten betrug das Hippocampusvolumen links durchschnittlich $2,93 \text{ cm}^3$ (SD 0,3) und rechts durchschnittlich $2,95 \text{ cm}^3$ (SD 0,3). Bei den LPS-Patienten betrug das Hippocampusvolumen links durchschnittlich $2,72 \text{ cm}^3$ (SD 0,2) und rechts durchschnittlich $2,70 \text{ cm}^3$ (SD 0,2). Die Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Hippocampusvolumen zwischen den drei Gruppen ($F_{2,63} = 20,006$, $p < 0,0001$), wobei der Rechts-Links-Vergleich keinen signifikanten Unterschied zeigte ($F_{2,63} = 0,004$, $p = 0,673$). Mithilfe des T-Test und Cohen's d wurden signifikante beidseitige Hippocampusvolumenminderungen der EPS-Patienten von 7,7 % im Vergleich zur Kontrollgruppe berechnet; für den linken Hippocampus $t_{48} = 3,227$, $p = 0,002$, $d = 0,95$, für den rechten Hippocampus $t_{48} = 3,404$, $p = 0,001$, $d = 1,0$.

Die LPS-Patienten hatten signifikante beidseitige Hippocampusvolumenminderungen von 11,9 % im Vergleich zur Kontrollgruppe; für den linken Hippocampus $t_{48} = 5,174$, $p < 0,0001$, $d = 1,64$, für den rechten Hippocampus $t_{48} = 5,977$, $p < 0,0001$, $d = 1,89$.

Es wurde eine multivariante Varianzanalyse mit den Faktoren unkorrigiertes Hippocampusvolumen und Gesamthirnvolumen durchgeführt, um eventuelle Effekte festzustellen. Diese erzielten ähnliche Ergebnisse mit $F_{2,62} = 20,627$, $p < 0,0001$.

Die EPS-Patienten zeigten eine Volumenminderung des Hippocampus von 7,7 % im Vergleich zur Kontrollgruppe, rechts $t_{48} = 2,637$, $p = 0,011$, $d = 0,78$, links $t_{48} = 2,499$, $p = 0,022$, $d = 0,74$.

Die LPS-Patienten zeigten eine Volumenminderung des Hippocampus von 14,8 % im Vergleich zur Kontrollgruppe, links $t_{44} = 6,562$, $p < 0,0001$, $d = 2,08$, rechts $t_{44} = 6,190$, $p < 0,0001$, $d = 1,96$.

Um eventuelle Interaktionen der Hippocampuslänge auf die bisherigen Ergebnisse zu berücksichtigen, wurden weitere Analysen durchgeführt. Die Varianzanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Hippocampuslänge zwischen den drei Gruppen, für den linken Hippocampus $F_{2,62} = 0,201$, $p = 0,819$ und für den rechten Hippocampus $F_{2,62} = 0,222$, $p = 0,802$.

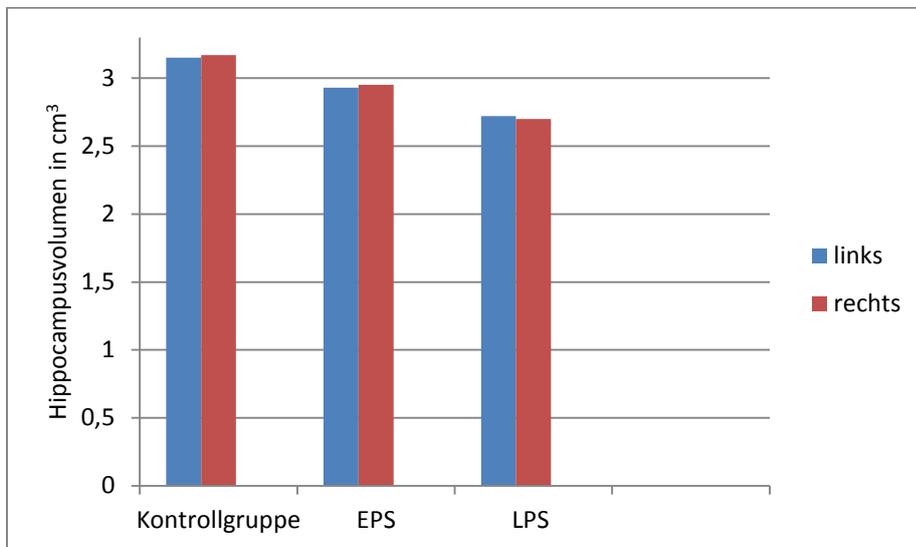


Abb. 5: Durchschnittliches Hippocampusvolumen der EPS, LPS und Kontrollgruppe

3.2.2 Neuropsychologische Testergebnisse

RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Die Gedächtnisleistung der Probanden wurde mit dem Rey Auditory Verbal Learning Test ermittelt. Die Kontrollgruppe erzielte im ersten Durchgang 8,4 (SD 1,4) von 15 möglichen Punkten, im fünften Durchgang 13,9 (SD 1,3) von 15 möglichen Punkten und insgesamt 61,2 (SD 4,7) von 75 möglichen Punkten. Im Retentionsdurchgang erzielten sie 13,3 (SD 1,1) von 15 möglichen Punkten.

Die EPS-Patienten erzielten im ersten Durchgang 8,7 (SD 2,0) von 15 möglichen Punkten, im fünften Durchgang 14,3 (SD 1,1) von 15 möglichen Punkten und insgesamt

61,3 (SD 7,9) von 75 möglichen Punkten. Im Retentionsdurchgang erzielten sie 13,7 (SD 1,8) von 15 möglichen Punkten.

Die LPS-Patienten erzielten im ersten Durchgang 8,2 (SD 2,2) von 15 möglichen Punkten, im fünften Durchgang 13,4 (SD 2,0) von 15 möglichen Punkten und insgesamt 60,4 (SD 7,3) von 75 möglichen Punkten. Im Retentionsdurchgang erzielten sie 13,1 (SD 1,7) von 15 möglichen Punkten.

Der Gruppenvergleich bezogen auf die Testergebnisse der ersten fünf Durchgänge und des Retentionsdurchganges zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Im Delayed recall erzielte die Kontrollgruppe 14 (SD 1,1) von 15 möglichen Punkten. Die EPS-Patienten erzielten 13,9 (SD 1,5) von 15 möglichen Punkten und die LPS-Patienten erzielten 12,8 (SD 2,1) von 15 möglichen Punkten. Die Varianzanalyse zeigt einen signifikanten Unterschied für das Testergebnis des Delayed recall innerhalb der drei Gruppen ($F_{2,63} = 4,009$, $p = 0,023$). Dieser signifikante Unterschied wird durch einen um 9,2 % niedrigeren Punktescore der LPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe hervorgerufen ($t_{44} = 2,723$, $p = 0,009$, $d = 0,86$).

Im Rekognitionsdurchgang erzielte die Kontrollgruppe 14,5 (SD 0,7) von 15 möglichen Punkten, die EPS-Patienten erzielten 14,9 (SD 0,3) von 15 möglichen Punkten und die LPS-Patienten erzielten 14,1 (SD 1,4) von 15 möglichen Punkten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

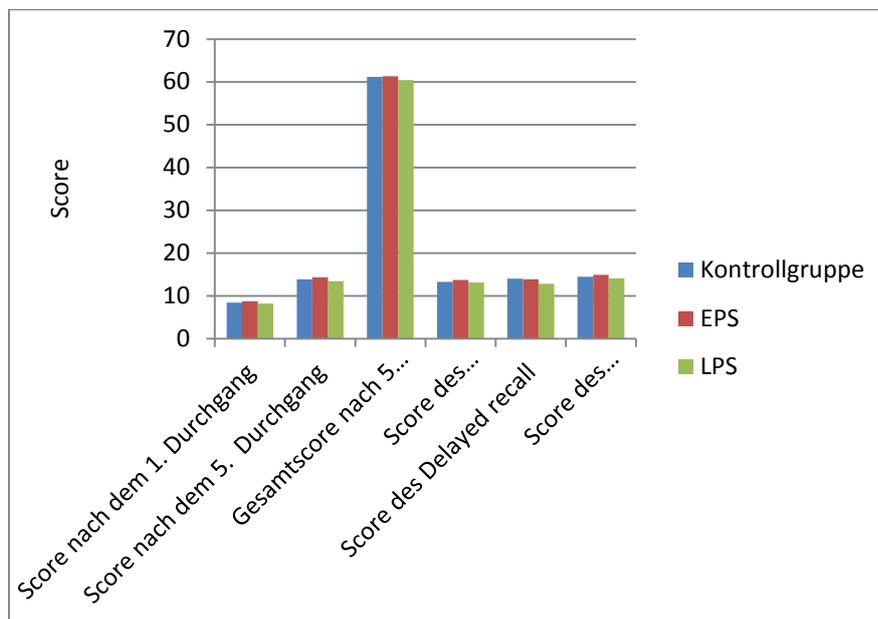


Abb. 6: Erzielte Scores der EPS, LPS und Kontrollgruppe im RAVLT: Anzahl der Scores nach dem 1. Durchgang, nach dem 5. Durchgang, Gesamtscore, Scores des Retentionsdurchganges, des Delayed recall und des Rekognitionsdurchganges

3.2.3 Psychopathologische Ergebnisse

3.2.3.1 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

Die EPS-Patienten erzielten durchschnittlich 8,9 (SD 2,1) positive PANSS-Score und 10,7 (SD 2,9) negative PANSS-Score. Der Gesamtscore der EPS-Patienten lag durchschnittlich bei 28,6 (SD 7,3).

Die LPS-Patienten erzielten durchschnittlich 12,8 (SD 4,0) positive PANSS-Score und 15,3 (SD 2,9) negative PANSS-Score. Der Gesamtscore der LPS-Patienten betrug durchschnittlich 32,6 (SD 5,4).

Die Varianzanalyse zeigt einen signifikanten Unterschied der Ergebnisse der positiven PANSS-Score ($F_{1,27} = 10,469$, $p = 0,003$) und einen signifikanten Unterschied der Ergebnisse der negativen PANSS-Score ($F_{1,27} = 14,993$, $p = 0,001$). Der Gesamtscore beider Gruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied ($F_{1,27} = 1,731$, $p = 0,199$).

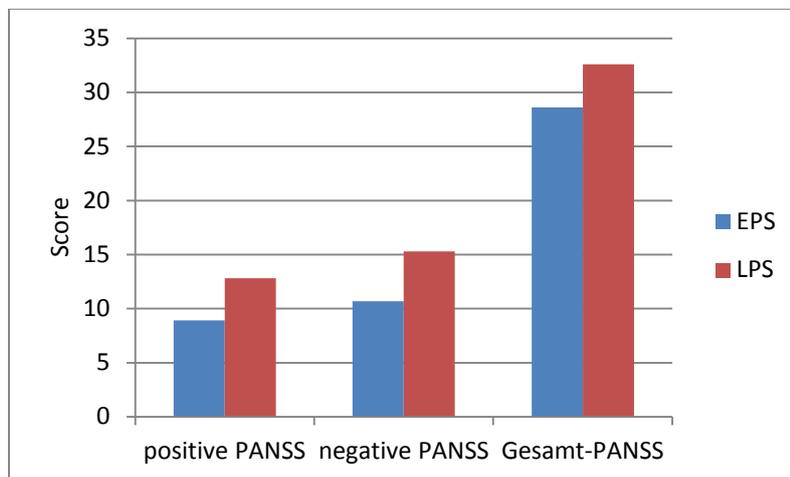


Abb. 7: Anzahl der positiven, negativen und Gesamt-PANSS-Score der LPS- und EPS-Patienten

3.2.3.2 MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)

Die EPS-Patienten erzielten durchschnittlich 18,5 (SD 6,9) Punkte in der MADRS. Die LPS-Patienten erzielten durchschnittlich 20,2 (SD 6,9) Punkte in der MADRS.

Die Varianzanalyse zeigt für das Ergebnis des MADRS keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen ($F_{1,27} = 0,694$, $p = 0,412$).

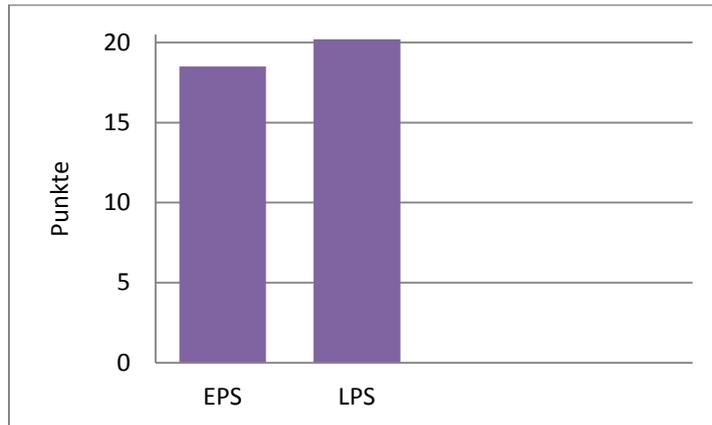


Abb. 8: Anzahl der erzielten Punkte der EPS- und LPS-Patienten in der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

3.2.3.3 GAF (Global Assessment of functioning)

Die EPS-Patienten erzielten durchschnittlich 54,6 (SD 3,4) Punkte in der GAF. Die LPS-Patienten erzielten durchschnittlich 52,1 (SD 4,4) Punkte. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied für das Ergebnis der GAF.

3.2.4 Konversionsrate

Drei der 20 EPS-Patienten (15 %) entwickelten im weiteren Beobachtungszeitraum von 18+3 Monaten eine manifeste Psychose. Von den 16 LPS-Patienten entwickelten fünf Patienten (31 %) in dem Beobachtungszeitraum eine manifeste Psychose.

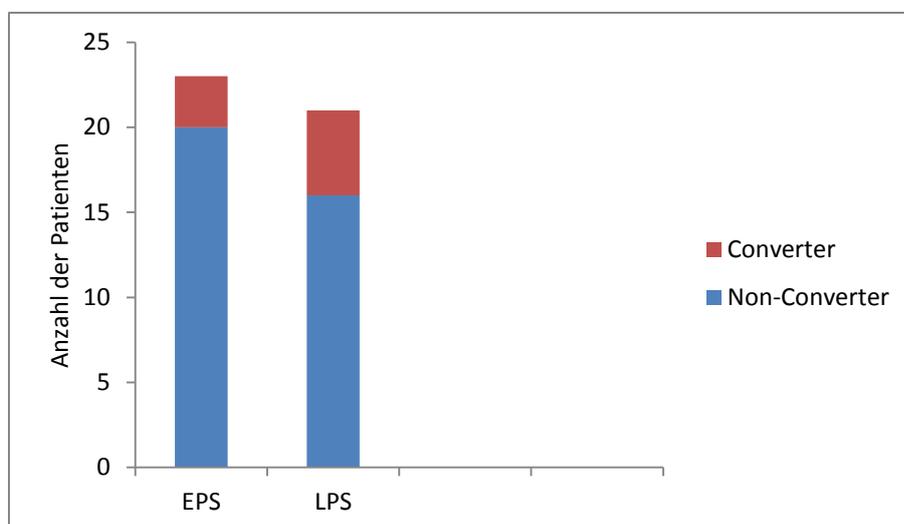


Abb. 9: Anzahl der Patienten der EPS- und LPS-Gruppe, die im Verlauf eine manifeste Psychose entwickelten (in Rot unterlegt)

Die Hippocampusvolumina dieser acht Patienten, die eine manifeste Psychose erlitten, waren im Vergleich zu den Hippocampusvolumina der anderen EPS- und LPS-Patienten nicht signifikant verschieden. Auch die Ergebnisse in den neuropsychologischen Tests zeigten im Vergleich zu den anderen EPS- und LPS-Patienten keinen signifikanten Unterschied.

3.3 Korrelation zwischen Hirnvolumen und kognitiven Defiziten

Tabelle 1 zeigt die Korrelationen von Hippocampusvolumen zu Gedächtnisleistung. Die Gedächtnisleistung wird mit den einzelnen Durchgängen des Rey Auditory Verbal Learning Tests bewertet.

Hippocampus	Kontrollgruppe		EPS		LPS	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
RAVLT						
Durchgang 1	0,256	0,190	0,314	0,335	0,222	0,393
Durchgang 5	0,256	0,114	-0,025	-0,073	0,430	0,467
Gesamtdg. 1-5	0,071	0,047	0,170	0,177	0,101	0,221
Retentionsdg.	0,119	0,207	0,020	-0,022	0,471	0,625
Delayed recall	0,229	0,307	0,095	0,082	0,606	0,680
Rekognitionsdg.	-0,035	-0,042	-0,239	-0,176	0,252	0,270

Tabelle 1: Pearsonkorrelation zwischen Hippocampusvolumen und Gedächtnisleistung. EPS: Early Prodromal State. LPS: Late Prodromal State. Gesamt Dg. 1-5: Gesamtscore der Durchgänge 1-5.

Die Tabelle zeigt, dass zwischen dem rechtsseitigen Hippocampusvolumen der LPS-Patienten und dem Ergebnis des Delayed recall eine positive Korrelation besteht. Der Pearsons-Korrelationskoeffizient ergibt einen positiven Wert von 0,680.

Ein geringeres rechtsseitiges Hippocampusvolumen der LPS-Patienten korreliert signifikant mit einem niedrigerem Ergebnis des Delayed recall.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

a. Demographische Daten

Zwischen Kontrollgruppe, EPS-Patienten und LPS-Patienten besteht kein Gruppenunterschied bezüglich des Alters, des Geschlechts und des verbalen Intelligenzquotienten.

b. Hippocampusvolumen

Sowohl bei den EPS-Patienten als auch bei den LPS-Patienten wurden signifikant kleinere Hippocampusvolumina gemessen, dabei traten die Unterschiede sowohl rechts- als auch linksseitig auf.

c. Neuropsychologische Tests

Die LPS-Patienten zeigten einen signifikanten Unterschied in den Ergebnissen des Delayed recall im Vergleich zu den anderen Probanden. Die übrigen Testergebnisse waren nicht signifikant verschieden.

d. Psychopathologische Tests

Die EPS- und LPS- Gruppe zeigten signifikante Unterschiede bezüglich des positiven und negativen PANSS-Score. Beide Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Ergebnisse des PANSS-Gesamtscore, der MADRS und der GAF.

e. Konversionsrate

15 % der EPS-Patienten und 31 % der LPS-Patienten entwickelten im Verlauf eine manifeste Schizophrenie. Die Hippocampusvolumina und die Testergebnisse dieser Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den EPS- und LPS-Patienten, die keine manifeste Psychose in dem Beobachtungszeitraum entwickelten.

f. Korrelationsanalysen der drei Gruppen

Ein vermindertes rechtsseitiges Hippocampusvolumen korrelierte signifikant mit einem schlechteren Ergebnis des Delayed recall. Weitere Korrelationen liessen sich nicht ableiten.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels kranialer MRT das Hippocampusvolumen vermessen. Es wurden drei Gruppen bezüglich des Volumens miteinander verglichen: EPS-Patienten, LPS-Patienten und eine gesunde Kontrollgruppe.

Die drei Gruppen wurden ausserdem hinsichtlich ihrer kognitiven Leistung miteinander verglichen.

4.1 Methoden

4.1.1 Probanden

Es wurde darauf geachtet, dass es keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Parameter Alter, Geschlecht und verbaler Intelligenzquotient zwischen den beiden Patientengruppen und der Kontrollgruppe gab.

4.1.2 MRT

Die kranialen MRT-Untersuchungen erfolgten an zwei verschiedenen MRT-Geräten. Mögliche Einschränkungen durch die beiden MRT-Geräte wurden statistisch geprüft. Es gab keine signifikanten Unterschiede.

4.1.3 Volumetrie

Das Hippocampusvolumen wurde manuell durch einen Rater (Autorin) ausgemessen. Hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit sowie psychopathologischen und neuropsychologischen Testergebnissen war der Rater blind. Die Vermessungen erfolgten anhand eines standardisierten Protokolls.

4.1.4 Reliabilität

Die Intraraterreliabilität war mit 0,95 sehr hoch. Das Ergebnis zeigt an, dass die Messwerte sehr gut reproduzierbar sind. Die Intraraterreliabilität anderer Studien zeigen einen ähnlichen Wert an wie beispielsweise Laakso et al. (2001) mit 0,95, Pegues et al. (2003) mit 0,98 und Velakoulis et al. (1999) mit 0,85.

Die Interrater-Reliabilitätswerte betrug 0,8. Im Vergleich zu anderen Studien war diese etwas geringer (Laakso et al. (2001) mit 0,90 und Pegues et al. (2003) von 0,93 – 0,95).

4.2 Hippocampusvolumen

Es wurden 20 EPS-Patienten, 16 LPS-Patienten und 30 gesunde Probanden hinsichtlich ihres Hippocampusvolumen miteinander verglichen.

Die EPS-Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe beidseitige Hippocampusvolumenminderungen von durchschnittlich 7,7 %. Die LPS-Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe beidseitige Volumenminderungen von durchschnittlich 11,9 %.

8 der Prodromalpatienten entwickelten im Verlauf eine manifeste Schizophrenie. Bei diesen 8 Patienten wurden im weiteren Krankheitsverlauf keine erneuten MRT-Untersuchungen durchgeführt.

Hippocampusvolumetrie bei Schizophrenie ist auch Gegenstand anderer Studien. In mehreren Studien konnten bei Patienten mit Erstepisode einer Schizophrenie eine Volumenminderung des Hippocampus um durchschnittlich 8 % dokumentiert werden (Adriano et al., 2012; Sachdev et al., 2000; Steen et al., 2006; Vita et al., 2006; Vita und de Peri, 2007).

Bei Prodromalpatienten finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse:

Ebenso wie wir haben verschiedene Autoren wie Borgwardt et al. (2007), Keshavan et al. (2002), Pantelis et al. (2003) und Phillips et al. (2002) eine Volumenminderung des Hippocampus bei Prodromalpatienten messen können. Velakoulis et al. (2006) konnten bei Prodromalpatienten keine Volumenminderung des Hippocampus feststellen.

Die Volumenminderungen der LPS-Patienten waren grösser als die der EPS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis stützt die Progressionshypothese der hippocampalen Volumenminderung (DeLisi et al., 1997; Gur et al., 1998; Nair et al., 1997). Pantelis et al. (2003) führten bei ultra-high-risk Patienten eine Longitudinalstudie durch und stellten mit fortschreitendem Krankheitsverlauf eine zunehmende Volumenminderung der grauen Substanz fest.

Jaskiw et al. (1994) sowie Vita et al. (1997) konnten in ihren Studien keine zunehmende Volumenminderung bei Krankheitsprogression beobachten.

Histologische post-mortem Untersuchungen haben ergeben, dass ein kleineres Hippocampusvolumen bei Schizophrenie nicht notwendigerweise durch eine geringere Anzahl an Neuronen (Heckers und Konradi, 2002; Hurlemann et al., 2005; Walker et al., 2002), sondern auch durch eine neuronale Entwicklungsstörung mit pathologischen

Dendriten und Synapsen bedingt sein kann (Feinberg, 1983; McGlashan und Hoffmann, 2000; Vita et al., 1997). Weitere Auffälligkeiten des Hippocampus bei Schizophrenie sind neurochemische Veränderungen wie Modulationen von Serotonin- (Burnet et al., 1996; East et al., 2002; Joyce et al., 1993), Glutamat- (Gao et al., 2000; Kerwin et al., 1988; Law und Deakin, 2001), GABA- (Benes et al., 1996; Reynolds et al., 1990; Simpson et al., 1998) und nikotinergen Rezeptoren (Freedman et al., 2000).

Hurlemann et al. (2008) haben für ultra-high-risk Patienten ein erhöhtes Risiko für den Übergang in eine Psychose festgestellt, falls Veränderungen der Serotoninrezeptoren vorlagen.

4.3 Neuropsychologische Testergebnisse

Im zweiten Teil unserer Studie wurde die kognitive Leistung der einzelnen Probanden mithilfe des RAVLT untersucht. Der RAVLT ist ein neuropsychologischer Test zur Messung des verbalen Lernens und des Gedächtnisses.

Die Ergebnisse zeigen, dass die LPS-Patienten funktionelle Beeinträchtigung zeigten: die Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein Defizit von 9,2 % im RAVLT Delayed recall.

Die Probanden der EPS-Gruppe schnitten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant schlechter im RAVLT ab.

Auch mehrere andere Autoren beschreiben Gedächtnisstörungen bei Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt sind (Mammarella et al., 2012; van Snellenberg, 2009). Dabei sind sowohl das Kurz- als auch das Langzeitgedächtnis betroffen (Aleman et al., 1999; Bilder et al., 2000; Mohamed et al., 1999). Insbesondere scheint das verbale Gedächtnis bei schizophrenen Patienten am stärksten von Funktionsstörungen betroffen zu sein (Aleman et al., 1999; Heinrichs und Zakzanis, 1998).

Die Gedächtnisdefizite bei schizophrenen Patienten betreffen zum einen die Encodierung (Achim et al., 2007; Chan et al., 2000; Cirillo und Seidmann, 2003; Koh, 1978; Sattler und Nordmark, 1971; Traupmann, 1980), die Konsolidierung (Calev et al., 1983; Sengel und Lovallo, 1983) sowie den Abruf (Calev et al., 1983; Chan et al., 2000; McClain, 1983; Tracy et al., 2001). Während einige Autoren nur Störungen auf einer Ebene wie beispielsweise der Encodierung finden, beschreiben Chan et al. (2000) Störungen sowohl der Encodierung als auch des Abrufs.

Bei den Prozessen der Encodierung, Konsolidierung und Abruf sind verschiedene Hirnstrukturen beteiligt (Markowitsch, 2000a, 2000b; Pritzel et al., 2003). Hierbei spielt das limbische System, vor allem der mediale Temporallappen, aber auch das mediale Diencephalon und das basale Vorderhirn (Markowitsch, 2000c) eine wesentliche Rolle. Diese Strukturen sind auf verschiedene Weise in unterschiedlichen Funktionskreisen miteinander vernetzt, so dass es durch kleinste Unterbrechungen der Schaltkreise zu massiven Gedächtnisstörungen kommen kann (Benabarre et al., 2001; Cramon et al., 1992, 1993; Kesler et al., 2001).

Neben dem limbischen System spielt auch der präfrontale Cortex eine Rolle bei der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten (Bernard et al., 2001; Buckner und Koutstaal, 1998; Fernandez und Tendolkar, 2001; Fletcher et al., 1998; Fletcher und Henson, 2001; Noppeney und Price, 2002; Wagner et al., 1998; Zalla et al., 2002).

Der mediale Temporallappen, insbesondere der Hippocampus sind für das deklarative Gedächtnis von grosser Bedeutung. Dies konnte durch Läsionsstudien belegt werden; hierbei ist vor allem die Geschichte von H. M. die bekannteste. H. M. litt nach einem Schädelhirntrauma an schweren epileptischen Anfällen, die medikamentös nicht therapierbar waren. Daher wurde am 01. September 1953 bei H. M. eine bilaterale Resektion der medialen Temporallappen durchgeführt. Nach der Operation zeigte sich zwar eine Besserung der epileptischen Krampfanfälle, allerdings litt H. M. seitdem auch an einer anterograden Amnesie. Er war also nicht mehr in der Lage, neue deklarative Information zu speichern, zu bewahren und abzurufen (Scoville und Milner, 2000). Durch diese Beobachtung wurden erste Zusammenhänge zwischen medialem Temporallappen und Gedächtnis gezogen.

4.4 Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und kognitiver Leistung

Bei der Auswertung der Ergebnisse fällt eine Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und kognitiver Leistung bei LPS-Patienten auf.

Auch Kuroki et al. (2006) sowie Nestor et al. (2007) finden in ihren Studien eine Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und kognitiver Leistung bei schizophrenen Patienten.

Die Ergebnisse dieser Studie tragen dazu bei, eine genaue Diagnose der Schizophrenie zu stellen bzw. zwischen den einzelnen Stadien exakt zu differenzieren.

Diese exakte Diagnosestellung ist für die weitere Therapie wichtig. Eine Leistungsminderung des deklarativen Gedächtnisses bei der Schizophrenie geht deutlich mit einer schwächeren sozialen und beruflichen Kompetenz einher (Green, 1996; Niendam et al., 2006).

Eines der Hauptziele ist es daher, präventive Massnahmen zu entwickeln, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und einem kognitiven Leistungsabbau vorzubeugen bzw. entgegenzuwirken. Um das deklarative episodische Gedächtnis bei LPS-Patienten zu verbessern, sind Förderungsprogramme wichtig, die die Encodierungs- und die Abrufsleistung verbessern (Hurlemann et al., 2008).

5. Zusammenfassung

5.1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurden EPS- und LPS-Patienten hinsichtlich ihres Hippocampusvolumen und ihrer kognitiven Leistung untersucht und mit gesunden Probanden verglichen.

Bei allen Probanden wurden kraniale MRT-Aufnahmen angefertigt und die Hippocampi manuell nach einem standardisierten Protokoll vermessen.

Es gibt bereits mehrere Studien, die sich mit der Hippocampusvolumetrie bei schizophrenen Patienten befassen; dabei konnten verminderte Volumina des Hippocampus nachgewiesen werden.

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob Volumenminderungen des Hippocampus bei LPS- und EPS-Patienten festzustellen sind.

Der zweite Teil der Arbeit untersuchte die kognitive Leistung der Probanden. Dafür wurden die Probanden mithilfe von neuropsychologischen Tests untersucht. Die kognitive Leistung wurde anhand der Testergebnisse bewertet. In der Literatur werden kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten beschrieben.

Der psychopathologische Befund der LPS- und EPS-Patienten wurde anhand verschiedener Skalen wie beispielsweise der GAF (Global Assessment of functioning), der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) und der MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) erhoben.

Die drei Gruppen wurden hinsichtlich der Ergebnisse der Hippocampusvolumetrie und der neuropsychologischen sowie der psychopathologischen Tests miteinander verglichen.

Ferner wurde untersucht, ob sich Zusammenhänge aus den volumetrischen und neuropsychologischen Testergebnissen ableiten liessen.

5.2 Methoden

Es wurden 3 Personengruppen rekrutiert: eine LPS-Patientengruppe, eine EPS-Patientengruppe und eine gesunde Kontrollgruppe.

Bei den Probanden wurden mithilfe verschiedener Skalen wie beispielsweise der PANSS, der MADRS und der GAF der psychopathologische Befund erhoben.

Mithilfe neuropsychologischer Tests wie dem VLMT wurde die kognitive Leistung der Probanden bewertet.

Von allen Probanden wurden kraniale MRT-Aufnahmen angefertigt. Das Hippocampusvolumen wurde anschließend nach einem standardisiertem Protokoll manuell ausgemessen.

Die MRT-Aufnahmen erfolgten an zwei Geräten in den Radiologischen Kliniken der Uniklinik Bonn und Köln.

Die erhobenen Daten wurden anschließend mithilfe statistischer Verfahren wie beispielsweise ANOVA und Zweistichproben-t-Test ausgewertet und miteinander verglichen.

5.3 Ergebnisse

Die drei Gruppen (Kontrollgruppe, EPS-Patienten und LPS-Patienten) unterschieden sich hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und des verbalen Intelligenzquotienten nicht signifikant.

Nach Anfertigung der craniellen MRT-Aufnahmen wurden die Hippocampi manuell vermessen. Sowohl bei den EPS-Patienten als auch bei den LPS-Patienten wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant kleinere Hippocampusvolumina gemessen. Dabei traten die Unterschiede beidseits auf.

Bei den neuropsychologischen Tests schnitten die LPS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant schlechter ab.

Dabei waren insbesondere die Ergebnisse des Delayed recall signifikant schlechter, die übrigen Testergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied. Die Testergebnisse der EPS-Patienten waren nicht signifikant verschieden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bei den psychopathologischen Testergebnissen traten signifikante Unterschiede zwischen den EPS- und LPS-Patienten bei dem positiven und negativen PANSS-Score auf. Bezüglich der Ergebnisse des PANSS-Gesamtscore, der MADRS und der GAF traten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass bei den LPS-Patienten ein vermindertes Hippocampusvolumen signifikant mit einem schlechteren Ergebnis des Delayed recall korreliert. Weitere Schlüsse konnten anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht gezogen werden.

5.4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie spiegeln sich in unterschiedlichen anderen Studien wieder.

Es gibt viele Studien, in denen die Volumetrie verschiedener Gehirnstrukturen Gegenstand der Studie ist. Von mehreren anderen Autoren wird ebenso wie in dieser Studie eine Volumenminderung des Hippocampus bei schizophrenen Patienten und Prodromalpatienten angegeben. Somit bestätigen die Ergebnisse dieser Studie bereits andere vorbestehende Studien.

Der zweite Teil der Studie untersucht die kognitive Leistung der Probanden.

Die Gedächtnisleistung wurde mithilfe des VLMT beurteilt. In der vorliegenden Arbeit wurden Gedächtnisstörungen bei den LPS-Patienten, nicht jedoch bei den EPS-Patienten beobachtet. Die LPS-Patienten hatten signifikant schlechtere Ergebnisse beim delayed recall.

Auch in unterschiedlichen anderen Studien wurde die Gedächtnisleistung von schizophrenen Patienten beurteilt. Die Gedächtnisstörungen betreffen dabei sowohl das Kurzzeit- als auch das Langzeitgedächtnis.

Aus der vorliegenden Arbeit lässt sich eine Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und kognitiver Leistung der LPS-Patienten ableiten.

Eines der wesentlichen Ziele in der Behandlung der Schizophrenie sind vor allem präventive Massnahmen, die ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern sollen. Dafür sind spezielle Förderungsprogramme von grosser Bedeutung.

6. Literaturverzeichnis

Achim AM, Bertrand MC, Sutton H, Montoya A, Czechowska Y, Malla AK, Joobar R, Pruessner JC, Lepage M. Selective abnormal modulation of hippocampal activity during memory formation in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 999-1014

Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and metaanalysis. *Neuroscientist* 2012; 18: 180-200

Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1358-1366

American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. Aufl. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1994

Anderson JE, Wible CG, McCarley RW, Jakab M, Kasai K, Shenton ME. An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 58: 123-134

Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WTC. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA* 1994; 272: 1763-1769

Arndt S, Cohen G, Alliger RJ, Swayze VW, Andreasen NC. Problems with ratio and proportion measures of imaged cerebral structures. *Psychiatry Res* 1991; 40: 79-89

Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray R. Causal association between Cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 110-117

Bakker SC, Hoogendoorn ML, Selten JP, Verduijn W, Pearson PL, Sinke RJ, Kahn RS. Neuregulin 1: Geneticsupport for schizophrenia subtypes. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 1061-1063

Bechdolf A, Ruhrmann S, Janssen B, Bottlender R, Wagner M, Maurer K, Häfner H, Maier W, Klosterkötter J. Prävention der Schizophrenie - Früherkennung und -intervention bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko. *Psychoneuro* 2004; 30: 606-614

Becker T, Elmer K, Schneider F, Schneider M, Grodd W, Bartels M, Heckers S, Beckmann. Confirmation of reduced temporal limbic structurevolume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996; 67: 135-143

Benabarre A, Ibanez J, Boget T, Obiols J, Martinez-Aran A, Vieta E. Neuropsychological and psychiatric complications in endoscopic third ventriculostomy: a clinical case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 268-271

Benes FM, Khan Y, Vincent SL, Wickramasinghe R. Differences in the subregional and cellular distribution of GABAA receptor binding in the hippocampal formation of schizophrenic brain. *Synapse* 1996; 22: 338-349

Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1262: 56-66

Bernard F, Desgranges B, Platel H, Baron JC, Eustache F. Contributions of frontal and medial temporal regions to verbal episodic memory: a PET study. *Neuroreport* 2001; 12: 1737-1741

Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterisation and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 549-559

Bingel A. Encephalographie, eine Methode zur röntgenologischen Darstellung des Gehirns. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 1921; 28: 206

Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppen der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911

Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Johns C, Masiar S. Hippocampus- amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. Biol Psychiatry 1993; 33: 236-246

Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, Chitnis X, Aston J, Drewe M, Gschwandtner U, Haller S, Pflüger M, Rechsteiner E, D'Souza M, Stieglitz RD, Radü EW, McGuire PK. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. Biol Psychiatry 2007; 61: 1148-1156

Boyer P, Phillips JL, Rousseau FL, Ilivitsky S. Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. Brain Res Rev 2007; 54 : 92-112

Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ, Yung AR, Anderson VA, McGorry PD. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. Am J Psychiatry 2005; 162: 71-78

Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. Schizophr Bull 2006; 32: 200-202

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

Bryant NL, Buchanan RW, Vldar K, Breier A, Rothman M. Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study, Am J Psychiatry 1999; 156: 603-609

Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Elkashef A, Munson RC, Gellad F, Carpenter WT Jr.. Structural abnormalities in deficit and nondéficit schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 59-65

Buckner RL, Koutstaal W. Functional neuroimaging studies of encoding, priming, and explicit memory retrieval. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 891-898

Burnet P W J, Eastwood SL, Harrison PJ. 5- HT1A and 5- HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 442-455

Calev A, Venables PH, Monk AF. Evidence for distinct verbal memory pathologies in severely and mildly disturbed schizophrenics. *Schizophr Bull* 1983; 9: 247-264

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

Casadio P, Fernandes C, Murray RM, DiForti M. Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1779-1787

Chan AS, Kwok IC, Chiu H, Lam L, Pang A, Chow LY. Memory and organizational strategies in chronic and acute schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2000; 41: 431-445

Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev* 2003; 13: 43-77

Cook MJ, Fish DR, Shorvon SD, Straughan K, Stevens JM. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115: 1001-1015

Cramon DY, Markowitsch HJ, Schuri U. The possible contribution of the septal region to memory. *Neuropsychologia* 1993; 31: 1159-1180

Cramon DY, Schuri U. The septo-hippocampal pathways and their relevance to human memory: a case report. *Cortex* 1992; 28: 411-422

Csernansky JG, Wang L, Jones D, Rastogi- Cruz D, Posener JA, Heydebrand G, Miller JP, Miller MI. Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2000-2006

Dalman C, Allebeck P, Cullberg J, Grunewald C, Köster M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 234-240

Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population based case-control study. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 403-408

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

DeLisi LE, Hoff AL, Schwartz JE, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM, Henn FA, Anand AK. Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 159- 175

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and re-conceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1474-1486

DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997; 74: 129-140

Deicken RF, Pegues M, Amend D. Reduced hippocampal N- Acetylaspartate without volume loss in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 37: 217-223

Dilling H, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien (WHO, Hrsg., 8.Aufl.). Bern: Verlag Huber, 2011

Duvernoy H. The Human Hippocampus. Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI. Berlin: Springer, 2005

East SZ, Burnet PWJ, Kerwin RW, Harrison PJ. An RT-PCR study of 5-HT₆ and 5-HT₇ receptor mRNAs in the hippocampal formation and prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 57: 15-26

Eastvold AD, Heaton RK, Cadenhead KS. Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr Res* 2007; 93: 266-277

Falkai P, Horner WG, Alfter D, Schneider- Axmann T, Bussfeld P, Cordes J, Blank B, Schönell H, Steinmetz H, Maier W, Tepest R. The temporal lobe in schizophrenia from uni- and multiply affected families. *Neurosci Lett* 2002; 325: 25-28

Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1983; 17: 319-334

Fernandez G, Tendolkar I. Integrated brain activity in medial temporal and prefrontal areas predicts subsequent memory performance: human declarative memory formation at the system level. *Brain Res Bull* 2001; 55: 1-9

Flaum M, O'Leary DS, Swazye VW, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 1995; 29: 261-276

Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001; 124: 849-881

Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ. The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain* 1998; 121: 1239-1248

Fletcher PC, Shallice T, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain* 1998; 121: 1249-1256

Free SL, Bergin PS, Fish DR, Cook MJ, Shorvon SD, Stevens JM. Methods for normalization of hippocampal volumes measured with MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 637-643

Freedman R, Adams CE, Leonard S. The alpha7- nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2000; 20: 299-306

Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl- D-aspartate receptor subunits in subregions of the human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1141-1149

Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 160-184

Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW. Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 74: 135-147

Gleixner C, Müller M, Wirth SB. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis – 2004/2005*. 4. ed. Breisach am Rhein: Med. Verl.- und Informationsdienste 2004: 303-324

Gottesmann II. *Schizophrenia Genesis: The origins of madness*. New York: WH Freeman, 1991

Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in

schizophrenia? Am J Psychiatry 1996; 153: 321-330

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

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

Häfner H, an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999; 249: 14-26

Häfner H, Behrens S, de Vry J, Gattaz WF, Löffler W, Maurer K, Riecher-Rössler A. Warum erkranken Frauen später an Schizophrenie? Erhöhung der Vulnerabilitätsschwelle durch Östrogen. Nervenheilkunde 1991; 10: 154-163

Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jorgensen P, Hambrecht M, Riecher-Rössler A. The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1998; 33: 380-386

Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdorf A, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Bottlender R, Möller HJ, Gaebel W, Wölwer W. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2004; 254: 117-128

Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fätkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. Schizophr Res 1992; 6: 209-223

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

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

Heckers S, Konradi C. Hippocampal neurons in schizophrenia. *J Neural Transm* 2002; 109: 891-905

Heckers S, Heinsen H, Heinsen YC, Beckmann H. Limbic structures and lateral ventricle in schizophrenia. A quantitative postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1016-1022

Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426-445

Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beltz Test GmbH, 2001

Huber G. Chronische Schizophrenie. Synopsis klinischer und radiologischer Untersuchungen an defekt-schizophrenen Anstaltspatienten. Hüthig, Heidelberg, 1961

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, van Haren NE, Koning H, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1118-1125

Hurlemann R, Jessen F, Wagner M, Frommann I, Ruhrmann S, Brockhaus A, Picker H, Scheef L, Block W, Schild HH, Moller-Hartmann W, Krug B, Falkai P, Klosterkötter J, Maier W. Interrelated neuropsychological and anatomical evidence of hippocampal pathology in the at-risk mental state. *Psychol Med* 2008; 38: 843-851

Hurlemann R, Matusch A, Kuhn KU, Berning J, Elmenhorst D, Winz O, Kolsch H, Zilles K, Wagner M, Maier W, Bauer A. 5-HT_{2A} receptor density is decreased in the at-risk mental state. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 195: 579-590

Hurlemann R, Tepest R, Maier W, Falkai P, Vogeley K. Intact hippocampal gray matter

in schizophrenia as revealed by automatized image analysis postmortem. *Anat Embryol (Berl)* 2005; 210: 513-517

Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX, Vaituzis AC, Hamburger SD, Kumra S, Lenane MC, Rapoport JL. Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 678-685

Jaskiw GE, Juliano DM, Goldberg TE, Hertzman M, Urow-Hamell E, Weinberger DR. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study. *Schizophr Res* 1994, 14: 23-28

Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 116-22

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924-926

Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 1-25

Joyal CC, Pennanen C, Tiihonen E, Laakso MP, Tiihonen J, Aronen HJ. MRI volumetry of the vermis and the cerebellar hemispheres in men with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 131: 115-124

Joyce JN, Shane A, Lexow N, Winokur A, Casanova MF, Kleinman JE. Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of Schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 315-336

Juckel G, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S. Früherkennung beginnender schizophrener Erkrankungen. *Psychoneuro* 2003; 30: 153-159

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276

Keefe RS, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res* 2006; 88: 26-35

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

Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 456-468

Kerwin RW, Patel S, Meldrum BS, Czudek C, Reynolds GP. Asymmetrical loss of glutamate receptor subtype in left hippocampus in schizophrenia. *Lancet* 1988; 1: 583-584

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

Kesler SR, Hopkins RO, Blatter DD, Edge-Booth H, Bigler ED. Verbal memory deficits associated with fornix atrophy in carbon monoxide poisoning. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 640-646

Kirch DG. Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: A review and reappraisal. *Schizophr Bull* 1993; 19: 355-370

Klosterkötter J. Indicated prevention of schizophrenia. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 532-539

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

Koh SD. Remembering of verbal materials by schizophrenic young adults. In: Schwartz S, ed., *Language and Cognition in Schizophrenia*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1978: 55-99

Kraepelin E. *Dementia praecox and Paraphrenia* (translated R. M. Barclay from the 8th German ed; edited by G. M. Robertson). Edinburgh: Livingstone, 1919

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

Kuroki N, Kubicki M, Nestor PG, Salisbury DF, Park HJ, Levitt JJ, Woolston S, Frumin M, Niznikiewicz M, Westin CF, Maier SE, Mc Carley RW, Shenton ME. Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 22-31

Kwon JS, Shin YW, Kim CW, Kim YI, Youn T, Han MH, Chang KH, Kim JJ. Similarity and disparity of obsessive- compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdale complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 962-964

Laakso MP, Tiihonen J, Syvälahti E, Vilkmann H, Laakso A, Alakare B, Rääköläinen V, Salokangas RK, Koivisto E, Hietala J. A morphometric MRI study of the hippocampus in first-episode, neuroleptic-naïve schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 50: 3-7

Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 138-158

Law AJ, Deakin JF. Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport* 2001; 12: 2971-2974

Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110-120

Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 1999; 353: 30-33

Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test, MWT-B, Balingen: Spitta Verlag, 2005

Lehrl S, Triebig G, Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 335-345

Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, Petrescu C, Donnino R, Hirayasu Y, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1105-1107

Lezak MD. Neuropsychological assessment. Oxford: Oxford Univ. Press, 2012

Mammarella N, Fairfield B, De Leonardis V, Carretti B, Borella E, Frisullo E, Di Domenico A. Is there an affective working memory deficit in patients with chronic schizophrenia? *Schizophr Res* 2012; 138: 99-101

Markowitsch HJ. The anatomical bases of memory. In: Gazzaniga MS, ed.. *The new cognitive neurosciences*. Cambridge MA: MIT Press, 2000a: 781-795

Markowitsch HJ. Neuroanatomy of memory. In: Tulving E, Craik FIM, eds.. *The Oxford handbook of memory*. New York: Oxford University Press, 2000b: 465-484

Markowitsch HJ. Memory and Amnesia. In: Mesulam MM, ed.. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. New York: Oxford University Press, 2000c: 257-293

Maurer K, Trendler G, Schmidt M, an der Heiden W, Könnecke R, Häfner H. Schizophrenia and depression. *Nervenarzt*. 2006; 77: 809-822

McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer LA, Shenton ME. MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1099-1119

McClain L. Encoding and retrieval in schizophrenics' free recall. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171: 471-479

McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: research. *Schizophr Bull* 1996; 22: 327-345

McGlashan TH, Hoffmann RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 637-648

McGorry PD, Singh BS. Schizophrenia: risk and possibility of prevention. In: Raphael B, Burrows GD, eds.. *Handbook of studies on preventive psychiatry*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1995: 491-514

McNeil TF, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 166-178

Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Berlin: Springer, 2011: 213-325

Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 749-754

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

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

Nair TR, Chistensen JD, Kingsbury SJ, Kumar NG, Terry WM, Garver DL. Progression of cerebroventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia, *Psychiatry Res* 1997; 74: 141-150

Narr K, Thompson P, Sharma T, Moussai J, Zoumalan C, Rayman J, Toga A. Three-dimensional mapping of gyral shape and cortical surface asymmetries in schizophrenia: gender effects. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 244-255

Narr K, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Jang S, Woods RP, Kim S, Hayashi KM, Asuncion D, Toga AW, Bilder RM. Regional specificity of hippocampal volumereductions in first-episode schizophrenia. *Neuroimage* 2004; 21: 1563-1575

Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction inschizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study.*Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 433-440

Nestor PG, Kubicki M, Kuroki N, Gurrera RJ, Niznikiewicz M, Shenton ME, McCarley RW. Episodic memory and neuroimaging of hippocampus and fornix in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007; 155: 21-28

Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, Klosterkötter J. Evidence of a smaller left hippocampus andleft temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal controlssubjects. *Psychiatry Res* 2000; 99: 93-110

Niendam TA, Bearden CE, Johnson JK, McKinley M, Loewy R, O'Brien M, Nuechterlein KH, Green MF, Cannon TD. Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome. *Schizophr Res* 2006; 84: 100-111

Noppeney U, Price CJ. Retrieval of visual, auditory, and abstract semantics. *Neuroimage* 2002; 15: 917-926

Nuechterlein KH. Vulnerability models for schizophrenia: State of the art. In: Häfner HG, Janzarik W, eds.. *Search for the causes of schizophrenia*. Berlin: Springer, 1987: 297-316

Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, Yee CM, Mintz J. Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull* 1992; 18: 387-425

Olbrich HM, Leucht S, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R. Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In: Berger M, ed.. *Psychische Erkrankungen - Klinik und Therapie*. München - Jena: Urban & Fischer, 2003: 453-539

Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 281-288

Pegues MP, Rogers LJ, Amend D, Vinogradov S, Deicken RF. Anterior hippocampal volume reduction in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 60: 105-115

Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C, Wood S, Yuen HP, Yung AR, Desmond P, Brewer W, McGorry PD. Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophr Res* 2002; 58: 145-158

Phillips LJ, Yung AR, McGorry PD. Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 164-169

Pritzel M, Brand M, Markowitsch HJ. *Gehirn und Verhalten*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 2003

Resch F. Schizophrenie. In B. Herpertz-Dahlmann, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A, Hrsg. Entwicklungspsychiatrie - Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen. Stuttgart: Schattauer, 2003: 637-667

Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964

Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB. Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. Biol Psychiatry 1990; 27: 1038-1044

Roelcke V. Schizophrenie. In: Gerabek WE, Haage BD, Keil G, Wegner W, eds.. Enzyklopädie der Medizingeschichte. Berlin: De Gruyter, 2004: 1297-1298

Rossi A, Stratta P, Mancini F, Gallucci M, Mattei P, Core L, Di Michele V, Casacchia M. Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. Psychiatry Res 1994; 52: 43-53

Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. Pharmacopsychiatry 2003; 36: 162-167

Sachdev P, Brodaty H, Cheang D, Cathcart S. Hippocampus and amygdala volumes in elderly schizophrenic patients as assessed by magnetic resonance imaging. Psychiatry Clin Neurosci 2000; 54: 105-112

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. (DSM-IV-TR); übersetzt nach der Textrevision der vierten Auflage des „Diagnostical and statistical manual of mental disorders“ der American Psychiatric Association. Göttingen: Hogrefe, Verl. für Psychologie, 2003

Sattler JM, Nordmark JT. Verbal learning in schizophrenics and normals. Psychological Record 1971; 21: 241-246

Schneider F, Fink GR. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007

Schneider K. Klinische Psychopathologie. In: Huber G, ed.. Stuttgart: Thieme, 2007

Schröder J, Weisbrod M. Schizophrene Psychosen. In: Hampel H, Rupprecht R, eds.. Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2006

Schultze-Lutter F, Wieneke A, Picker H, Rolff Y, Steinmeyer EM, Ruhrmann S. The schizophrenia prediction instrument, adult version (SPI-A). Schizophr Res 2004; 70: 76-77

Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000; 12: 103-113

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

Sengel RA, Lovallo WR. Effects of cueing on immediate and recent memory in schizophrenics. J Nerv Ment Dis 1983; 171: 426-430

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

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

Shirts BH, Nimgaonkar V. The genes for schizophrenia: finally a breakthrough? Curr Psychiatry Rep 2004; 6: 303-312

Simpson MD, Slater P, Deakin JF. Comparison of glutamate and gamma- aminobutyric acid uptake binding sites in frontal and temporal lobes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 423-427

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

Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 279-306

Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 510-518

Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Falrowicz A, Marshall N, Matthew VM, Potter M, Sharma T. Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1232-1235

Timofeeva OA, Levin ED. Glutamate and nicotinic receptor interactions in working memory: importance for the cognitive impairment of schizophrenia. *Neuroscience* 2011; 195: 21-36

Toda M, Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9: 329-336

Tracy JL, Mattson R, King C, Bundick T, Celenza MA, Glosser G. A comparison of memory for verbal and non-verbal material in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 50: 199-211

Traubmann KL. Encoding processes and memory for categorically related words by schizophrenic patients. *J Abnorm Psychol* 1980; 89: 704-716

Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München: Elsevier, Urban und Fischer, 2012

van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966; 160: 492-494

van Snellenberg JX. Working memory and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common substrate? *Psychiatry Res* 2009; 174: 89-96

Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B, Copolov D. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 133-141

Velakoulis D, Stuart GW, Wood SJ, Smith DJ, Brewer WJ, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C. Selective bilateral hippocampal volume loss in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 531-539

Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Smith D, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, Pantelis C. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 139-149

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

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

Vita A, Dieci M, Giobbio GM, Tenconi F, Invernizzi G. Time course of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia supports the hypothesis of its neurodevelopmental nature. *Schizophr Res* 1997; 23: 25-30

Wagner AD, Poldrack RA, Eldridge LL, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport* 1998; 9: 3711-3717

Walker MA, Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Roberts HC, Evans SP, Crow TJ. Estimated neuronal populations and volumes of the hippocampus and its subfields in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 821-828

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 16-25

Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis, past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22: 353-370

Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, Patton GC, Jackson HJ. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172: 14-20

Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophr Res* 2003; 60: 21-32

Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004; 67: 131-142

Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, Francey SM, Cosgrave EM, Killackey E, Stanford C, Godfrey K, Buckby J. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 964-971

Zalla T, Phipps M, Grafman J. Story processing in patients with damage to the prefrontal cortex. *Cortex* 2002; 38: 215-231

Zipursky RB, Marsh L, Lim KO, DeMent S, Shear PK, Sullivan EV, Murphy GM, Csernansky JG, Pfefferbaum A. Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 501-516

Zubin J, Spring B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977; 86: 103-126

7. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen Patienten und Probanden, durch die diese Dissertation erst ermöglicht wurde.

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Dr. René Hurlemann für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für die ausgezeichnete Betreuung während der Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei all den vielen ungenannt gebliebenen Mitarbeitern der Bonner Klinik für Psychiatrie.

Mein abschließender Dank gilt meiner Familie, die mich sowohl während des Studiums als auch während der Fertigstellung dieser Arbeit immer wieder ermuntert und unterstützt haben.