

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J.- C. Krieg)
des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg

sowie dem

Institut für klinische Psychologie und Psychotherapie
(Prof. Dr. W. Rief)
des Fachbereichs Psychologie der Philipps- Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Hirnmorphometrische Auffälligkeiten bei Patienten mit Schizophrenie und ihre
Assoziation mit kognitiven Leistungsdefiziten

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg

vorgelegt von

Barbara Nehr Korn

aus

Hannover

Marburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps- Universität
Marburg am
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch
Referent: PD Dr. med. M. Huber
Koreferent: Prof. Dr. D. Hellwig

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	2
2.1 Phänomenologie.....	2
2.1.1 Schizophreniebegriff	2
2.1.2 Klassifikationsmodelle	3
2.1.2.1 Klinisch- diagnostische Klassifizierung nach ICD- 10 und DSM- IV	3
2.1.2.2 Dimensionales Klassifikationskonzept nach Liddle.....	3
2.1.3 Symptome.....	4
2.1.3.1 Positive Symptome.....	4
2.1.3.2 Negative Symptome	5
2.1.3.3 Desorganisiertheit.....	6
2.1.3.4 Katatonie.....	6
2.1.3.5 Kognitive Dysfunktion	6
2.1.3.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schizophrenie- Symptomatik	7
2.1.4 Schizophrenietypen und Krankheitsverlauf.....	7
2.1.4.1 Paranoid- halluzinatorischer Typus	8
2.1.4.2 Desorganisierter Typus.....	8
2.1.4.3 Katatoner Typus	8
2.1.4.4 Undifferenzierter Typus	8
2.1.4.5 Residualer Typus	8
2.1.4.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf	9
2.2 Ätiologie.....	9
2.2.1 Genetische Prädisposition.....	9
2.2.2 Umwelteinflüsse	10
2.2.2.1 Peripartale Komplikationen.....	11
2.2.2.2 Stress.....	11
2.2.2.3 Drogenmissbrauch	11
2.2.2.4 Immigration	12

2.2.2.5 Geburtsmonat	12
2.2.2.6 Urbanisation	12
2.2.2.7 Schädeltrauma	12
2.2.2.8 Virusinfektion.....	13
2.3 Neuropathologie.....	13
2.3.1 Modell der neuronalen Degeneration	13
2.3.2 Modell der neuronalen Entwicklungsstörung.....	14
2.4 Theorien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Schizophrenie	16
2.4.1 Gene und Geschlecht.....	16
2.4.2 Östrogen- Hypothese	16
2.5 Strukturelle Veränderungen bei der Schizophrenie	17
2.5.1 Makroskopische Veränderungen	17
2.5.1.1 Gesamt- und Kleinhirnvolumen	18
2.5.1.2 Temporallappen- und Hippocampusvolumen	18
2.5.1.2.1 Funktionelle Neuroanatomie des Hippocampus.....	19
2.5.1.2.2 Makroskopische Veränderungen des Hippocampus bei Patienten mit Schizophrenie.....	21
2.5.1.2.3 Mikroskopische Veränderungen des Hippocampus bei Patienten mit Schizophrenie.....	23
2.5.1.3 Frontallappen	24
2.5.1.3.1 Supplementär- Motorisches Kortexareal.....	25
2.5.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hirnstrukturen	26
2.6 Kognitive Defizite bei der Schizophrenie	27
2.6.1 Intelligenz	28
2.6.2 Gedächtnis	28
2.6.2.1 Mehrspeichermodelle des Gedächtnis.....	28
2.6.2.2 Mechanismen der Hippocampus- abhängigen Gedächtnisbildung.....	30
2.6.2.3 Gedächtnisdefizite bei Patienten mit Schizophrenie	31
2.6.3 Aufmerksamkeit	33
2.6.4 Exekutivfunktionen	34
2.6.5 Geschlechtsspezifische kognitive Beeinträchtigung	34

2.7 Zusammenhänge zwischen strukturellen Veränderungen und kognitiven Defiziten.....	35
2.7.1 Hippocampusvolumen und Kognition bei Patienten mit Schizophrenie	35
2.7.2 Frontallappenvolumen und Kognition bei Patienten mit Schizophrenie	36
2.7.2.1 Supplementär- Motorisches Kortexareal und Kognition	36
2.8 Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und kognitiven Defiziten	37
2.8.1 Positive Symptomatik und kognitive Defizite.....	37
2.8.2 Negative Symptomatik und kognitive Defizite	38
2.8.3 Desorganisierte Symptomatik und kognitive Defizite.....	38
2.8.4 Depressive Symptomatik und kognitive Defizite.....	39
3 Methoden.....	40
3.1 Untersuchte Gruppen.....	40
3.1.1 Die Patientenstichprobe.....	40
3.1.1.1 Ausprägung und Schweregrad der Schizophrenie in der Patientengruppe	41
3.1.1.2 Medikation der Patientengruppe.....	42
3.1.2 Die gesunde Kontrollgruppe.....	42
3.1.3 Überprüfung der Parallelisierung und Vergleich der Parameter beider Gruppen	43
3.1.3.1 Soziodemographische Parameter.....	43
3.2 Untersuchungsablauf	44
3.3 Untersuchungsverfahren	44
3.3.1 Psychiatrische Diagnostik	45
3.3.1.1 Diagnostisches Inventar SKID- I.....	45
3.3.1.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).....	45
3.3.2 Neuropsychologische Tests	47
3.3.2.1 Testung der Intelligenzleistung (HAWIE- R)	47
3.3.2.2 Testung der Gedächtnisleistung (WMS-R)	48

3.3.2.3 Testung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT, TAP)	49
3.3.3 Magnetresonanztomographie	51
3.3.4 Kriterien zur Messung der Hirnvolumina.....	51
3.3.4.1 Gesamthirnvolumen.....	52
3.3.4.2 Kleinhirnvolumen.....	53
3.3.4.3 Hippocampus	53
3.3.4.4 Supplementär- Motorisches Kortexareal (SMA).....	53
3.4 Statistische Analyse	55
3.4.1 Datenstruktur	55
3.4.2 Statistische Auswertungsverfahren	56
3.5 Hypothesen und explorative Fragestellungen.....	56
3.5.1 Hypothesen (H)	56
3.5.2 Explorative Fragestellungen (E).....	57
4 Ergebnisse.....	59
4.1 Ergebnisse der Hirnvolumetrie	59
4.1.1 Unterschiede zwischen gesunden und schizophrenen Probanden bezüglich der Hirnvolumina	60
4.1.2 Unterschiede bezüglich der Hirnvolumina innerhalb der Schizophreniegruppe	63
4.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hirnvolumina	65
4.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Testleistungen	65
4.2.1 Intelligenzleistung	68
4.2.2 Gedächtnisleistung	69
4.2.3 Aufmerksamkeitsleistung	74
4.3 Korrelationen zwischen Hirnvolumen und kognitiven Defiziten.....	75
4.3.1 Korrelation von Hirnvolumen und Intelligenzleistung.....	75
4.3.2 Korrelation von Hirnvolumen und Gedächtnisleistung.....	76
4.3.3 Korrelation von Hirnvolumen und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit	77
5 Diskussion.....	79
5.1 Methodische Überlegungen	80

5.1.1 Die Stichprobe	80
5.1.2 Einflüsse der Medikation.....	81
5.1.3 Volumetrierung.....	83
5.1.4 Generelle Überlegungen zur wissenschaftlichen Einordnung der Befunde.....	84
5.2 Hirnmorphometrische Auffälligkeiten schizophrener Probanden	85
5.2.1 Gesamt- und Kleinhirn (H 1 und 2).....	85
5.2.2 Hippocampus (H 3a und b).....	87
5.2.2.1 Volumenauffälligkeiten	87
5.2.2.2 Volumenänderung des Hippocampus im Krankheitsverlauf	88
5.2.2.3 Seitendifferenz des Hippocampusvolumens.....	89
5.2.2.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede des Hippocampusvolumens (EV 2)	90
5.2.2.5 Temporallappen und Symptome.....	91
5.2.3 Supplementär- Motorisches Kortexareal (EV 1).....	92
5.3 Neuropsychologische Testleitungen schizophrener und gesunder Probanden	94
5.3.1 Intelligenzleistung (H 4).....	94
5.3.2 Gedächtnisleistung (H 5 und 6).....	95
5.3.3 Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit als Teil der Aufmerksamkeitsleistung (H 7)	97
5.4 Korrelation zwischen strukturellen Veränderungen schizophrener Gehirne und kognitiven Defiziten (E 4).....	98
5.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Schizophrenie	99
5.5.1 Geschlechtsspezifische Anatomische Unterschiede.....	99
5.5.2 Geschlechtsspezifische kognitive Unterschiede (E 3).....	100
5.5.3 Geschlechtsspezifischer Dimorphismus bei der Korrelation von regionaler Neuropathologie und Symptomen.....	104
5.6 Theorien zur Ursache geschlechtsspezifischer Unterschiede	105
5.6.1 Die Östrogen- Hypothese	105
5.6.2 Theorie verschiedener Schizophrenie- Subtypen	107

6 Zusammenfassung	109
--------------------------------	------------

7 Literaturverzeichnis	110
-------------------------------------	------------

Anhang

- A 1: Auszug aus der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10)
- A 2: Medikation der Patientengruppe
- A 3: Geschlechtsspezifische Unterschiede der Intelligenzleistung, getestet mit HAWIE-R
- A 4: Geschlechtsspezifische Unterschiede der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, getestet mit TMT, Teil A und B
- A 5 : Korrelation von Hippocampusvolumen und Testleistung des WMS-R mit seinen Untertests ZSV, ZSR, BSV und BSR
- A 6: Korrelation von Hippocampusvolumen und Testleistung des TMT, Teil A und B
- A 7: Anamnese- und Informationbögen

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Commissura anterior
AW	Allgemeines Wissen
BDNF	Brain Derived Neurotropic Factor
BE	Bildergänzungstest
BI	Bürgerinitiative
BSR	Blockspanne rückwärts
BSV	Blockspanne vorwärts
CCTCC	Kortex-Cerebellum-Thalamus-Kortex-Kreislauf
CPZ	Chlorpromazin
df	Freiheitsgrade
Diag.	Diagramm
F	Prüfgröße
GABA	Gamma- Aminobuttersäure
GF	Gemeinsamkeitenfinden
GH	Gesamthirnvolumen
GYM	Gymnasium
HAWIE- R	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, revidierte Form
HCL	Hippocampusvolumen links
HCR	Hippocampusvolumen rechts
HS	Hauptschule
IQ	Intelligenzquotient
KH	Kleinhirnvolumen
LG	Logisches Gedächtnis
MANOVA	Multivariate analysis of variance
MAP	Mikrotubuli Assembly Protein
ml	Milliliter
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MT	Mosaiktest

MW	Mittelwert
N	Anzahl der Probanden
p	Signifikanz
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PC	Commissura posterior
r	Korrelation nach Pearson
RS	Realschule
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SCID	Structurated Clinical Interview for DSM- IV
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für das DSM- IV
SMA	Supplementär- Motorisches Kortexareal
SMAL	Volumen des pre- Supplementär- Motorisches Kortexareals- links
SMAR	Volumen des pre- Supplementär- Motorisches Kortexareals rechts
SMAPL	Volumen des Supplementär- Motorisches Kortexareals- proper links
SMAPR	Volumen des Supplementär- Motorisches Kortexareals- proper rechts
SNAP	Synaptosomales Assoziiertes Protein
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TMT	Trail Making Test
U	Prüfgröße nach Mann- Whitney
VBM	Voxel Based Morphometry
VR	Visuelle Reproduktion
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WMS-R	Wechsler Memory Scale, revidierte Form
ZSR	Zahlenspanne rückwärts
ZSV	Zahlenspanne vorwärts

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Einteilung von Schizophreniesymptomen nach Schneiders Wissenschaftskonzept	2
Tab. 2:	Das dimensionale Klassifikationsmodell nach Liddle.....	4
Tab. 3:	Stichprobenbeschreibung der Schizophreniepatienten.....	41
Tab. 4:	Schizophrenie-Subtypen nach DSM-IV	41
Tab. 5:	Parameter klinischer Fremdeinschätzung der Patientengruppe	42
Tab. 6:	Soziodemographische Parameter der Patienten- und Kontrollgruppe	43
Tab. 7:	Mittlere Volumina der untersuchten Hirnstrukturen schizophrener und gesunder Probanden.....	60
Tab. 8:	Korrelation der Mittelwerte des Gesamthirnvolumens mit den übrigen Hirnvolumina	61
Tab. 9:	Vergleich regionaler Gehirnvolumina von Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollen	62
Tab. 10:	Unterschiede der Hirnvolumina zwischen der paranoid- schizophrener Gruppe und anderen Schizophrenie- Subtypen I	64
Tab. 11:	Unterschiede der Hirnvolumina zwischen der paranoid- schizophrener Gruppe und anderen Schizophrenie- Subtypen II.....	65
Tab. 12:	Unterschiede der Hirnvolumina gesunder und schizophrener Frauen I.....	65
Tab. 13:	Unterschiede der Hirnvolumina gesunder und schizophrener Frauen II.....	66
Tab. 14:	Unterschiede der Hirnvolumina gesunder und schizophrener Männer I.....	66
Tab. 15:	Unterschiede der Hirnvolumina gesunder und schizophrener Männer II.....	67
Tab. 16:	Intelligenzleistung (Testergebnisse der HAWIE- R- Untertests) gesunder und schizophrener Probanden.....	69

Tab. 17:	Gedächtnisleistung (Testergebnisse der WMS- R- Untertests) gesunder und schizophrener Probanden.....	70
Tab. 18:	Unterschiede der Langzeitgedächtnisleistung schizophrener und gesunder Frauen	71
Tab. 19:	Unterschiede der Langzeitgedächtnisleistung schizophrener und gesunder Männer.....	71
Tab. 20:	Unterschiede der Langzeitgedächtnisleistung schizophrener und gesunder Männer und Frauen.....	72
Tab. 21:	Aufmerksamkeitsleistung (Testergebnisse der TAP und TMT) gesunder und schizophrener Probanden	74
Tab. 22:	Korrelation der Intelligenzleistung (HAWIE- R Untertests) mit den Hippocampusvolumina schizophrener und gesunder Probanden	75
Tab. 23:	Korrelation der Gedächtnisleistung (Testergebnisse der WMS- R- Untertests) mit den Hippocampusvolumina schizophrener und gesunder Probanden	77
Tab. 24:	Korrelationen zwischen den Ergebnissen im Trail Making Test und den Hirnvolumina schizophrener Probanden	78
Tab. 25:	Korrelationen zwischen den Ergebnissen im Trail Making Test und den Hirnvolumina gesunder Probanden.....	78

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Neuronale Vernetzung cerebraler Strukturen der Gedächtnisbildung.....	20
Abb. 2:	Das menschlichen Gedächtnis und damit assoziierte Hirnregionen.....	30
Abb. 3:	MRT- Aufnahme mit Markierung der SMA.....	55

Diagrammverzeichnis

Diag. 1:	Hippocampusvolumina schizophrener Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.....	63
Diag. 2:	Geschlechtsspezifischen Unterschiede des Hippocampusvolumens schizophrener und gesunder Probanden.....	68
Diag. 3:	Vergleich der Testergebnisse der <i>WMS- R-</i> Untertests von Männern und Frauen	73
Diag. 4:	Korrelation von Hippocampusvolumen mit der Gedächtnisleistung schizophrener Männer und Frauen	77

1 Einleitung

Schizophrenie ist eine schwer wiegende psychische Erkrankung, die zu einer umfassenden Beeinträchtigung kognitiver und emotionaler Systeme des menschlichen Gehirns führt. Sie hat drastische Auswirkungen auf die Persönlichkeit des Patienten und beeinträchtigt häufig jeden Aspekt des Lebens- nicht nur für ihn selbst, sondern auch für nahe Familienmitglieder (Johnson, 1990). Ihre Symptome sind vielgestaltig und deren Ausprägung individuell unterschiedlich, was die Behandlung mit Psychopharmaka erschwert. Obwohl durch moderne atypische Neuroleptika ein Behandlungserfolg bezüglich der psychotischen Symptome erreicht werden kann, ist ihr Nutzen zur Reduktion der Negativsymptomatik und der kognitiven Dysfunktion noch nicht ausreichend belegt (Meltzer und McGurk, 1999). Auch unter einer optimalen medikamentösen Therapie wird häufig kein normales Funktionsniveau erreicht und die Patienten sind meist stark in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt.

Man weiß mittlerweile, dass der Schizophrenie eine multifaktorielle Genese zu Grunde liegt, sowohl genetische Veränderungen als auch Umwelteinflüsse tragen zur Entstehung der Erkrankung bei.

In der vorliegenden Arbeit sollen zunächst strukturell- morphologische Auffälligkeiten bestimmter Hirnregionen (Gesamthirn, Kleinhirn, Hippocampus, Supplementär-Motorisches Kortexareal) schizophrener Patienten mittels MRT- Morphometrie untersucht und mit denen gesunder Personen verglichen werden. Im zweiten Teil dieser Arbeit wird ein möglicher Zusammenhang dieser strukturellen Abweichungen mit kognitiven Defiziten überprüft.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Phänomenologie

2.1.1 Schizophreniebegriff

Vor mehr als 90 Jahren wurde der Begriff der Schizophrenie vom schweizer Psychiater **Egon Bleuler** (1857 – 1939) eingeführt, um eine Krankheit zu beschreiben, die zu einer „Spaltung der psychischen Funktionen“ führt (*schizo-* griech.: gespalten; *phren-* griech.: Geist). Bleuler charakterisierte die wichtigsten Merkmale der Erkrankung als eine Verselbstständigung seelischer Teilfunktionen, einer Unfähigkeit, klare Gedanken zu fassen und „assoziative Fäden“ im Sprach- und Denkprozess zusammenzufügen (Andreasen, 2002).

Vorher wurden schizophrene Symptome wie Hebephrenie, Katatonie und Paranoia von **Emil Kraepelin** (1856 – 1926) unter dem Begriff „Dementia praecox“ (vorzeitige Verblödung) zusammengefasst und gegen günstiger verlaufende, z. B. manisch-depressive Erkrankungen, abgegrenzt. Er charakterisierte bereits intellektuelle Beeinträchtigung als ein kennzeichnendes Symptom dieses Krankheitsbildes.

1939 veröffentlichte **Kurt Schneider** (1887 – 1961) eine Einteilung der Schizophrenie-Symptome in Symptome ersten und zweiten Ranges (siehe dazu **Tabelle 1**), wobei es sich bei Symptomen ersten Ranges um solche handelt, die sich eindeutig von Verhaltensweisen gesunder Menschen unterschieden. Andere schizophrene bedingte klinische Auffälligkeiten sah er als „Zweitrangssymptome“ an.

Tab. 1: Einteilung von Schizophreniesymptomen nach dem Wissenschaftskonzept von Schneider

Symptome ersten Ranges	Symptome zweiten Ranges
Gedankenlautwerden	Alle übrige Sinnestäuschungen
Dialogische Stimmen	Wahneinfälle
Kommentierende Stimmen	Ratlosigkeit
Leibliche Beeinflussungserlebnisse	Depressive und frohe Verstimmung
Gedankenausbreitung	Erlebte Gefühlsverarmung
Wahnwahrnehmungen	
Gefühl des „von außen Gemachten“	

2.1.2 Klassifikationsmodelle

Die Schizophrenie kann anhand ihrer Symptome (Vorhandensein, Ausprägung) klassifiziert werden, wobei sich die einzelnen Modelle zum Teil stark ähneln bzw. überlappen und durchaus nebeneinander zur Anwendung kommen.

Im Folgenden sollen die klinisch- diagnostischen Klassifikationen nach *ICD-10* und *DSM- IV* sowie das *Dimensionale Klassifikationskonzept nach Liddle* vorgestellt werden, bei denen es sich um gängige klinische Modelle handelt.

Es existieren zahlreiche weitere Modelle, welche biologische, psychodynamische und soziologische Konzepte zur Einteilung der Schizophrenie umfassen, deren Darstellung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

2.1.2.1 Klinisch- diagnostische Klassifizierung nach ICD- 10 und DSM- IV

Die *ICD- 10* (International Classification of Diseases, 10. Ausgabe) und das *DSM- IV* (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association) sind die zurzeit in Deutschland am meisten verwendeten klinischen Klassifikationsmodelle.

Ersteres führt alle bei der Schizophrenie auftretenden Symptome auf und bietet eine Unterteilung in Subtypen je nach vorhandenen Symptomen bzw. Krankheitsverlauf.

Das *DSM- IV* ordnet das Auftreten von Symptomen in einen strengeren zeitlichen Rahmen ein und verlangt darüber hinaus das Vorliegen von sozialer Beeinträchtigung des Patienten zur Diagnosestellung.

2.1.2.2 Dimensionales Klassifikationskonzept nach Liddle

Liddle entwarf 1987 ein Modell, welches die drei Dimensionen der positiven Symptomatik, der Negativsymptomatik sowie der Desorganisation in sich vereinte. Allerdings sind die einzelnen Dimensionen nicht völlig unabhängig voneinander zu betrachten (Smith et al., 1998) und auch nicht als krankheitsspezifisch anzusehen. Somit ist dieses Modell nicht zur kategorischen Differenzierung zwischen Schizophrenen und anderen psychiatrischen Patienten geeignet.

In sein Klassifikationsmodell integrierte *Liddle* außerdem Überlegungen zu neuroanatomischen Korrelaten der psychischen Störungen. Diese Zuordnung von Hirnarealen zu den einzelnen Dimensionen ist allerdings nicht unumstritten.

Tab. 2: Das dimensionale Klassifikationsmodell nach Liddle

Ort der Läsion	Linker dorsaler präfrontaler Kortex	Medialer Temporallppen	Rechter ventraler präfrontaler Kortex
Syndrome	Psychomotorische Verarmung	Realitätsverzerrung	Desorganisation
Symptome	Sprachverarmung Affektverfälschung Apathie (der Negativsymptomatik zugeordnet)	Wahn Halluzination (der Positivsymptomatik zugeordnet)	Formale Denkstörungen Ablenkbarkeit Inadäquater Affekt (dem Symptomenkomplex der Desorganisation zugeordnet)

2.1.3 Symptome

Das Krankheitsbild der Schizophrenie ist vielgestaltig und schwer über das Vorhandensein bestimmter Symptome definierbar, da diese, z. B. die Halluzination, der Wahn oder kognitive Defizite auch bei anderen psychischen Erkrankungen diagnostiziert werden können. Bei der Schizophrenie handelt es sich also viel mehr um einen Symptomkomplex, ein Syndrom, in dem verschiedene psychische Störungen nebeneinander vorkommen können.

Die Krankheitssymptome lassen sich in 3 Gruppen einteilen: Positive Symptome, negative Symptome und Desorganisation.

2.1.3.1 Positive Symptome

Zu den positiven Symptomen zählen Verhaltensweisen, die bei gesunden Personen nicht auftreten.

Dazu gehören **Halluzinationen, Wahn, formale Denk- und Ich- Störungen.**

Halluzinationen können als optische, olfaktorische, taktile und akustische Halluzinationen auftreten, wobei letztere am häufigsten vorkommen: Der Patient hört Stimmen, die seine Handlungen kommentieren (*kommentierende Stimmen*) oder über ihn in der dritten Person reden (*dialogische Stimmen*). Auch das *Gedankenlautwerden* gehört zu den akustischen Symptomen, vom Patienten werden hierbei die eignen Gedanken laut gehört.

Der **Wahn** ist mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von etwa 90 % im Verlauf der Erkrankung ein wichtiges Diagnosekriterium. Darunter werden die *Wahnstimmung*

(Patient hat die unbestimmte Ahnung, dass etwas passieren wird), *Wahneinfälle* (z. B. Verfolgungswahn), *Größenwahn* (oft religiöser Art) und der *Hypochondrische Wahn* (Angst, unter einer schweren körperlichen Krankheit zu leiden) zusammengefasst. Bezeichnend für das Vorliegen einer Wahn-Symptomatik ist die Tatsache, dass der Patient absolut von den Wahnhaltungen überzeugt und logischer Argumentation nicht zugänglich ist.

Zu den **formalen Denkstörungen** werden *Gedankenabreißen* (Gedankengänge erscheinen nicht flüssig und reißen spontan ab), *Denkzerfahrenheit* (sprachlichen Äußerungen fehlt der verbindende Zusammenhang), *Paralogik* (sprachliche Äußerungen sind semantisch inhaltslos), *Paragrammatismus* (zerfallene Syntax), *Neologismen* (der Patient verwendet eigene Wortschöpfungen), *Danebenreden* (fehlender Zusammenhang zwischen Frage und Antwort) und *Mutismus* (der Patient gibt keinerlei verbale Äußerungen mehr von sich) gezählt.

Als **Ich- Störungen** schließlich gelten intrapersonelle Vorgänge, die den Patienten Erlebniszustände des eigenen Ichs als fremd wahrnehmen lassen. Dazu gehören *Gedankeneingebung* (die eigenen Gedanken werden von außen beeinflusst), *Gedankenentzug* (dem Patienten werden seine Gedanken von außen entzogen), *Gedankenausbreitung* (die eigenen Gedanken sind für andere miterlebbare) und *Willensbeeinflussung* (Außenstehende lenken das Handeln des Patienten), wobei letzteres auch den Wahnsymptomen zugeordnet werden kann.

In akuten schizophrenen Episoden überwiegen häufig diese Positivsymptome, wobei man während des chronischen Verlaufs vermehrt negative Symptome findet (s. u.).

2.1.3.2 Negative Symptome

Negative Symptome sind Verhaltensweisen oder psychische Aspekte, die den Schizophreniepatienten im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung fehlen. Dazu zählen **Sprach-** und **Antriebsarmut, Apathie** und **Affektflachung** (innere und äußere Gefühllosigkeit). Des Weiteren kann die Fähigkeit, Lust und Freude bei angenehmen Beschäftigungen zu erleben, verloren gehen (**Anhedonie**). Häufig ist auch die **Depression** ein Bestandteil der Schizophrenie - Symptomatik.

2.1.3.3 Desorganisation

Unter dem Begriff der Desorganisation werden bizarre Verhaltensweisen zusammengefasst, die sich auch in Sprache und Denken der Patienten erkennen lassen. Es kommt zu einer inhaltlichen Denkstörung mit Lockerung von Assoziationen und Auflösung der logischen Denkstruktur, gedanklicher Verarmung und Inhaltlosigkeit.

Neben diesen Hauptsymptomen lassen sich noch folgende andere Symptome diagnostizieren:

2.1.3.4 Katatonie

Beim **katatonen Stupor** erstarrt der Patient in einer bestimmten Haltung, nimmt Haltungstereotypen ein oder zeigt eine wächserne Biagsamkeit der Glieder (Flexibilitas cerea). In Phasen **katatoner Erregung** lassen sich beim Patienten eine starke motorische Aktivität, Aggressivität sowie eine Selbst- und Fremdgefährdung feststellen.

2.1.3.5 Kognitive Dysfunktion

Unter dem Symptom der kognitiven Dysfunktion können **Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwäche, Einbußen der Intelligenz-, Gedächtnis- und Lernleistung** zusammengefasst werden.

Die *Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwäche* macht sich dadurch bemerkbar, dass dem Patienten das Herausfiltern relevanter gegenüber irrelevanten Reizen oder der gezielte Wechsel zwischen verschiedenen Aufmerksamkeitsfoci schwer fällt. Auch die Fähigkeit, Aufmerksamkeit über einen längeres Zeitintervall aufrecht zu halten, ist den Patienten oft nicht möglich.

Die *Intelligenzleistung*, ausgedrückt durch den Intelligenzquotienten (IQ), ist bei Schizophrenen im Durchschnitt meist etwas niedriger.

Die *Gedächtnis- und Lernleistung* sind erniedrigt, da neben einer Funktionsstörung des Arbeitsgedächtnisses auch Schwierigkeiten in der Konsolidierung und dem Abrufen von Erinnerungen vorliegen.

2.1.3.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schizophrenie- Symptomatik

Die Schizophrenie weist eine Inzidenz von 1 % in der Bevölkerung auf und manifestiert sich meist im Alter von 16 – 30 Jahren, wobei Frauen und Männer in etwa gleich häufig betroffen sind. Allerdings gibt es einige Studien, die ein höheres Erkrankungsrisiko bei Männern festgestellt haben (u. a. Hafner et al., 1989; Beiser et al., 1993; Kendler et al., 1995; Cannon et al., 1998; Duncan et al., 1998). Je strenger die Diagnosekriterien sind, desto größer wird der Anteil der Männer unter den diagnostizierten Schizophrenien (Lewine et al., 1984). In einer Studie von *Castle et al.* (1993) wurde Schizophrenie anhand von *DSM- III-* Kriterien 2.2 mal häufiger bei Männern als bei Frauen diagnostiziert.

Männer entwickeln häufiger eine negative Symptomatik (Goldstein et al., 1988; Castel und Murray, 1991; Shtasel et al., 1992; Schultz et al., 1997) bzw. zeigten eine stärkere Ausprägung dieser Symptomegruppe im Vergleich zu Frauen (Ring et al., 1996; Schultz et al., 1997).

Frauen hingegen entwickelten eher affektive, atypische Psychosen mit paranoiden, zyklischen Symptomen (Shtasel et al., 1992; Hafner et al., 1994; Kendler et al., 1995; Addington et al., 1996).

In der Ausprägung der positiven Symptomatik scheinen sich die Geschlechter allerdings nicht zu unterscheiden (Dworkin, 1990; Shtasel et al., 1992; Hafner et al., 1994; Fennig et al., 1995; Kendler et al., 1995).

Theorien zu den möglichen Ursachen der geschlechtsspezifischen Unterschiede sind in Kapitel 2.4 nachzulesen.

2.1.4 Schizophrenietypen und Krankheitsverlauf

Oft persistiert die Schizophrenie ein Leben lang. Der Verlauf ist je nach Schizophrenietyp unterschiedlich, die Erkrankung kann kontinuierlich oder schubweise fortschreiten. Eine Einteilung in Schizophrenie- Subtypen nach ICD- 10 findet sich im Anhang dieser Arbeit, wobei ein Typus über den Verlauf der Krankheit nicht stabil sein muß.

An Schizophrenietypen unterscheidet man folgende:

2.1.4.1 Paranoid- halluzinatorischer Typus: Patienten, die unter dieser Form der Schizophrenie leiden, weisen meist ausgeprägte Wahnphänomene oder akustische Halluzinationen bei weitgehendem Erhalt der Affektivität und der kognitiven Funktionen auf. Die Störung beginnt im Vergleich zu anderen Schizophrenietypen meist später und die charakteristischen Merkmale können auf lange Sicht stabiler sein. Nach einem Prodromalstadium kommt es zu einer akuten psychotischen Episode mit oben genannten Symptomen. Nach Abklingen dieser akuten Phase persistieren bei 60% der Patienten mehr oder weniger stark ausgeprägte unspezifische negative Symptome, bei 50% wiederholen sich die akuten Episoden, in 25% der Fälle kommt es zu einem chronischen Krankheitsverlauf. Dieser Typ stellt die häufigste Form der Schizophrenie dar.

2.1.4.2 Desorganisierter Typus

Vorherrschend sind bei dieser Schizophrenieform eine desorganisierte Sprechweise, desorganisiertes Verhalten und verflachter oder inadäquater Affekt.

2.1.4.3 Katatoner Typus

Liegen beim Patienten eine motorische Unbeweglichkeit, eine übermäßige motorische Aktivität, extremer Negativismus oder Mutismus oder merkwürdige Willkürbewegungen (Manierismen, Grimassieren, Bewegungsstereotypien) vor, spricht man vom katatonen Typus der Schizophrenie.

2.1.4.4 Undifferenzierter Typus

Der Patient zeigt Schizophreniesymptome wie Beschäftigung mit wahnhaften Ideen oder akustische Halluzinationen ohne dass diese sich dem paranoiden, desorganisierten oder katatonen Typus zuordnen lassen.

2.1.4.5 Residualer Typus

Hierbei handelt es sich um eine chronische Form der Schizophrenie nach früher durchgemachter akuter Episode. Dieser Typ wird durch Negativsymptomatik charakterisiert.

2.1.4.6 Geschlechtsspezifischen Unterschiede im Krankheitsverlauf

Im Erkrankungsalter und Verlauf lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen: Männer erkranken ca. 3 - 5 Jahre früher als Frauen (Eaton, 1985; Hafner et al., 1989; 1994; 1998); sie zeigen einen Erkrankungsgipfel zwischen 15 - 25 Jahren gefolgt von einer steten Abnahme der Ersterkrankungen, während Frauen einen Erkrankungsgipfel zwischen 15 und 30, einen weiteren, kleinen zwischen 45 und 49 und einen dritten jenseits der 65 aufwiesen (Hafner et al., 1998 a, b). Das Risiko, in höherem Alter (über 40 oder 45 Jahren) an Schizophrenie zu erkranken, ist bei Frauen ca. 2 - 3 mal höher als bei Männern (Hafner et al., 1988; Hafner et al., 1998 b).

Die Ursache für diesen unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung bei beiden Geschlechtern scheint an dem ungleichen Einfluss des Geschlechtshormons Östrogen zu liegen (siehe dazu Kapitel 2.4).

2.2 Ätiologie

Besonders in Zwillings- und Adoptionsstudien bezüglich Schizophrenie konnte gezeigt werden, dass in der Pathogenese der Erkrankung genetische Faktoren und Umwelteinflüsse gleichermaßen eine Rolle spielen. Lange Zeit blieb unklar, wie der Beitrag dieser Komponenten im einzelnen aussah, doch mittlerweile beginnt sich ein mehr oder weniger klares Bild abzuzeichnen, wie Risikofaktoren zusammenwirken und sich gegenseitig beeinflussen können bzw. wie individuelle Faktoren ihren Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten.

2.2.1 Genetische Prädisposition

Unter den komplexen Gesundheitsstörungen, zu denen unter anderem Asthma, Diabetes, Bluthochdruck und Multiple Sklerose zählen, sind die psychischen Erkrankungen in einem relativ hohen Masse erblich (Chakravarti und Little, 2003). Tatsächlich ist die genetische Prädisposition psychischer Erkrankungen höher als die von Brustkrebs oder Herzerkrankungen, Krankheiten, deren familiäre Häufung in der Öffentlichkeit wohlbekannt ist.

Bei der Schizophrenie wird die Erbllichkeit auf ca. 60 – 85 % geschätzt (Cardno et al., 1999; Owen et al., 2002; Merikangas und Risch, 2003).

Aus zwei wichtigen Studien (Gottesmann und Bertelsen, 1989; Kringelen und Cramer, 1989) ging hervor, dass unter den Kindern der gesunden Zwillinge von Schizophreniepatienten ein erhöhtes Risiko besteht, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken. Trotz dieser Erkenntnisse ist es bis heute nicht gelungen, alle auslösenden Gene eindeutig zu identifizieren, was unter anderem auch daran liegt, dass an der Entstehung der Erkrankung verschiedene „Schizophreniegene“ und zusätzliche Umwelteinflüsse interagieren.

Dennoch wurden in den letzten Jahren einige Gene gefunden werden, die eine Rolle in der Ätiologie der Schizophrenie zu spielen scheinen. Verdächtige Gene sind das *Neuregulin- 1-* (Bakker et al., 2004; Shirts et al., 2004) und *Prolin- Dehydrogenase- Gen* (Collier und Li, 2003; McGuffin et al., 2003).

Bisher ist man immer davon ausgegangen, dass der zugrundeliegende Defekt der Krankheit in einem gestörten Dopamin- Neurotransmitter System zu finden sei, doch neuere Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass einige Gene, die für das Auftreten der Schizophrenie mitverantwortlich gemacht werden, vielmehr eine Rolle im Glutamat - Neurotrasmitterkreislauf spielen. So zum Beispiel das präsynaptische *Vesikuläre- Glutamate- Transporter- 1- Gen* (VGLUT 1), dessen Expression in einigen hippocampalen Regionen erniedrigt ist (Harrison und Eastwood, 2003). Dieser Befund wird durch Hinweise von funktionell und strukturell beeinträchtigten glutamatergen hippocampalen Neuronen bestätigt (Heckers und Konradi, 2002; Harrison et al, 2003).

2.2.2 Umwelteinflüsse

Umwelteinflüsse sind zu 15 – 40 % an der Entstehung der Schizophrenie beteiligt. Es ist in einigen Fällen schwierig, den einzelnen Faktoren ein relatives Risiko zuzuschreiben (z. B. Stress), wohingegen andere Faktoren mit einem relativen Risiko von bis zu 10 belegt werden können (Immigration). Im folgenden Teil werden nun die Umwelteinflüsse, welche eine Erkrankung an Schizophrenie begünstigen können, aufgeführt.

2.2.2.1 Peripartale Komplikationen

Durch eine aktuelle Metaanalyse (Cannon et al., 2002) konnten drei verschiedene Kategorien von peripartalen Komplikationen herausgearbeitet werden, welche die Entstehung von Schizophrenie begünstigen: Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf, Komplikationen unter der Geburt und Störungen in der Fetalentwicklung.

Bei Störungen im Schwangerschaftsverlauf, wie es z. B. durch Praeclampsie, Diabetes, Blutungen oder Rhesusinkompatibilität der Fall sein kann, begünstigen wahrscheinlich eine fetale Hypoxie mit neurotoxischen Effekten auf den Fetus, ein gestörter Glucosekreislauf bzw. Autoimmunreaktionen das Erkrankungsrisiko.

Geburtskomplikationen wie Not- Sectio, atonischer Uterus oder Asphyxie können ebenfalls durch fetale Hypoxie zu neurotoxischen Schäden führen und erhöhen somit die Wahrscheinlichkeit, an Schizophrenie zu erkranken.

Schließlich wurde eine Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Erkrankungsrisiko gefunden, deren Zusammenhang jedoch noch unklar ist.

2.2.2.2 Stress

Es ist allgemein akzeptiert, dass Stress an der Pathogenese der Schizophrenie mitwirken kann, allerdings bleibt die Definition von Stress in diesem Zusammenhang ungenau. Schizophrene zeigen eine abnormale biologische Antwort auf Stressoren und die Erfahrung hat gezeigt, dass eine Stressreduktion für den Patienten einen wichtigen Bestandteil im Umgang mit der Erkrankung darstellt (American Psychiatric Association, 2004).

2.2.2.3 Drogenmissbrauch

Zwischen dem Konsum von Drogen und dem Auftreten psychischer Erkrankungen wird schon lange ein Zusammenhang gesehen. Besonders Cannabis wird hierbei die Rolle eines Triggerfaktors zugeschrieben (Smit et al., 2004). Auch in der Population der Schizophreniepatienten besteht ein erhöhter Anteil von Cannabisgebrauch. Allerdings bestehen dafür verschiedene Erklärungsansätze: So könnte es sich z. B. um ein Resultat angewandter Selbstmedikation handeln, um die bereits vorhandenen ersten Symptome zu dämpfen. Doch häufen sich die Beweise, dass die genetisch verankerte

Bereitschaft an Schizophrenie zu erkranken, durch den Gebrauch von Cannabis verstärkt werden kann (Arsenault et al., 2004).

Ebenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Metamphetaminen und einem späteren Auftreten von Schizophrenie aufgezeigt werden (Mikami et al., 2003).

2.2.2.4 Immigration

Verschiedene ethnische Gruppen von Migranten der ersten Generation zeigten eine erhöhte Erkrankungsrate an Schizophrenie. Die Erklärung, die dieser Entdeckung zugrunde liegt, ist noch unklar, man vermutet jedoch, dass die Erfahrung von sozialer Not (Isolation, Verlust gewohnter Strukturen etc.) in dieser Population dabei eine Rolle spielt.

2.2.2.5 Geburtsmonat

Wenn auch hier eine Erklärung vorerst ausbleiben muss, so findet sich in dem Bevölkerungsteil, der in den Wintermonaten geboren wurde, eine Häufung an Schizophrenie- Erkrankungen. In der Äquatorialregion, wo jahreszeitliche Veränderungen minimal sind, lassen sich hingegen keine monatlichen Unterschiede bezüglich des Auftretens der Erkrankung erkennen (Tochigi et al., 2004). Eventuell spielt ein gehäuftes Auftreten von Infektionen der Mutter während der kalten Jahreszeit hierbei eine Rolle.

2.2.2.6 Urbanisation

Personen, die in städtischer Umgebung geboren und aufgewachsen sind, weisen im Vergleich zur Landbevölkerung eine größere Wahrscheinlichkeit auf, an Schizophrenie zu erkranken (Mortensen et al., 1999). Man nimmt an, dass das häufigere Auftreten von Infekten, Geburtskomplikationen und der Einfluss toxischer Substanzen (Abgase etc.) die Ursachen sind.

2.2.2.7 Schädeltraumata

Hatte man in der Vergangenheit eine Verbindung zwischen kindlichen Kopfverletzungen und einer erhöhten Bereitschaft, an Schizophrenie zu erkranken

gesehen, haben aktuelle Studien nun gezeigt, dass nur minimale Anhaltspunkte für einen Zusammenhang bestehen (AbdelMalik et al., 2003).

2.2.2.8 Virusinfektionen

Eine Infektion der Mutter mit dem Influenza- Virus während der Schwangerschaft scheint das Risiko des Kindes, später an Schizophrenie zu erkranken, zu erhöhen (Limosin et al., 2003; Brown et al., 2004; siehe dazu auch Kapitel 5.6.2).

2.3 Neuropathologie

Bereits 1891 wurde von *Clouston* eine Entwicklungsstörung des Gehirns als Ursache für die Entstehung der Schizophrenie vorgeschlagen (Murray und Woodruff, 1995) und in den folgenden Jahren begann man, sich vermehrt mit möglichen neuropathologischen Störungen als Erkrankungsursache zu beschäftigen (Southard, 1915). Es mussten jedoch erst mehrere Jahrzehnte intensiver Forschung vergehen, bis diese Hypothese eine allseits akzeptierte wissenschaftliche Anerkennung fand, und noch heute bleibt die Diskussion über die neuropathologischen Ursachen der Schizophrenie äußerst lebendig.

Die Hypothesen über die Pathogenese der Erkrankung sind dabei sowohl aus wissenschaftlichen als auch aus praktischen Gründen interessant. So könnte eine Bestätigung der Hypothese, dass es sich bei der Schizophrenie um einen fortschreitenden pathologischen Prozess handelt, dem Zeitpunkt, an dem die Behandlung begonnen wird, eine neue Wichtigkeit verleihen.

2.3.1 Modell der neuronalen Degeneration

Einige Autoren legten der Pathophysiologie der Schizophrenie einen neurodegenerativen Prozess zu Grunde. Neurodegeneration bedeutet einen kontinuierlichen Verlust von Hirngewebe, ausgelöst z. B. durch Autoimmunreaktionen, Infektionen oder ischämische Ereignisse. In den Gehirnen von Patienten, welche an neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Creutzfeld-Jakob- Krankheit oder Morbus Parkinson litten, finden sich Hinweise auf einen solchen degenerativen Prozess: senile Plaques, Angiopathie, Neuronenverlust oder Gliose. Besonders die Gliose gilt als wichtiges Anzeichen von Neurodegeneration (Woods,

1998) und bezeichnet eine Vermehrung von Gliazellen als Reaktion auf eine Entzündung im Gehirn. Da in einigen Gehirnen schizophrener Patienten eine Gliose gefunden wurde (z. B. beschrieb *Stevens* 1982 in 70 % der Schizophreniefälle, die er post mortem untersuchte, eine Gliose in periventrikulären Regionen), vermutete man, dass auch der Schizophrenie ein neurodegenerativer Prozess zu Grunde lag. Diese Theorie wird durch eine Verschlechterung der Symptome im Krankheitsverlauf gestützt. Allerdings blieb in vielen Untersuchungen der Gliosenachweis aus (Roberts et al., 1986; Arnold et al. 1996; Falkai et al., 1999; Harrison, 1999; Damadzic et al. 2001), oder es gab andere Ursachen für eine vorhandene Gliazellvermehrung wie kleine ischämische Bezirke oder Auffälligkeiten der Weißen Substanz, die nicht mit der Schizophrenie in Zusammenhang standen. Daher geht man mittlerweile davon aus, dass es sich bei der Gliose nicht um ein Schizophrenie- Charakteristikum handelt sondern um den Ausdruck eines komorbiden Prozesses. Außerdem konnte bisher eine progressive Abnahme des Hirngewebes nicht nachgewiesen werden (De Haan und Bakker, 2004). Dieser überwiegend festgestellte Mangel an Gliose oder neurodegenerativen Hinweisen lässt vermuten, dass der Erkrankung eine neuronale Entwicklungsstörung zu Grunde liegt.

2.3.2 Modell der neuronalen Entwicklungsstörung

Diese Erklärung besagt, dass es sich bei der Schizophrenie um eine neuronale Entwicklungsstörung handelt, deren Ursprung bereits während der Fetalzeit bzw. der Peripartalperiode anzunehmen ist und u. a. durch Ereignisse wie Ischämie (z. B. durch Geburtskomplikationen oder Infektionen) ausgelöst wird. Diese Ereignisse stören die normale neuronale Proliferation und die neuronale Migration von der Ventrikelregion in den cerebralen Kortex im fetalen bzw. frühkindlichen Gehirn, wodurch dessen Vulnerabilität erhöht wird und den Ausgangspunkt für das Auftreten der Erkrankung in späteren Jahren darstellen kann (zitiert nach Rehn und Rees, 2005). Die Theorie der gestörten Neuronenmigration wird durch eine abnorme kortikale Zytoarchitektur gestützt: Einige Studien konnten zeigen, dass die Myelinisierung, welche während der Fetalperiode beginnt und sich über mehrere Jahre erstreckt, in schizophrenen Gehirnen verändert ist (Review von Davis et al., 2003). Myelin und Oligodendrozytenproteine

waren vermindert, was an einem Mangel der kodierenden Gene zu liegen scheint (Tkachev et al., 2003).

Auch andere Moleküle, die an der Hirnreifung beteiligt sind, zeigten Abweichungen von denen in normalen Gehirnen:

Das *Mikrotubuli- Assembly- Protein* (MAP) ist beteiligt an der neuronalen zytoarchitektonischen Entwicklung. MAP- immunreaktive Neuronen wurden in der Weißen Substanz des Präfrontalen Kortex gefunden (Anderson et al. 1996) sowie im Subiculum (Teil der hippocampalen Formation) und in hippocampalen CA 1 Neuronen (Cotter et al., 1997). Die Autoren vermuten, dass es in der Schizophrenie während der neuronalen Entwicklung zu einer veränderten Zytoskelett- Zusammensetzung kommt.

Ebenfalls betroffen sind das *Growth Associated Protein- 43*, welches die Plastizität und Ausbildung von Synapsen beeinflusst und neurotrophe Faktoren wie der *Brain-Derived- Neurotrophic- Factor (BDNF)*, dessen Spiegel im Hippocampus und vorderen cingulären Kortex erhöht und dessen mRNA- Level im dorsolateralen präfrontalen Kortex erniedrigt war (Weickert et al., 2003).

Es besteht noch immer kein Konsens darüber, ob diese Entwicklungsstörung nur während der frühen Periode der Gehirnreifung auftritt oder ob es sich um einen kontinuierlichen Prozess handelt. Lieberman et al. (1997) schlagen eine Kombination aus einer fetalen Entwicklungsstörung, die durch beeinträchtigte neuronale Migration, Zytoarchitektur und Ausbildung von Synapsen gekennzeichnet ist und einer neurochemischen Sensibilisierung vor, die im frühen Erwachsenenalter auftritt. Letztere werde durch ein wiederholtes Einwirken von Umweltreizen (psychische Stressoren, Drogen) ausgelöst, worauf das schizophrene Gehirn nicht mit Gegenregulation reagiere, sondern es zu einer Hyperreaktivität des dopaminergen Systems komme. Durch diese Überreizung des Gehirns mit neuronalen Botenstoffen komme es in einem dritten Schritt zu neurotoxischen Effekten dieser Neurotransmitter, was Apoptose (programmierter Zelltod) und somit strukturelle Veränderungen hervorrufe.

Auch Weinberger et al. (1995, 1999) und Harrison (1997) vermuten gestörte ontogenetische Prozesse wie programmierter Zelltod, neuronale Migration oder Synapsenausbildung als Pathomechanismus der Schizophrenie.

2.4 Theorien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Schizophrenie

2.4.1 Gene und Geschlecht

Crow (1988) stellte die These auf, dass ein Genlokus der pseudoautosomalen Region an der Vererbung der Schizophrenie beteiligt sein könnte. Die pseudoautosomale Region ist ein Teil eines Geschlechtschromosoms (z. B. Y), der mit einer Region des anderen Geschlechtschromosoms (X) eine Homologie aufweist und für die Paarung beider Chromosomen verantwortlich ist, jedoch keine Gene enthält, die für die Festlegung des Geschlechts kodieren (diese liegen auf dem spezifischen geschlechtsdefinierenden Teil der Chromosomen).

Das X und Y Chromosom sind in der geschlechtsspezifischen Region nicht rekombinant, in der pseudoautosomalen Region wahrscheinlich schon, was eine Sequenzabweichung der homologen X - Y Gene in dieser Region möglich macht. Y Gene können von Frauen nicht weitergegeben werden, ein Mann hingegen überträgt sein Y Chromosom mit der veränderten Gensequenz an seinen Sohn.

Eine pseudoautosomale Gentransmission ist daher wahrscheinlicher, wenn das Kind dem gleichen Geschlecht angehört wie der erkrankte Vater. Studienergebnisse von *Crow et al.* (1988), *Lichtermann et al.* (1989) und *Gorwood et al.* (1992) stützen die Theorie des bevorzugten Auftretens der Erkrankung in gleichgeschlechtlichen Eltern-Kind- Paaren, wenn der Vater erkrankt war, allerdings sind die Ergebnisse noch inkonsistent.

2.4.2 Östrogen- Hypothese

Es gibt Hinweise auf einen protektiven Effekt des Östrogens, der das Gehirn von Männern und Frauen unterschiedlich vulnerabel macht für das Auftreten psychischer Erkrankungen. Zum einen nimmt Östrogen Einfluss auf die strukturelle Hirnreifung, die von der Peripartalperiode bis zur Pubertät reicht. Das männliche Gehirn reift aufgrund von niedrigeren Östrogenspiegeln und höheren Testosteronwerten langsamer als das der Frauen. Das bedeutet, dass Prozesse der neuronalen Vernetzung und der Myelinisierung von Axonen sowie die Lateralisierung von Hirnfunktionen zu einem späteren Zeitpunkt abgeschlossen sind als bei Frauen (Taylor, 1969).

Diese langsamere Entwicklung und relativ längere Unreife machen das männliche Gehirn anfälliger für früh auftretende Schädigungen. Eventuelle Störungen, die in

dieser empfindlichen Phase der Hirnreifung auftreten, können strukturelle Abweichungen cerebraler Areale nach sich ziehen. Ein früherer Erkrankungszeitpunkt führt dann unter anderem zu einer ausgeprägteren Schädigung kognitiver und sozialer Entwicklungsprozesse (Leung und Chue, 2000).

Die bereits erwähnte unterschiedliche Lateralisierung von Hirnfunktionen trägt wahrscheinlich entscheidend zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Schizophrenie bei. Bei Männern verläuft dieser Lateralisierungsprozess zwar langsamer als bei Frauen (Buffery, 1971; Geschwind und Galaburda, 1985), insgesamt ist sie jedoch ausgeprägter (McGlone, 1980). Dies resultiert in einer leistungsstärkeren linken (dominanten) Hemisphäre bei Frauen mit besserer linguistischer Funktion, bei Männern hingegen sind die nicht- dominanten rechtshemisphärischen Funktionen (visuell-räumlich) stärker ausgeprägt als bei Frauen. Diese stärkere Lateralisierung des männlichen Gehirns und schwächere Funktionsleistung der dominanten Hemisphäre machen es gegenüber den Pathomechanismen der Schizophrenie angreifbarer und führen außerdem zu dem unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbild beider Geschlechter (Flor- Henry, 1978 und 1990).

2.5 Strukturelle Veränderungen bei der Schizophrenie

Mit der Einführung bildgebender Verfahren (z. B. Computertomographie, Magnet-Resonanztomographie, Positronen- Emissions- Tomographie) gelang es, hirnstrukturelle Veränderungen in vivo sichtbar zu machen. Diese Möglichkeit brachte neue Erkenntnisse über morphometrische Auffälligkeiten schizophrener Gehirne und führte außerdem zu einer Wiederbelebung der post- mortem- Forschung.

2.5.1 Makroskopische Veränderungen

Mittlerweile liegen viele Studien vor, die sich mit den morphometrischen Auffälligkeiten schizophrener Gehirne beschäftigt haben (Nelson et al., 1998; Wright et al., 2000; Shenton et al., 2001).

Folgende cerebrale Abweichungen schizophrener im Vergleich zu gesunden Gehirnen wurden berichtet:

- Verkleinertes Gesamthirnvolumen
- Vergrößertes Ventrikelvolumen, besonders Seitenventrikel

- Vermindertes Frontallappenvolumen
- Vermindertes Temporallappenvolumen
- Vermindertes Volumen der Basalganglien
- Vermindertes Thalamus- Volumen

Inmitten all dieser Untersuchungen mit zum Teil unbeständigen Ergebnissen haben sich volumetrische Veränderungen im Frontal - und Temporallappen als relativ konsistente Befunde herauskristallisiert. Diese Auffälligkeiten und deren funktionelle Entsprechungen auf der Verhaltensebene sind immer mehr in den Fokus der Schizophrenieforschung gerückt.

In dieser Arbeit wurde das Gesamthirn-, Kleinhirn- und Hippocampusvolumen sowie das Volumen einer Frontallappensubregion (supplementär- motorisches Kortexareal) untersucht.

2.5.1.1 Gesamt- und Kleinhirnvolumen

In vielen Studien konnte eine Verminderung des Gesamthirnvolumens gezeigt werden (Andreasen et al., 1994; Shenton et al., 1997; Harrison, 1999), in einer Meta- Analyse von *Wright et al.* (2000) wird über eine Volumenreduktion von bis zu 6 % berichtet. Bereits bei Patienten mit einer ersten Manifestation der Erkrankung konnte der Befund eines verkleinerten Gesamthirnvolumens erhoben werden, was für die Neurodegenerations- Hypothese und gegen die Annahme, dass ein chronischer Erkrankungsverlauf oder langjährige Psychopharmakaeinnahme Ursache der strukturellen Veränderungen seien, spricht.

Auch Untersuchungen des Kleinhirns ergaben überwiegend eine Volumenverminderung dieser Struktur (Rossi et al., 1993; Flaum et al., 1995; Meta- Analyse von Shenton et al., 2001).

2.5.1.2 Temporallappen- und Hippocampusvolumen

Bereits *Kraepelin* glaubte, dass Symptome wie Wahn und Halluzinationen ihren Ursprung in gestörten Temporallappenfunktionen hatten. Auch *Southard* (1910, 1915) berichtete über Temporallappen- Auffälligkeiten in post- mortem Hirnen von Patienten, die er ebenfalls mit akustischen Halluzinationen in Verbindung brachte.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun auf den Hippocampus, eine Struktur des medialen Temporallappens, eingegangen werden:

2.5.1.2.1 Funktionelle Neuroanatomie des Hippocampus

Der Hippocampus zählt neben Amygdala und Gyrus parahippocampalis zu den Strukturen des medialen Temporallappens.

Da Hippocampus und Amygdala unterschiedliche Funktionen zuzuordnen sind (Hippocampus wird mit Aspekten des Gedächtnisses, die Amygdala mit Emotionen in Verbindung gebracht) und sie sich anatomisch voneinander unterscheiden, sollten diese Strukturen auch getrennt voneinander untersucht werden. Der Hippocampus wird als zentraler Teil dieser Arbeit in Folgendem vorgestellt.

Der Hippocampus ist Teil des Reizverarbeitungszentrums des ZNS.

Er besteht aus drei Anteilen, dem Ammonshorn (Cornu ammonis), Subiculum und dem Gyrus dentatus, weshalb man auch von der Hippocampalen Formation spricht. Sensorische Informationen werden ihm von verschiedenen Kortex- Arealen über den peri- und entorhinalen Kortex (im angrenzenden Gyrus parahippocampalis), welche sich in unmittelbarer Nachbarschaft befinden, zugeleitet. Die Hippocampale Formation und die benachbarten Kortexregionen wirken gemeinschaftlich an der Gedächtnisbildung und kognitiven Prozessen mit. Die Afferenzen enden im Gyrus dentatus und Ammonshorn, letzteres ist in 4 verschiedene anatomische Bereiche (CA 1- CA 4) unterteilt. 90 % der Neurone dieser Teilbereiche sind Pyramidenzellen, welche untereinander glutamaterg vernetzt sind und von denen glutamaterge Axone in den kontra- und ipsilateralen entorhinalen Kortex, in den kontralateralen Hippocampus und direkt in den präfrontalen Kortex ziehen. Die enge Vernetzung von Hippocampus und präfrontalem Kortex ist besonders im Hinblick auf die Schizophrenie interessant, da bei dieser Krankheit über Dysfunktionen in beiden Bereichen berichtet wurde und diese einander bedingen oder triggern könnten (zitiert nach Sweatt, 2004).

Die extrinsischen Inputs gelangen über glutamaterge, serotoninerge, GABAerge, dopaminerge und cholinerge Projektionsfasern in den Hippocampus. All diese Neurotransmitter, von denen man annimmt, dass sie an den der Schizophrenie zugrunde liegenden Pathomechanismen beteiligt sind, finden sich also in dieser Struktur und sind essentiell für deren Funktion. GABA, Acetylcholin und Serotonin sind zum Beispiel an

der Synchronisierung der Erregungserzeugung und -leitung hippocampaler Neurone beteiligt, ein Effekt, der für Gedächtnisbildung und kognitive Prozesse unabdingbar ist. Folgende Abbildung soll die Zusammenhänge der verschiedenen Strukturen, die an der Gedächtnisbildung beteiligt sind, veranschaulichen (**Abbildung 1**):

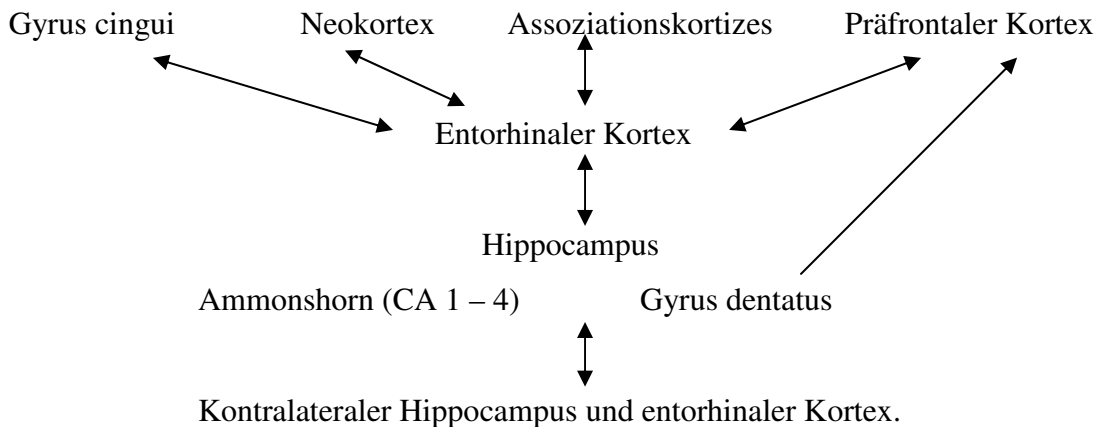


Abb. 1: Neuronale Vernetzung cerebraler Strukturen der Gedächtnisbildung

Man könnte sagen, dass der Hippocampus Langzeiterinnerungen in den Kortex „überführt“, wo sie gespeichert werden. Somit spielt er insbesondere eine wichtige Rolle für die Bildung von räumlichem- und Langzeitgedächtnis (Review von Burgess et al., 2002) sowie des semantischen Gedächtnis (Bayley et al., 2003; Mannes et al., 2003). Außerdem ist diese Struktur an der Regulation von Emotionen und Stress und an der Verarbeiten neuer Informationen beteiligt (Strange et al., 1999; Vinogradova, 2001).

Innerhalb des Hippocampus besteht eine Unterteilung in verschiedene Funktionsbereiche, so ist der linke vordere Teil für die Erzeugung verhaltensrelevanter und -irrelevanter neuer Informationen zuständig sowie zur Registrierung von Fehlanpassungen zwischen Erwartung und Erfahrungen, während der hintere Anteil Vertrautheit erzeugt (Strange et al., 1999 und 2001).

Auch zwischen linkem und rechtem Hippocampus liegen sowohl anatomische als auch funktionelle Unterschiede vor. Der rechte Hippocampus ist etwas größer und spielt eine wichtige Rolle für das räumliche Gedächtnis, der linke hingegen ist mehr an Prozessen des verbalen Gedächtnisses beteiligt (Blakemore und Falconer, 1967; Milner, 1968; Martin et al., 1999; De Toledo- Morrell et al., 2000).

Es wurde ebenfalls über leichte Seitenunterschiede bezüglich der Zytoarchitektur berichtet, so wiesen z. B. Neurone der linken Hemisphäre längere Dendriten und einen größeren Zellkörper auf als die der rechten Hemisphäre (Zaidel et al., 1995; Barrera et al., 2001).

2.5.1.2.2 Makroskopische Veränderungen des Hippocampus bei Patienten mit Schizophrenie

Ein verkleinertes hippocampales Volumen stellt einen der konsistenteren Befunde in der Schizophrenie dar (Nelson et al., 1998; Velakoulis et al., 1999). Zudem sind Gedächtnisdefizite, denen man eine Störung des Hippocampus zu Grunde legen kann, von vielen Untersuchern dokumentiert worden (McKenna et al., 1990; Saykin et al., 1991).

MRI- Studien haben gezeigt, dass Größe (Metaanalyse von Lawrie und Abukmeil, 1998; Nelson et al., 1998; Wright et al., 2000) und Gestalt (Csernansky et al., 2002) des Hippocampus bei Schizophrenen von denen gesunder Kontrollgruppen abweichen. In einer Meta- Analyse von *Geuze et al.* (2005), wurden die Ergebnisse von MR- basierten in vivo Untersuchungen des Hippocampus der letzten zwanzig Jahre mit folgendem Ergebnis ausgewertet:

- eine beidseitige Volumenverkleinerung wurde von einer Vielzahl von Studien berichtet (Bogerts et al., 1993; Buchanan et al., 1993; Gur et al., 2000; Falkai et al., 2002; Kwon et al., 2003), wobei die Volumenreduktion mit der Symptomstärke korrelierte (Flaum et al., 1995).
- *Becker et al.* (1996) und *Narr et al.* (2001) berichteten über einen beidseitig verkleinerten posterioren Anteil des Hippocampus im Vergleich mit gesunden Kontrollen.
- Andere Studien wiesen einen verkleinerten anterioren Hippocampus nach (Anderson et al., 2002; Pegues et al., 2003).
- Zum Teil konnte eine Volumenreduktion allein des linken Hippocampus festgestellt werden (Shenton et al., 1992; Hulshoff et al., 2001). *Bogerts et al.* (1993) berichteten über ein signifikant kleineres hippocampales Volumen des linken Hippocampus bei neu erkrankten Patienten. Deren linker Hippocampus war im Vergleich zu Kontrollpersonen um 20 % kleiner, der rechte hingegen zeigte eine Verkleinerung von

nur 8 % (nicht signifikant). Vergleich man diese Werte mit denen chronisch erkrankter Patienten, so wurde der Unterschied bezüglich des rechten hippocampalen Volumens deutlich: bei den chronisch Erkrankten waren beide Hippocampi um ca. 15 – 20 % verkleinert. Die Autoren sehen eine mögliche Erklärung darin, dass der linke Hippocampus bereits bei oder sogar vor Krankheitsbeginn ein kleineres Volumen aufwies und die Volumenabnahme des rechten Hippocampus erst als Folge des Krankheitsprozesses auftritt. Da sich jedoch keine eindeutigen Korrelationen zwischen Krankheitsdauer und Hippocampusvolumen finden ließen, scheint diese Erklärung unzureichend und macht eine andere Hypothese wahrscheinlicher: die Beidseitigkeit der Hippocampuspathologie, wie bei den chronischen Verläufen beobachtet, könnte vielmehr ein Merkmal bzw. die Folge von einer schwereren Form der Erkrankung sein, die für ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie sowie für eine schlechtere Prognose prädisponiert. *Gewschwind und Galaburda* (1985) machen eine zeitlich versetzte Entwicklung beider Hippocampi für deren Größendifferenz verantwortlich: der rechte Hippocampus entwickle sich etwas früher als der linke, so dass eine Schädigung des fetalen Gehirns während der Phase der neuronalen Entwicklung den linken Hippocampus stärker beeinträchtigen könnte als den rechten.

- Eine Meta- Analyse von volumetrischen MRT- Studien hat einen beidseitigen hippocampalen Volumenverlust bei Schizophrenen von circa 4 % dokumentiert (Nelson et al., 1998). *Sachdev et al.* (2000) berichten sogar über eine Reduktion um 6 – 11 %. In dieser Studie war die Gruppe der Schizophrenen deutlich jünger als die der Kontrollen, was die Signifikanz dieses Befundes erhöht.
- Viele Studien konnten keinerlei Größenunterschiede der hippocampalen Formation zu denen gesunder Kontrollpersonen aufzeigen (Kelsoe et al., 1988; Bryant et al., 1999; Deicken et al., 1999; Csernansky et al., 2002).

Der Befund eines verkleinerten Hippocampus konnte bereits bei Risikopatienten, die keinerlei Schizophreniesymptome zeigten (Keshavan et al., 2002; Phillips et al., 2002) und bei Patienten in einer ersten Erkrankungsepisode nachgewiesen werden (Bogerts et al., 1990b; Velakoulis et al., 1999; Kubicki et al., 2002). Dadurch können Veränderungen dieser Struktur als relativ robuste Befunde gewertet und die Annahme getroffen werden, dass diesen bereits zu einem solch frühen Zeitpunkt bestehenden

Abweichungen möglicherweise eine gestörte neuronale Entwicklung während der Fetalperiode beziehungsweise der Kindheit zugrunde liegt (siehe oben) und nicht Folge der Krankheit oder ihrer Behandlung ist. Zudem sind Effekte von Antipsychotika auf präsynaptische Nervenenden und Proteine weitestgehend auf Funde in den Basalganglien beschränkt, im Hippocampus wurde kaum je dergleichen nachgewiesen (Eastwood et al., 2000).

Über das Fortschreiten dieser Volumenänderung liegen gegensätzliche Befunde vor: einerseits wurde in Longitudinalstudien keinerlei Fortschreiten der hippocampalen Auffälligkeit nachgewiesen (Meta- Analyse von Nelson et al., 1998) - allerdings betrug die längste Studienlaufzeit im Rahmen dieser Meta- Analyse nur 4 – 5 Jahre, was möglicherweise zu kurz sein könnte, um Veränderungen aufzuzeigen. Auf der anderen Seite konnte eine Longitudinalstudie über zwei Jahre, welche die Größenreduktion des Hippocampus bei Kindern, die an Schizophrenie erkrankt waren, untersuchte, über eine Progredienz derselben berichten (Jacobsen et al., 1998). *DeLisi et al.* (1997a) haben in einer Longitudinalstudie bei Patienten mit chronischer Schizophrenie ebenfalls ein Fortschreiten der Volumenreduktion nachgewiesen. Eine mögliche Ursache für die inkonsistente Datenlage in diesem Bereich könnte die methodische Schwierigkeit der Parallelisierung der technischen Parameter der Aufnahmen bei MR-Längsschnittstudien sein.

2.5.1.2.3 Mikroskopisch Veränderungen des Hippocampus bei Patienten mit Schizophrenie

Da mikroskopische Veränderungen des Hippocampus in dieser Arbeit nicht untersucht werden konnten, sollen hier nur kurz einige Befunde aus diesem Gebiet aufgeführt werden.

- PMRT- Studien konnten zeigen, dass die metabolische Aktivität im Hippocampus symptombezogen verändert war (Friston et al. 1992; Tamminga et al., 1992; Medoff et al., 2001).
- Ebenso wurden neurochemische Auffälligkeiten im Hippocampus entdeckt, wie Veränderungen von Glutamat- (Kerwin et al., 1988; Gao et al., 2000; Law et Deakin, 2001), GABA- (Reynolds et al., 1990; Benes et al., 1996; Simpson et al., 1998), und

nikotinerger Rezeptoren (Freedman et al., 2000) sowie von serotoninerger Rezeptoren (Joyce et al., 1993; Burnet et al., 1996; East et al., 2002).

- Einige Studien haben über eine Verkleinerung und Änderung der Gestalt von hippocampalen Neuronen (Benes et al., 1991; Zaidel et al., 1997) sowie über eine veränderte Ausrichtung (Conrad et al., 1991) und Orientierung (Kovelmann et al., 1984) hippocampaler Pyramidenzellen schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen berichtet. Allerdings konnten diese Entdeckungen in späteren Studien nicht bestätigt werden und sind somit in Frage gestellt.

Ebenso wird eine Abweichung der Zelldichte des Hippocampus kontrovers diskutiert. So wurde sowohl eine Abnahme der Pyramidenzellzahl (Falkai et al., 1986) und deren verminderte Dichte (Jeste et al., 1989) beschrieben, in anderen Studien hingegen entdeckten die Autoren keinerlei Abweichung dieser Parameter von denen gesunder Kontrollgruppen (Benes et al., 1991; Arnold et al., 1995; Heckers et al., 1991). Möglicherweise waren die untersuchten Fallzahlen der einzelnen Studien zu gering um eine signifikante Größenänderung einer solch kleinen Struktur zu erfassen.

- Ein Befund der letzten Jahre intensiver Forschung, der mittlerweile durchaus zuverlässig erscheint, ist eine abnormale Synapsenvernetzung hippocampaler Neurone, erkennbar an veränderten Protein- und mRNA- Spiegeln der synaptischen Proteine *Synaptophysin* (Eastwood et al., 2000) und dem *Synaptosomalen Assoziierten Protein (SNAP)- 25* (Young et al., 1998).

2.5.1.3 Frontallappen

Innerhalb des Frontallappens können verschiedene strukturelle und funktionelle Regionen unterschieden werden:

Der präfrontale Kortex, welcher anterior des prämotorischen und motorischen Kortex gelegen ist, kann in eine dorsolaterale, inferiore, mediale und orbitale Region unterteilt werden (Fuster, 1989). Auch wenn diese Regionen durchaus eine gewisse Überlappung aufweisen, so verfügen sie doch über unterschiedliche subkortikale und kortikale Vernetzungen und sind wahrscheinlich an Verhaltens- und Kognitionsprozesse unterschiedlich beteiligt (Alexander, 1986; Goldman- Rakic, 1987; Mesulam, 1990). Ein Großteil der in den letzten Jahren durchgeführten Studien haben diese Struktur allerdings als eine einheitliche Region behandelt und keine Unterteilung in die

verschiedenen Bereiche vorgenommen. Diese Studien haben zu ca. 60 % über eine Verkleinerung des Frontallappens bei Schizophrenen berichtet, 40 % konnten keine Unterschiede zu den gesunden Kontrollpersonen finden (Meta- Analyse von Shenton et al., 2001).

Eine Verkleinerung des gesamten Frontallappenkortex von 2 % wurde in einer Meta-Analyse von *Wright et al.* (2000) dargestellt. In den letzten Jahren wurden einige Studien zu den Volumina der einzelnen Frontallappenstrukturen durchgeführt, die sich jedoch hauptsächlich mit dem dorsolateralen und orbitofrontalen Areal befasst haben (Shenton et al., 2001; Zhou et al. 2005).

2.5.1.3.1 Supplementär- Motorisches Kortexareal

Das Supplementär- Motorisches Kortexareal (SMA) ist ein Signalfilter für kortikale motorische Impulse. Aufgrund von funktionellen und zytoarchitektonischen Unterschieden kann diese Struktur in einen vorderen (pre- SMA) und einen hinteren Bereich (SMA- proper) unterteilt werden. Der vordere Teil ist direkt mit präfrontalen Kortexregionen und anderen nicht- primären Motokortexarealen verbunden (Bates und Goldman- Rakic, 1993; Luppino et al., 1993; Lu et al., 1994) und in komplexere Komponenten der Bewegungsplanung einbezogen und übt in gewisser Weise eine kognitive motorische Kontrolle aus, die eine Unterscheidung von Sinneseindrücken und eine Auswahl der Bewegungen vornimmt, die einem entsprechenden Sinnesreiz folgen sollen. Dafür laufen in dieser Struktur Aufmerksamkeits-, Beurteilungs-, Selektions-, Entscheidungs-, Vorbereitungs- und Ausführungsprozesse ab (Ikeda et al., 1999) wodurch eine flexible, unmittelbare Anpassung von willkürlichen Bewegungen an wechselnde äußere Anforderungen gewährleistet wird. Somit ist die pre- SMA eher für mentale Verarbeitungsprozesse als für direkte Bewegungsausführung verantwortlich. Letztere sind dem Funktionsbereich der SMA- proper zuzuordnen (Exner et al., 2006), welche direkt in den primären Motokortex, das Kleinhirn und das Rückenmark projiziert (Dum und Strick, 1991a, b; He et al., 1993, 1995). Die anatomisch und funktionell unterschiedlichen Bereiche der pre- SMA und SMA- proper wurden bisher kaum getrennt auf Größenabweichungen untersucht. *Suzuki et al.* (2005) berichteten über eine Volumenverkleinerung der SMA bei Schizophrenen in einem frühen

Erkrankungsstadium, *Crespo- Facorro et al.* (2000) konnten in ihrer Studie jedoch keine Auffälligkeiten dieser Struktur nachweisen.

In einer Studie von *Exner et al.* (2006) berichten die Autoren über eine Verkleinerung der linken pre- SMA bei Schizophrenen um 16 % im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

2.5.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hirnstrukturen

Im diesem Kontext soll ausschließlich auf Frontal- und Temporallappenstrukturauffälligkeiten eingegangen werden, da sie ein zentrales Thema dieser Arbeit sind.

Viele Studienergebnisse weisen auf einen verkleinerten Temporallappen bei schizophrenen Männern im Vergleich zu Frauen hin mit einem etwas auffälligeren linksseitigen Befund. *Bogerts et al.* (1990) beschrieben ein bei beiden Geschlechtern vergrößertes links anteriores Horn des Seitenventrikels, jedoch nur bei Männern konnten sie einen verkleinerten Hippocampus feststellen. *Cowell et al.* (1996) und *Bryant et al.* (1999) berichteten ebenfalls über einen verkleinerten Temporallappen bei Männern. In der Literatur finden sich des weiteren Befunde von einem kleineren Gyrus temporalis superior (Hajek et al., 1997; Reite et al., 1997).

Über geschlechtsspezifische Unterschiede des Frontallappenvolumens liegen nach bestem Wissen der Autorin keine Studienergebnisse vor.

2.6 Kognitive Defizite bei der Schizophrenie

Kognitive Dysfunktion galt von Anfang an als ein Symptom der Schizophrenie. So vertrat *Kraepelin* bereits 1919 die Ansicht, dass kognitive Einschränkungen ein Primärcharakteristikum der Erkrankung darstellten und Ausdruck der zu Grunde liegenden Neuropathologie seien.

Tatsächlich zeigten laut *Palmer et al.* (1997) ca. 70 % der Schizophreniepatienten ein kognitives Defizit; dieses sei bereits bei Krankheitsbeginn zu diagnostizieren (Saykin et al., 1994) und finde sich auch nach jahrelanger Behandlung der Erkrankung (Heinrichs und Zakzanis, 1998; Harvey et al., 1999a).

Kognitive Defizite können sich als Unfähigkeit des Patienten manifestieren, Gesten oder Gefühle ihres Gegenübers zu erkennen oder angemessene Antworten auf

Situationen abzurufen. Das macht es den Patienten schwer, soziale und interpersonelle Fähigkeiten zu entwickeln. In Zeiten vermehrter Erregung wie z. B. in psychosozialen Krisen kann ihre kognitive Kapazität erschöpft sein was dann zu einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen führt.

Betroffen sind von diesen Defiziten besonders der Gesamt- IQ, das Gedächtnis (unmittelbarer und verzögerter Informationsabruf, verbales und räumliches Gedächtnis) sowie Exekutiv- (Sequenzieren, Organisieren, Flexibilität) und Aufmerksamkeitsfunktionen (Verlangsamung von Reaktionszeiten, Schwierigkeiten beim Wechsel zwischen verschiedenen Aufmerksamkeitsfoki), deren Ausprägung mittlerweile vielleicht eine größere Bedeutung bezüglich des klinischen Verlaufs der Erkrankung zukommt als positiven und negativen Symptomen (Hoff und Kremen, 2003). Longitudinalstudien, welche den Verlauf der Defizite untersucht haben, zeigten, dass es in vielen Fällen zu keiner Verschlechterung der kognitiven Leistungen kam (Censits et al., 1997; Moritz et al., 2002; Hill et al., 2004), allerdings wird auch über deren Zunahme bis hin zur Erscheinung von progressiver Demenz berichtet (Meltzer et al., 1996).

2.6.1 Intelligenz

Die Beeinträchtigungen im Intelligenzbereich sind laut *Heinrichs und Zakzanis* (1998) nur leicht ausgeprägt, dennoch gehören sie durchaus zu den zentralen Symptomen der Erkrankung. Bereits in ihrer Kindheit zeigten Personen, die später an Schizophrenie erkrankten einen verminderten Intelligenzquotienten (IQ) um durchschnittlich 10 Punkte am Gesamt- IQ (Amminger et al., 2000). Man nimmt an, dass auch Patienten mit einem den Kontrollpersonen gleichwertigen IQ im Intelligenzbereich eingeschränkt sind, verglichen mit der prämorbidem Intelligenzleistung (Kremen et al., 2000). Ein Vergleich der geschätzten prämorbidem Intelligenzleistung mit der erzielten Testleistung in Intelligenztests nach Erkrankungsbeginn zeigte eine durchschnittliche Verminderung des IQ um ca. eine Standardabweichung. Nach Erkrankungsbeginn scheint die IQ- Abnahme sehr zügig vonstatten zu gehen und erreicht ihren Endstand nach durchschnittlich fünf Erkrankungsjahren. Unterteilt man den Intelligenzbereich in verbalen- und Handlungs- IQ, so scheint der Handlungs- IQ stärker beeinträchtigt zu sein (Heinrichs und Zakzanis, 1998; Amminger et al., 2000; Kremen et al. 2001).

2.6.2 Gedächtnis

2.6.2.1 Mehrspeichermodelle des Gedächtnisses

Grundlegend kann man zwischen **Kurz-** und **Langzeitgedächtnis** unterscheiden. Das Kurzzeitgedächtnis ist in seiner Speicherleistung sowohl quantitativ als auch zeitlich begrenzt; es speichert Informationen nur wenige Minuten- wenn diese dann nicht in das Langzeitgedächtnis überführt werden, werden sie vergessen.

Das **Kurzzeitgedächtnis** wiederum kann unterteilt werden in **unmittelbares (primäres) Gedächtnis** und das **Arbeitsgedächtnis**. Ersteres enthält genau die Informationen, welche sich in diesem Moment im Aufmerksamkeitsfokus befinden. Es kann lediglich 7 – 9 Informationseinheiten speichern, die innerhalb von Sekunden wieder aus dem Gedächtnis gelöscht werden, falls sie nicht ständig wiederholt werden (Wenninger et al., 2005). Im Arbeitsgedächtnis können die im Kurzzeitspeicher befindlichen Informationen manipuliert und weiterverarbeitet werden und vom Individuum zur Entscheidung / Planung von Handlungsabläufe genutzt werden.

Das **Langzeitgedächtnis** ist das dauerhafte Speichersystem des Gehirns. Es handelt sich nicht um ein einheitliches Gebilde, sondern um mehrere „Subspeicher“ für verschiedene Arten von Information. Man kann folgende Prozesse im Langzeitgedächtnisses unterscheiden:

- Lernen/ Enkodierung: neues Einspeichern von Informationen
- Konsolidierung: Bewahren von wichtigen Informationen durch deren Einbau in permanente Wissens- und Gedächtnisstrukturen
- Erinnern/ Abruf: Reproduktion oder Rekonstruktion von Gedächtnisinhalten
- Vergessen: Zerfall von Gedächtnisspuren oder Interferenzen durch konkurrierende Informationen

Nach psychologischen und anatomischen Gesichtspunkten kann man außerdem eine Unterteilung des Langzeitgedächtnisses in deklaratives (explizites) und nicht-deklaratives (implizites) Gedächtnis vornehmen. Beide Systeme unterscheiden sich hinsichtlich der Verarbeitung, Konsolidierung und dem Abruf von Informationen.

Das **deklarative Gedächtnis** speichert Erinnerungen, die unmittelbar bewusst, aber nicht immer verfügbar sind. Es kann in ein **episodisches** und ein **semantisches Gedächtnis** unterteilt werden (Squire, 2004). Ersteres speichert Fakten und Ereignisse, die zur eigenen Biographie gehören, das semantische Gedächtnis dagegen speichert

Wortbedeutungen und allgemeines Faktenwissen über die Realität (z. B. Kochrezepte, berufliche Kenntnisse, Geschichtswissen etc.). Gehirnstrukturen, die in Prozesse des deklarativen Gedächtnisses einbezogen werden, sind der gesamte Neokortex, das Diencephalon und der mittlere Temporallappen. Durch die Amygdala erfahren Erinnerungen eine emotionale Einfärbung; je stärker diese ausfällt, desto besser lassen sich die Erinnerungen später abrufen.

Das **implizite Gedächtnis** dagegen speichert Informationen, die uns nicht unmittelbar bewusst sind, auf die wir aber ständig Zugriff haben (d. h., es beeinflusst unterbewusst unser Verhalten). Dazu zählen Fertigkeiten, Erwartungen, Gewohnheiten sowie die Ergebnisse von Priming (Bahnung) und Konditionierungsvorgängen. Beteiligte Strukturen sind Cerebellum, Putamen, Striatum, Caudatum, die Amygdala sowie sensorische und motorische Reflexbögen.

Abbildung 2 zeigt eine schematische Unterteilung des menschlichen Gedächtnisses und wie verschiedene Hirnregionen daran beteiligt sind:

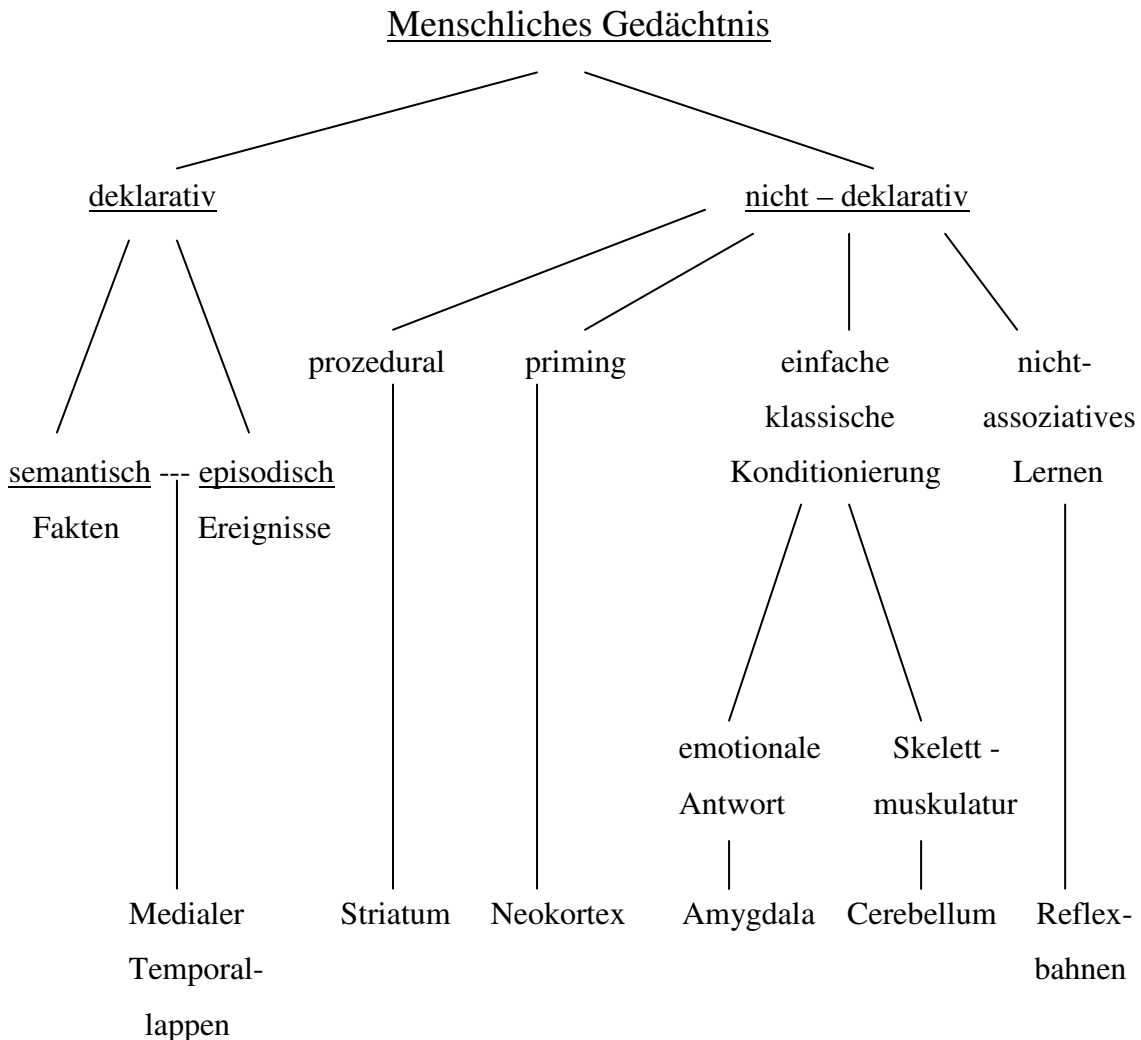


Abb. 2 (nach Milner et al., 1998): Unterteilung des menschlichen Gedächtnis und assoziierte Hirnregionen

2.6.2.2 Mechanismen der Hippocampus- abhängigen Gedächtnisbildung

Der Hippocampus spielt eine zentrale Rolle in der Gedächtnisbildung, wie kurz anhand eines viel zitierten Studienergebnisses von *Milner et al.* (1968) verdeutlicht werden soll: ein Patient unterzog sich einer bilateralen Hippocampektomie in der Hoffnung, dadurch von seiner unkontrollierbaren Epilepsie geheilt zu werden. Die Konsequenz dieser Operation war, dass er seitdem unter einer anterograden Amnesie litt und nicht mehr in der Lage war, Langzeiterinnerungen zu bilden. Die Gedächtnisdefizite des

Patienten betrafen allerdings nicht alle Erinnerungssysteme- einige, wie motorisches Lernen und assoziative Konditionierung waren Hippocampus- unabhängig.

Mittlerweile ist bekannt, dass der Hippocampus an weit mehr Prozessen beteiligt ist als an der Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses. Viel mehr spielt diese Struktur eine essentielle Rolle bei der Verarbeitung von Umweltinformationen und der Erschaffung eines inneren Abbildes der äußeren Welt (Sweatt, 2004). Diese Funktion kann nach *Sweatt* in drei verschiedene Prozesse unterteilt werden:

- Der Hippocampus ist an der Erschaffung eines **räumlichen** Abbildes der Umwelt beteiligt.
- Er wirkt an der Erzeugung von **zeitlichen** Zusammenhängen unterschiedlicher Stimuli mit und bildet Erinnerungskonstrukte über den zeitlichen Ablauf von Ereignissen.
- Die hippocampale Formation spielt eine Rolle bei der **kausalen** Verbindung von Ereignissen, d. h. er entwirft ein individuell- einzigartiges Konstrukt über die Verbindung von Umweltobjekten untereinander. Die Individualität entsteht dabei unter anderem durch die jeweilige emotionale Einfärbung der Ereignisse, bzw. durch die Autobiographie des Individuums, welche beim Entwerfen dieser Verknüpfungen ebenfalls mit einbezogen werden.

Wie genau der Hippocampus die Bildung und Festigung von Gedächtnisinhalten fördert, bzw. wie dieses auf molekularer und zellulärer Ebene abläuft ist im Moment der Gegenstand vieler Forschungsarbeiten.

2.6.2.3 Gedächtnisdefizite bei Patienten mit Schizophrenie

Bei der Schizophrenie sind sowohl Kurz- als auch Langzeitgedächtnis beeinträchtigt (Meta- Analyse von Aleman et al., 1999; Mohamed et al., 1999), wobei das Langzeitgedächtnis wahrscheinlich etwas stärker betroffen ist (Landro, 1998).

Die Ergebnisse der Studie von *Mohamed et al.* (1999) bezogen sich auf eine Gruppe Patienten in einer ersten akuten Erkrankungsepisode. Doch auch Schizophrene, die sich in einer stabilen Erkrankungsphase befanden, zeigten deutliche Gedächtniseinschränkungen verglichen mit gesunden Kontrollpersonen (Bilder et al., 2000). Des Weiteren zeigten Kranke, die sich in der Remissionsphase befanden, keinerlei Veränderungen ihrer anfangs diagnostizierten kognitiven Defizite (Hoff et al., 1992).

Diese Befunde lassen annehmen, dass der Krankheitsstatus keinen Einfluss auf die Gedächtniseinschränkungen hat.

Die Überprüfung von Lern- und Gedächtnisleistungen erfolgt bei Probanden mit Schizophrenie meist über Tests, welche die Reproduktion bzw. die Wiedererkennung zuvor erlernter Informationen verlangen. Benutzt werden dazu z. B. Wortlisten, kurze Geschichten, geometrische Figuren und Gesichtserkennung.

Im Hinblick auf deklarative und non- deklarative Gedächtnisfunktionen zeigten Schizophrene in beiden Bereichen Defizite (Goldberg, 1989; Saykin et al., 1991; Randolph et al., 1993). *Perry et al.* (2000) verglich in einer Studie beide Systeme u. a. durch die Verwendung von Wortstammergänzungstests (beinhalten Erinnerungsabruf deklarativer und Priming non- deklarativer Gedächtniskomponenten) und Mustersequenzlerntests (testen die seriellen Reaktionszeiten und geben somit Aufschluss über implizites Lernen). *Perry* fand keine Einschränkungen im Bereich des non- deklarativen Gedächtnisses, jedoch schwach ausgeprägte Defizite beim Wiedererkennen und dem Abrufen von Wörtern (deklarative Gedächtniskomponente) und bei der Bearbeitung der seriellen Reaktionszeitaufgabe.

Auch andere Studien konnten eine Beeinträchtigung der expliziten Gedächtnisleistung bei weitgehend erhaltenem implizitem Gedächtnis aufzeigen und stellen diese Defizite z. T. sogar als zentralen Befund der kognitiven Leistungsminderung dar (Saykin et al., 1991; Goldberg et al., 1993; Lussier und Stip, 2001).

Betrachtet man Befunde aus den Bereichen visuelles und verbales Gedächtnis, so scheinen die verbalen Gedächtnisfunktionen die mit am stärksten beeinträchtigten kognitiven Domänen bei der Schizophrenie zu sein (Meta- Analyse von Aleman et al., 1999; Heinrichs und Zakzanis, 1998). Die Beeinträchtigungen fanden sich bereits bei erstmals erkrankten Patienten (Bilder et al., 2000; Addington und Addington, 2002; Schuepbach et al., 2002) und zeigten sich im weiteren Krankheitsverlauf relativ stabil (Gold et al., 1999; Hoff et al., 1999; Heaton et al., 2001).

Für die Gedächtnisdefizite bei der Schizophrenie werden vor allem Encodierungsschwierigkeiten (Probleme der Einspeicherung neuer Informationen) verantwortlich gemacht (Koh, 1978; Cirillo und Seidman, 2003), die „Vergessensrate“ scheint weitaus milder zu sein. Auch *Chan et al.* (2000), die Encodierungs- und Abrufprozesse bei Patienten mit Schizophrenie untersuchten, berichteten über

Einspeichrungs- (Lern)defizite, die Abrufbarkeit des Erinnerungsmaterials hingegen war kaum beeinträchtigt. *Tracy et al.* (2001) verglichen verbale mit non- verbaler Gedächtnisleistung. In beiden Fällen konnten sie Encodierungsprobleme nachweisen, im verbalen Bereich war jedoch auch der Abrufprozeß beeinträchtigt. Hierin könnte eine Ursache für die größeren Defizite im verbalen Gedächtnisbereich verglichen mit visuell- räumlichen Gedächtnisfähigkeiten liegen.

2.6.3 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeitsstörungen bei Patienten, die an Schizophrenie erkrankt sind, gelten seit langem als zentrales kognitives Symptom der Krankheit. Bereits 1896 bemerkte *Kraepelin*: „Ohne Zweifel ist diese Krankheit eng verbunden mit einer gestörten Aufmerksamkeit, welche wir sehr häufig bei unseren Patienten finden. Häufig haben sie Schwierigkeiten ihre Aufmerksamkeit für eine längere Zeitspanne auf etwas zu richten.“ Er glaubte, dass die Störung in diesem Bereich die Folge eines gestörten Willens darstellte.

Mittlerweile konnten viele Studien Störungen in Aufmerksamkeitsprozessen nachweisen, von denen als eine der wichtigsten die Beeinträchtigung in der Aufrechterhaltung des Aufmerksamkeitsfokus genannt werden kann (Barr, 2001). Man nimmt außerdem an, dass vielen anderen Schizophrenie- Symptomen, wie Intelligenz- oder Gedächtnisbeeinträchtigungen, eine Aufmerksamkeitsstörung zugrunde liegt (Andreasen, 1997; Sapir et al., 2001).

Interessanterweise zeigen Personen mit Hirnstörungen, die den Frontallappen betreffen, ähnliche Aufmerksamkeitsdefizite wie Schizophrene (Weinberger et al., 1994), und darüber hinaus konnte eine beeinträchtigte metabolische Aktivität in dieser Region nachgewiesen werden (Weinberger et al., 1986; Berman et al., 1986). Viele Forscher sehen daher die reduzierte Aufmerksamkeitsleistung als eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnis, die verknüpft ist mit einer gestörten Frontallappenfunktion (Park et al., 1992 und 1993; Gold et al., 1997). Zur Testung der Defizite lassen sich Reaktionszeitaufgaben gut verwenden (Trail- Making- Test, Stroop- Test, Continuous- Performance- Test, Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung). Einige dieser Tests sind im Kapitel 3.3.2.3 ausführlicher beschrieben.

2.6.4 Exekutivfunktionen

Exekutivfunktionen gehören einem System an, das kognitive Vorgänge kontrolliert und koordiniert und so eine Anpassung von Verhaltensweisen an übergeordnete Ziele ermöglicht. Es ist beteiligt an Prozessen wie Planung, kognitiver Flexibilität, abstraktem Denken, Aneignung von Regeln und dem Unterdrücken inadäquater Handlungen und irrelevanter sensorischer Informationen (Inhibition).

Es ist bekannt, dass Patienten mit Schizophrenie oft schwere Beeinträchtigungen bei Prozessen der Problembewältigung und des Planens aufweisen. Tatsächlich konnte bei ca. 90 % der Patienten ein Defizit in diesem Bereich diagnostiziert werden (Velligan und Bow - Thomas, 1999).

2.6.5 Geschlechtsspezifische kognitive Beeinträchtigung

Obwohl in Studien über geschlechtsspezifische Unterschiede neuropsychologischer Testleistungen berichtet wurde, ist deren Ursprung noch nicht klar und wie so oft liegen auch zu diesem Thema widersprüchliche Meinungen vor. Dennoch häufen sich die Beweise für eine stärkere kognitive Beeinträchtigung bei Männern als bei Frauen: *Haas et al.* (1991) berichtete über ein verstärktes kognitives Defizit bei chronisch Erkrankten im Bereich verbaler Aufgabenverarbeitung als möglichen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der linken Hemisphäre, *Seidman et al.* (1997) konnte schlechtere Ergebnisse im *Wisconsin Card Sorting Test* nachweisen, was auf eine Dysfunktion des dorsolateralen, präfrontalen Kortex hindeutet. *Goldstein et al.* (1998) zeigte, dass Männer in kognitiven Bereichen wie Aufmerksamkeit, verbales Gedächtnis und Exekutivfunktionen schlechtere Testleistungen erbrachten als erkrankte Frauen.

Es gibt auch einige Studien, die bei Frauen ein größeres kognitives Defizit gegenüber den Männern in Bereichen der Aufmerksamkeitsleistung (Perlick et al., 1992), des verbalen und räumlichen Gedächtnis (Lewine et al., 1996) und der Intelligenz (Purcell et al., 1998) feststellen.

Wieder andere Autoren konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der kognitiven Leistungen aufzeigen (Hoff et al., 1992; Andia et al., 1995).

2.7 Zusammenhänge zwischen strukturellen Veränderungen und kognitiven Defiziten

Es wird vermutet, dass einige der gestörten kognitiven Funktionen, die man bei der Schizophrenie findet, mit den strukturellen Auffälligkeiten einiger Hirnbereiche in Zusammenhang stehen.

Ein solcher Zusammenhang scheint u. a. für Strukturen des limbischen Systems zu bestehen. Diese Strukturen (Hippocampus, Amygdala, Fornix, Corpus mamillare, Gyrus cinguli) sind beteiligt an Prozessen der sensorischen Integration und dem Vergleich von vergangenen und gegenwärtigen Erfahrungen, der Filterung emotionalen Bewertung von sensorischen Reizen und der neuronalen Kontrolle des hypothalamischen Netzwerkes, das Basisemotionen und Triebverhalten generiert. (Swanson, 1983; Mesulam, 1986).

2.7.1 Hippocampusvolumen und Kognition bei Patienten mit Schizophrenie

Ein verkleinerter Hippocampus scheint mit eingeschränktem Gedächtnis und zwar insbesondere mit dem verbalen expliziten Gedächtnis (Seidman et al., 2002), Perseveration (krankhaftes Beharren, Haftenbleiben und/ oder Nachwirken psychischer Eindrücke) sowie einer verminderten Lernleistung (Squire, 1987 und 1992) zu korrelieren. Vor allem explizite Lernprozesse sind dabei betroffen, bei impliziten Lernvorgängen zeigten die Patienten keine signifikante Einschränkung.

Bilder et al. (1995) berichteten über eine Korrelation von verkleinertem hippocampalen Volumen und einem Defizit in der Bearbeitung exekutiver und motorischer Aufgaben. Ein Volumendefizit sowohl des rechten als auch des linken Hippocampus scheint darüber hinaus mit einer reduzierten Frontalhirnfunktion, gemessen anhand des cerebralen Blutflusses in diesem Bereich während der Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses, in Zusammenhang zu stehen (Weinberger et al., 1992).

Lezak konnte in einer Studie 1995 zeigen, dass rechte und linke Hippocampusläsion mit unterschiedlichen kognitiven Defiziten assoziiert war. Eine Schädigung des rechten Hippocampus führte zu einer Einschränkung der Verarbeitung visueller Reize, linksseitige Läsionen zu verminderter Fähigkeit der verbalen Reizverarbeitung.

2.7.2 Frontallappenvolumen und Kognition bei Patienten mit Schizophrenie

Patienten mit Schizophrenie sind in verschiedenen kognitiven Funktionen, die vom Frontallappen beeinflusst werden, beeinträchtigt:

Ein kleineres totales Frontallappenvolumen korrelierte mit beeinträchtigtem kontextbezogenen Lernen (Maher et al., 1995), das reduzierte Volumen des präfrontalen Kortex mit Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefiziten.

Eine Verkleinerung des dorsolateralen präfrontalen Kortexareals bei Probanden mit Schizophrenie korreliert mit eingeschränktem Abstraktionsvermögen, Exekutivfunktionen und Erinnerungsabruf (Seidman et al., 1994), sowie einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnis (Cannon et al., 2005) episodischer Erinnerung (Goldberg et al., 1989; Saykin et al., 1991; Paulsen et al., 1995) und schlechterer Testleistung im *Wisconsin Card Sorting Test* (Weinberger et al., 1986).

2.7.2.1 Supplementär- Motorisches Kortexareal und Kognition bei Patienten mit Schizophrenie

Das Supplementär- Motorische Kortexareal (SMA) ist zuständig für die motorische Kontrolle kortikaler Impulse und stellt im weitesten Sinne das verbindende Element von Bewegungsentwürfen und motorischen Kreisläufen dar. Da besonders die pre-SMA an mentalen Operationen im Rahmen von Bewegungsausführungen beteiligt ist, ist ihre Funktion u. a. abhängig von der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit. Da bei der Schizophrenie Beeinträchtigungen in diesem Bereich vorliegen, könnte man im Rückschluss annehmen, dass dadurch auch die mentalen und in deren Folge auch die motorischen Abläufe gestört sind. Tatsächlich zeigten Schizophrene im Bereich der SMA eine verminderte Aktivität während der Bearbeitung motorischer und mentaler Aufgaben (Guenther et al., 1995; Schroeder et al., 1995; Rogowska et al., 2004). Das Bereitschaftspotential während der Bearbeitung motorischer Aufgaben, von dem man annimmt, dass es von der SMA generiert wird, ist ebenfalls bei Probanden mit Schizophrenie erniedrigt (Dreher et al., 1999). Des Weiteren wurde über eine Beeinträchtigung bei der Bearbeitung SMA- abhängiger Tests berichtet: bimanuelle Koordination, (Bellgrove et al., 2001), sakkadische Augenbewegungen (Karoumi et al., 1998), Antwortunterdrückung (Bellgrove et al., 2005) und implizites motorisch-

sequenzielles Lernen (Green et al., 1997; Kumari et al., 2002; Schwartz et al., 2003; Exner et al., 2006).

Exner et al. (2006) berichteten über eine Korrelation von einem verkleinerten linken pre- SMA Volumen mit einem Defizit beim impliziten Erlernen motorischer Sequenzen. Dieser Befund stützt Erkenntnisse anderer Autoren (Green et al., 1997; Kumari et al., 2002; Schwartz et al., 2003). Es scheint, dass Schizophrene durchaus schnell und akkurat auf dargebotene Reize mit einer motorischen Antwort reagieren, ihnen jedoch eine Regelmäßigkeit dieser Reize entgeht. Somit sind sie eingeschränkter in der kognitiven Verhaltensplanung als in der Bewegungsausführung (Exner et al., 2006). Auch andere Autoren berichteten über eine Beteiligung der SMA an Prozessen des impliziten Lernens (Ackermann et al., 1996; Grafton et al., 1995, 2002).

Besonders die linke pre- SMA scheint für Erkennen, Repräsentation und Kontrolle von Verhaltensabläufen zuständig zu sein (Exner et al., 2002; Grafton et al., 2002).

2.8 Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und kognitiven Defiziten

Die Beziehung von Psychopathologie und kognitiven Einschränkungen könnte beim Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung hilfreich sein. Leider sind die bisher berichteten Zusammenhänge zum Teil nicht sehr konsistent, was an der Verwendung verschiedener Symptom- Skalen (z. B. Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS; Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS; Positiv and Negative Syndrome Scale, PANSS) und der großen Anzahl verwendeter neuropsychologischer Tests liegen mag.

2.8.1 Positive Symptomatik und kognitive Defizite

Einige Studien konnten eine Beziehung zwischen positiven Symptomen und kognitiven Dysfunktionen bei Schizophrenen nachweisen. Dabei korrelierte die Symptomstärke leicht mit der Ausprägung der kognitiven Leistungsminderung (Addington et al., 1991; Collins et al., 1997; Voruganti et al., 1997; Basso et al., 1998; Nieuwenstein et al., 2001).

Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses scheinen mit positiven Symptomen assoziiert (Keefe, 2000), genauso wie Aufmerksamkeitsdefizite und die

Kurzzeitgedächtnisspanne (Green und Walker, 1986; Walker und Harvey, 1986; Berman et al., 1997).

2.8.2 Negative Symptomatik und kognitive Defizite

Die Befunde bezüglich der Beziehung der kognitiven Defizite und negativen Symptomen scheinen konsistenter und legen eine signifikante Assoziation nahe: So wurde mehrfach über einen Zusammenhang in der Ausprägung der Stärke der Negativsymptomatik und exekutiven Leistungsminderungen berichtet (Palmer et al., 2000; Bozikas et al., 2004). *Nieuwenstein* et al. (2001) berichteten über eine negative Korrelation zwischen dem Testergebnis im *WCST* (Wisconsin Card Sorting Test) und der Symptomstärke. Auch das schlechte Abschneiden im Trail- Making- Test und der Wortflüssigkeit waren mit negativen Symptomen assoziiert (Keilp et al., 1988 ; Stolar et al., 1994; Berman et al., 1997; Norman et al., 1997; Cameron et al., 2002). In anderen Studien waren Zusammenhänge zwischen einer Beeinträchtigung des räumlich- visuellen (Carter et al., 1996; Cameron et al., 2002) und des verbalen Arbeitsgedächtnisses (Moritz et al., 2002), sowie des Kurz- und Langzeitgedächtnisses (Meta- Analyse von Aleman et al., 1999) mit negativen Symptomen gefunden worden.

2.8.3 Desorganisierte Symptomatik und kognitive Defizite

Zwischen der desorganisierten Symptomatik der Schizophrenie und Intelligenzleistungen scheint eine Korrelation zu bestehen (Cuesta und Peralta, 1995; Basso et al., 1998; O'Leary et al., 2000). Gleiches gilt für visuelle (Norman et al., 1997; Good et al., 2004) und verbale Gedächtnisfunktionen (Norman et al., 1997).

Basso et al. (1998) berichtete über einen Zusammenhang von Einschränkungen der Aufmerksamkeit sowie motorischen und sensorischen Fähigkeiten mit Desorganisationssymptomatik.

Einige Studien konnten eine Korrelation mit beeinträchtigten Exekutivfunktionen feststellen (Moritz et al., 2001; Nieuwenstein et al., 2001; Cameron et al., 2002; Good et al., 2004).

2.8.4 Depressive Symptomatik und kognitive Defizite

Der Zusammenhang von depressiver Symptomatik und kognitiven Defiziten hat in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit vieler Forschergruppen erregt. Bis zu diesem Zeitpunkt liegen allerdings erst wenige Ergebnisse vor.

Van den Bosch et al. (1996) berichten über eine eingeschränkte Aufmerksamkeitsleistung in Zusammenhang mit dieser Symptomatik. Beeinträchtigungen der Gedächtnisleitungen in den Bereichen Kurzzeitgedächtnis (*Holthausen* et al., 1999) und des verbales Gedächtnis (*Brebion* et al., 1997) scheinen mit depressiver Symptomatik zu korrelieren.

Insgesamt bestehen relativ geringe Kovariationen zwischen psychopathologischen Symptomen und kognitiven Leistungsminderungen bei Probanden mit Schizophrenie. Kognitive Defizite stellen ein eigenständiges, stabiles Merkmal der Erkrankung dar, welche unabhängig von Schwere, Status und Profil der psychopathologischen Symptomatik bestehen.

3 Methoden

3.1 Untersuchte Gruppen

3.1.1 Die Patientenstichprobe

Bei vorliegender Studie handelt es sich um ein Kooperationsprojekt, an dem die *AG Klinische Psychologie und Psychotherapie* des Fachbereiches Psychologie der Philipps-Universität Marburg sowie die *Christoph- Dornier- Stiftung für Klinische Psychologie Marburg* beteiligt waren. Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit der *Abteilung für Neuroradiologie* und der *Klinik für Psychiatrie und Psychotheapie* der Philipps-Universität Marburg, dem *Zentrum für Soziale Psychiatrie* in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und der *Bürgerinitiative für soziale Rehabilitation und zur Vorbeugung psychischer Erkrankungen e. V. (= BI Sozialpsychiatrie e. V.)* durchgeführt.

Die Stichprobe setzte sich aus hospitalisierten Patienten zusammen, die im Zeitraum von Februar 2002 bis März 2004 auf Grund einer akuten Episode der Schizophrenie in einer der oben genannten Einrichtungen stationär behandelt wurden. Die Akutsymptomatik stand bei den Patienten im Vordergrund, allein eine Versuchsperson befand sich während der vorliegenden Untersuchung in einem chronischen Stadium der Erkrankung und wurde langfristig von der *BI- Sozialpsychiatrie* betreut. 21 Patienten nahmen an der vorliegenden Studie teil, davon waren 7 weiblichen und 14 männlichen Geschlechts. Bei 5 der 21 Patienten (24%) handelte es sich um die Erstmanifestation der Erkrankung, 16 Patienten (76%) hatten bereits zu einem anderen Zeitpunkt unter schizophrenen Episoden gelitten.

Die Aufnahme der Patienten zur Teilnahme an der Studie und die klinische Diagnosestellung erfolgte durch geschulte Diplompsychologen der jeweiligen Institute anhand des *DSM- IV* (Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen; APA, 1997).

Als Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie galten neurologische Erkrankungen (z. B. Schädel- Hirn- Trauma, Epilepsie, Multiple Sklerose) und Substanzabhängigkeit (Drogen- und Alkoholabusus) in der Anamnese.

Tabelle 3 zeigt folgende klinischen Merkmale: die Dauer der Erkrankung (Differenz zwischen aktuellem Alter und Alter bei Erstmanifestation) sowie die Anzahl der vorherigen Episoden und Hospitalisierungen.

Tab. 3: Stichprobenbeschreibung der Schizophreniepatienten

Soziodemographische Parameter	MW	SD
Alter in Jahren	30,9	10,0
Alter bei Erstmanifestation	22,5	5,6
Erkrankungsdauer	8,6	9,2
Anzahl vorheriger Episoden	3,1	2,4
Anzahl vorheriger Hospitalisierungen (wegen beliebiger psych. Erkrankungen)	3,1	2,4

Tab. 3: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit der Schizophrenie-Subtypen innerhalb der Patientengruppe.

Tab. 4: Schizophrenie-Subtypen nach DSM-IV

Subtyp	Häufigkeit	Prozent
schizoaffektiv	2	9,5
paranoid	13	61,9
kataton	1	4,8
desorganisiert	2	9,5
undifferenziert	2	9,5
residual	1	4,8
Gesamt	21	100,0

3.1.1.1 Ausprägung und Schweregrad der Schizophrenie in der Patientengruppe

Um das Ausmaß und die Schwere der Erkrankung innerhalb des Patientenkollektivs festlegen zu können, wurde mittels Fremdeinschätzung und unter Verwendung klinischer Inventare die Symptomatik der einzelnen Patienten beurteilt.

Um die Schwere der Schizophreniesymptomatik einzuschätzen wurde die *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al. 1987)* in ihrer deutschen Version eingesetzt. Sie hat sich als Fremdeinschätzung u. a. schizophrener Phänomene etabliert

(siehe dazu Abschnitt 3.3.1.2). Die Übersetzung stammt von *Huss und Luecke* (1999). **Tabelle 5** zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der PANSS für die Patientengruppe an.

Tab. 5: Parameter klinischer Fremdeinschätzung der Patientengruppe

PANSS:	n	Mittelwert	Standardabweichung
Gesamtscore			
Positive-Syndromskala	20	16,95	7,37
Gesamtscore			
Negative-Syndromskala	20	20,00	9,28

Tab. 5: PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; n = Anzahl der Probanden

3.1.1.2 Medikation der Patientengruppe

Bis auf einen Patienten, der mit konventionellen Neuroleptika behandelt wurde, erhielten alle Patienten eine regelmäßige Medikation mit atypischen Neuroleptika (siehe Anhang I). Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien hinsichtlich der Medikationsmenge herzustellen, wurden die individuellen Medikamentendosen der Patienten in eine Chlorpromazin- Äquivalenz- Tagesdosis umgerechnet (Berechnung nach *Woods, Bezchlibnyk- Butler und Möll, 1989*).

3.1.2 Die gesunde Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus insgesamt 21 gesunden Personen, 8 Frauen und 13 Männern, die weder eine neurologische oder psychiatrische Vorgeschichte boten noch unter Substanzenabhängigkeit litten. Mittels Anzeigen im Marburger Magazin „Express“ und über Aushänge wurden die Probanden für die Studie angeworben. Die Teilnahme an der Studie wurde mit 60 Euro vergütet. Die Auswahl der Kontrollpersonen erfolgte in Abhängigkeit von den soziodemographischen Parametern Alter, Geschlecht und Anzahl der Bildungsjahre der Patientengruppe, so dass eine bestmögliche Parallelisierung bestand.

3.1.3 Überprüfung der Parallelisierung und Vergleich der Parameter beider Gruppen

3.1.3.1 Soziodemographische Parameter

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 beschrieben, wurde durch das Auswahlverfahren eine Kontrollgruppe zusammengestellt, die in ihren soziodemographischen Parametern mit der Patientengruppe weitgehend übereinstimmte. In **Tabelle 6** sind die Ergebnisse eines direkten Vergleichs beider Gruppen anhand der Parallelisierungsparameter dargestellt.

Tab. 6: Soziodemographische Parameter der Patienten- und Kontrollgruppe

	Gruppe	MW(SD)	Prüfgröße (df)	Signifikanz
Alter in Jahren	Schizophren	30,9 (10,0)	t (40) = 0,209	n. s.
	KG	30,3 (9,1)		
Ausbildung in Jahren	Schizophren	15,92 (5,86)	t (40) = -0,099	n. s.
	KG	16,1 (4,06)		
Geschlecht (♂ : ♀)	Schizophren	14 : 7	χ^2 (1) = 0,202	n. s.
	KG	13 : 8		
Schulabschluss (HS : RS : G)	Schizophren	4 : 6 : 11	Exakter Test nach Fischer	n. s.
	KG	2 : 7 : 12		

Tab. 6: n. s. = nicht signifikant; KG = Kontrollgruppe; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung bzgl. der Variablen Alter und Bildung in Jahren von Patienten- und Kontrollgruppe; HS = Hauptschule; RS = Realschule; G = Gymnasium; ♂ = männlich; ♀ = weiblich

Bei der Parallelisierung von Patienten mit Kontrollpersonen handelt es sich nicht um eine echte *Matched- Pairs-* Parallelisierung, d. h. die Gruppen wurden nicht auf Personen- sondern auf Gruppenebene bezüglich der Parameter Alter, Ausbildung und Geschlecht parallelisiert. Beide Gruppen sind daher weiterhin unabhängig.

Die berechneten t- Tests für unabhängige Stichproben zeigten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter und Bildung (Anzahl der Ausbildungsjahre). Weder der χ^2 - Anpassungstest auf Geschlechtsunterschiede noch

Fischers exakter Test auf Unterschiede der Schulabschlüsse ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung gliederte sich in drei Teile:

1. Psychiatrische Diagnostik mittels Interview und Fragebögen
2. neuropsychologische Testungen
3. Magnetresonanztomographie

Nach der Kontaktaufnahme mit den Patienten über die behandelnden Ärzte der entsprechenden Einrichtungen erfolgte zunächst eine genaue klinische Diagnosestellung mittels *SKID* (Strukturiertes Klinisches Interview für das *DSM-IV*, Wittchen *et al.*, 1997; vgl. 3.3.1.1). Im Anschluss daran wurde das Vorliegen eventueller Ausschlusskriterien geklärt wie z. B. Substanzenabhängigkeit (Alkohol, andere Drogen) oder bestehende hirnorganische Erkrankungen (Hirnfarkt, Schädel-Hirn-Trauma, Epilepsie, Multiple Sklerose, längere Bewusstlosigkeit). Durch ein standardisiertes Beurteilungsverfahren (PANSS) wurden Ausmaß und Stärke der psychopathologischen schizophrenen Symptomatik festgestellt (vgl. 3.3.1.2). Danach konnte in den jeweiligen psychiatrischen Einrichtungen die Testung der Patienten erfolgen, die sich zur Teilnahme an der Studie bereiterklärt hatten. Diese nahm je nach Konzentrationsfähigkeit und Geduld der Patienten zwischen 5 und 20 Stunden in Anspruch. Leitung und Durchführung der Tests erfolgte für beide Gruppen durch Diplomand/Innen der psychologischen Fakultät der Universität Marburg. Die Testung der Patienten erfolgte von Februar 2002 bis März 2004.

Die Kontaktaufnahme mit den Kontrollpersonen erfolgte telefonisch über die *Christoph-Dornier-Stiftung* in Marburg. Nach Abgleichung der soziodemographischen Parameter (im Sinne der Parallelisierung der Gruppen) und Ausschluss der oben genannten Kriterien wurden ca. 4-5 stündige Testungen in den Räumlichkeiten des *Psychologischen Institutes der Philipps-Universität Marburg* sowie der *Christoph-Dornier-Stiftung* durchgeführt. Die Testungen wurden im Zeitraum April bis August 2003 vorgenommen.

Zu Beginn der Testung wurden alle Teilnehmer durch ein Informationsblatt über den Inhalt der Studie und den Untersuchungsablauf aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme ab (siehe Anhang A7).

3.3 Untersuchungsverfahren

In diesem Abschnitt werden die Verfahren und Materialien dargestellt, die zur Erhebung der Daten dieser Studie angewandt wurden.

3.3.1 Psychiatrische Diagnostik

3.3.1.1 Diagnostisches Inventar SKID-I

Zur Diagnosestellung wurde das *Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV* (SKID: Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz & Zaudig, 1997) in der erweiterten deutschsprachigen Fassung der amerikanischen Originalversion des *SCID - I* durch einen erfahrenen Untersucher angewendet. Dabei handelt es sich um ein ca. 60 bis 90 Minuten dauerndes strukturiertes klinisches Interview zur Ableitung von Diagnosen anhand der Kriterien der vierten Fassung des *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* (DSM - IV: American Psychiatric Association, 1994).

Das *SKID - I* ermittelt psychische Syndrome und Störungen, die nach *DSM - IV* der Achse I zugeordnet werden (affektive- und psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Ess- und Anpassungsstörungen). Anschließend wird aus den Antworten ein Diagnose- Index erstellt, der für jeden klinischen Befundabschnitt angibt, in wie weit die Kriterien des Störungsbildes erfüllt wurden. Die Gesamtbeurteilung letztendlich berücksichtigt eventuell vorliegende somatische Erkrankungen, das psychosoziale Funktionsniveau, die Hauptdiagnose und den Grad der Sicherheit der gestellten Diagnose.

3.3.1.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die *PANSS* (Kay et al., 1987) schätzt innerhalb eines halbstrukturierten psychiatrischen Interviews, während dessen bereits eine Beurteilung von affektiven, psychomotorischen, kognitiven und perzeptiven Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, Aufnahme- und Interaktionsfähigkeit erfolgen kann, anhand 30 verschiedener Kriterien den Grad der psychopathologischen Symptomatik. Jedes der 30 Items wird je nach

Symptomausprägung von 0 (fehlt) bis 6 (extrem) eingestuft. Von diesen 30 Items sind 7 (P1- 7) einer Plus- Skala (Positive Syndrome Scale) zugeordnet, die die Symptome beinhaltet, welche neben dem normalen mentalen Zustand „zusätzlich“ vorliegen wie z. B. Wahn und Halluzinationen. Weitere 7 (N1- 7) sind zu einer Negativ- Skala (Negative Syndrome Scale) zusammengefasst, welche Merkmale enthält, die im Vergleich zu einem gesunden mentalen Zustand fehlen, z. B. Apathie, Sprachverarmung oder Affektverflachung. In einer generellen Psychopathologieskala werden als G1- 16 Symptome wie Angst, Schuldgefühle, Manierismen oder motorische Verlangsamung zusammengefasst. Schließlich sind verschwommenes (Z1) und sprunghaftes Denken (Z2) der Liste der formalen Denkstörungen zugeordnet.

Maximal können sich 112 Punkte für die Positiv- bzw. Negativ- Skala addieren. Durch Subtraktion der Negativ- von der Positiv- Skala kann zusätzlich ein Differenzscore ermittelt werden, indem der resultierende Wert auf einer bipolaren Gesamtskala festgelegt wird, um zu prüfen, in welchem Umfang das eine Symptom das andere überwiegt.

Außerdem besteht die Möglichkeit, entsprechend der Klassifikation dreier verschiedener Dimensionen der Schizophreniesyndrome (positiv, negativ und desorganisiert) aus den PANSS- Items eben diese Dimensionen zusammenzuführen. Dazu werden die Items P1 (Wahn) und P3 (Halluzinationen) der PANSS zu einer neuen Positiv- Skala kombiniert und gemittelt. Ebenso wird mit den Items N1 (Affektverflachung), N4 (Passivität und Apathie in sozialem Verhalten) und N6 (Spontanitätsverlust und sprachliche Verarmung) verfahren, aus denen sich eine neue Negativ- Skala ergibt. Die Items P2 (desorganisierte Denkprozesse) und G11 (Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen) werden zur Skala desorientierter Symptomatik vereint. Der Vorteil dieser Methode besteht in einem höheren Grad der Anpassung der Faktoren an die beobachteten Gegebenheiten in der klinischen Population der Schizophrenen.

Ein Mittelwert von ca. 3,0 entspricht in etwa einer Symptomausprägung von „leicht“ in den verschiedenen Dimensionen.

3.3.2 Neuropsychologische Tests

Es wurde eine Reihe etablierter Tests angewendet, um das kognitive Leistungsniveau der Patienten mit Schizophrenie einzuschätzen und um sie mit der Kontrollgruppe vergleichen zu können. Getestet wurden Intelligenzleistung, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen.

3.3.2.1 Testung der Intelligenzleistung (HAWIE - R)

Der *Hamburg- Wechsler- Intelligenztest für Erwachsene in der revidierten Form* (Tewes, 1991) wurde verwendet, um das Intelligenzniveau zu erfassen. Dieser Test gilt als international anerkanntes Verfahren, um Intelligenzleistung zu testen. Die höchste Intelligenzebene wird nach *Wechsler* von den Komponenten Verbal- und Handlungsintelligenz gebildet, die wiederum aus 11 Untereinheiten bestehen. In der vorliegenden Untersuchung kamen 4 der 11 Untertests zur Anwendung: Die Untertests *Allgemeines Wissen* und *Gemeinsamkeitenfinden* stammen aus dem Verbalteil des *HAWIE- R*, während die Untertests *Bilderergänzung* und *Mosaiktest* dem handlungsbezogenen Teil dieses Intelligenztests zuzuordnen sind. Diese Untertests gelten als zuverlässige Schätzer des verbalen- und handlungsorientierten Intelligenzquotienten und sie korrelieren hoch mit den verbleibenden Untertests und dem Gesamtintelligenzquotienten (Tewes, 1991).

- Verbalteil

Allgemeines Wissen: dieser Untertest misst verschiedene Bereiche des bildungsabhängigen Allgemeinwissens anhand 24 Wissensfragen aufsteigender Schwierigkeit. Dabei können die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt, der soziale Hintergrund und die erfahrene Bildung bewertet werden.

Gemeinsamkeitenfinden: der Proband soll für zwei genannte Begriffe das Gemeinsame benennen bzw. einen Oberbegriff finden. Durch diesen Test kann logisch-abstrahierendes Denken beurteilt werden.

- Handlungsteil

Bilderergänzen: Hier wird die Fähigkeit des Probanden getestet, visuelle Details anhand 17 dargebotener unvollständiger Abbildungen zu erfassen. Es kann beurteilt

werden in wie weit zwischen relevanten und irrelevanten visuellen Informationen unterschieden werden kann.

Mosaiktest: Zweidimensionale, zweifarbige Muster sollen von den Probanden mit Würfeln möglichst schnell nach einer Vorlage entwickelt werden. Es werden die Reaktionszeit und Übereinstimmung mit der Vorlage bewertet.

Zur Testauswertung werden die jeweils erreichten Rohwerte in alterskongruente Wertpunkte transformiert.

3.3.2.2 Testung der Gedächtnisleistung (WMS- R)

Zur Erfassung von expliziten aufmerksamkeitsabhängigen Gedächtnisleistungen wurde eine deutsche Fassung des revidierten *Wechsler Memory Scale* in seiner revidierten Form (WMS - R: Härting et al., 2000) eingesetzt. Mit diesem Test können besonders Gedächtnisleistungen im unteren Bereich differenziert werden. Der *WMS - R* besteht aus 13 Untertests, die sich den drei Dimensionen Aufmerksamkeit/ Konzentration, verbales/ visuelles Gedächtnis und sofortiger/ verzögerter Informationsabruf zuordnen lassen. Von diesen 13 Untertests wurden 8 in der vorliegenden Untersuchung angewendet.

- **Zahlenspanne vorwärts und rückwärts** (Digit Span Forwards and Backwards)

Den Probanden wurden in einem kurzen Zeitintervall bis zu acht Zahlen vorgesprochen, welche sie in der richtigen Reihenfolge (Zahlenspanne vorwärts) und in umgekehrter Reihenfolge (Zahlenspanne rückwärts) wiedergeben sollten. Dieser Test dient der Ermittlung der auditiven Gedächtnisspanne, für die sowohl Arbeitsgedächtnis als auch Aufmerksamkeitsressourcen gefordert sind. Unter den Rückwärtsbedingungen muss zudem eine Transformation der auditiven Reize im Arbeitsgedächtnis erfolgen.

- **Blockspanne vorwärts und rückwärts** (Visual Memory Span Forwards and Backwards)

8 (unter Rückwärtsbedingungen 7) farbige Würfel, die auf einem Brett (tapping board) unregelmäßig angeordnet sind, werden vom Untersucher in einer bestimmten Reihenfolge angetippt, die vom Probanden reproduziert bzw. in umgekehrter

Reihenfolge wiedergegeben werden soll. Der Test ermittelt neben Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit die visuell- räumliche Gedächtnisleistung bzw. unter Rückwärtsbedingungen die Transformation visueller Informationen im Arbeitsgedächtnis.

- Logisches Gedächtnis I und II (Logical Memory I and II)

Dem Probanden werden durch den Untersucher 2 Geschichten vorgelesen, die er sofort und nach 30 Minuten nacherzählen soll. Durch den Test *Logisches Gedächtnis I* werden hierbei Konsolidierung und Abruf von verbalen Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis überprüft, der Test *Logisches Gedächtnis II* untersucht Einspeicherung und Abruf verbaler Inhalte aus dem Langzeitgedächtnis. Aus dem Vergleich der unterschiedlichen Ergebnisse dieser Testkategorien kann außerdem die Behaltensrate verbaler Informationen abgeschätzt werden.

- Visuelle Reproduktion I und II (Visual Reproduction I and II)

Vor dem Probanden werden 4 farbige Kärtchen mit geometrischen Figuren aufgelegt und wieder entfernt. Nun soll der Proband sofort (Visuelle Reproduktion I) und nach 30 Minuten (Visuelle Reproduktion II) die Figuren aus dem Gedächtnis nachzeichnen. Hierbei werden visuelle Kurz- und Langzeitgedächtnisleistungen getestet. Aus dem Vergleich der Ergebnisse dieser Testkategorien kann außerdem die Behaltensrate visueller Informationen abgeschätzt werden.

3.3.2.3 Testung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT, TAP)

Als Teil einer intakten Aufmerksamkeitsfunktion stellt die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit eine wichtige Voraussetzung für die allgemeine Leistungsfähigkeit des kognitiven Systems dar. Durch Beeinträchtigungen in diesem Bereich können wie auch durch reduzierte Bewusstseinsshelligkeit, rasche Ermüdbarkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit und erhöhte Ablenkbarkeit jede Form von praktischer und intellektueller Tätigkeit erheblich eingeschränkt sein.

Um die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit zu prüfen, wurden der *Trail Making Test (TMT)* in seinen zwei Formen (A und B) und die *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)* eingesetzt.

- Trail Making Test (TMT)

Dieser Test besteht aus zwei Untereinheiten (A und B) und wurde 1992 von *Reitan* entwickelt. In **Teil A** sind auf einem DIN A4 Blatt 25 Zahlen in willkürlicher Reihenfolge von 1 bis 25 angeordnet. Der Proband soll diese möglichst schnell in aufsteigender numerischer Reihenfolge mit einem Stift verbinden. Es kann die so visuell- motorische Geschwindigkeit gemessen werden.

In **Teil B** muss eine ähnliche Aufgabe wie unter Teil A beschrieben gelöst werden, nur dass neben Zahlen auch Buchstaben auf dem Blatt abgedruckt sind. Diese müssen in abwechselnder Reihenfolge mit den Zahlen verbunden werden (1-A-2-B- etc.). Neben visuell- motorischer Integrationsfähigkeit erfordert dieser Testabschnitt einen ständigen Wechsel der Aufmerksamkeit und kognitive Flexibilität.

- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung besteht aus mehreren computergestützten Testverfahren nach *Zimmermann und Fimm* (1993), von denen in dieser Studie folgende eingesetzt wurden:

- *Geteilte Aufmerksamkeit*
- *Reaktionswechsel*
- *Vigilanztest*

Die *geteilte Aufmerksamkeit* wird mittels dual task Aufgaben geprüft, in denen jeweils zwei Reizdarbietungen, die verschiedenen Sinnesmodalitäten (optisch- akustisch) entsprechen, beachtet werden müssen. Auf einem Bildschirm werden dazu Kreuzsymbole in einem optischen Raster angeboten, deren Anordnung sich in schneller Abfolge ändert. Der Proband soll erkennen, wann sich die Kreuzsymbole zu einem Quadrat formieren und dies mit einem Tastendruck quittieren. Zusätzlich ertönt eine Sequenz hoher und tiefer Tonsignale. Folgen zwei gleiche Töne aufeinander, soll der Proband dies ebenfalls durch einen Tastendruck anzeigen.

Mit dem TAP-Subtest *Reaktionswechsel* wird die Fähigkeit zum Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus bzw. die Flexibilität der Aufmerksamkeitskontrolle überprüft. Dem Probanden werden auf dem Bildschirm zeitgleich links und rechts vom Fixationspunkt in zufälliger Reihenfolge zwei konkurrierende Reize dargeboten (Buchstabe - Zahl oder runde -/ eckige Form), wobei jeweils auf der Seite des

Zielreizes eine Taste zu drücken ist. Die Reaktionszeiten und Fehlentscheidungen werden durch das TAP- Programm berechnet.

Durch den *Vigilanztest* werden Aufmerksamkeit und Konzentrationsleistung unter monotonen Bedingungen untersucht. Dabei muss der Proband einen sich abwechselnd auf und ab bewegenden Balken auf dem Computerbildschirm beobachten und jedes Mal dann mit einem Tastendruck reagieren, wenn sich der Balken deutlich über das übliche Maß hinaus bewegt.

3.3.3 Magnetresonanztomographie

Die Anfertigung eines 3 D- Datensatzes erfolgte bei allen Probanden in der Abteilung für Neuroradiologie der Philipps- Universität Marburg mit einem 1.5- Tesla- MRT- Scanner (Sigma Horizon, General Electric Medical Systems). Die Aufnahmeeinstellungen des T1 gewichteten Darstellung waren standardisiert (Echozeit = 4,2 ms; Wiederholungszeit = 9 ms; Anzahl der Anregungen = 3; Aufnahmewinkel = 20°; Sichtfeld = 256; Schichtebene = axial; Matrix = 256 x 256; Schichtdicke = 1,4 mm (kontinuierlich); Schichtanzahl = 120; Aufnahmemodus = 3D).

Für alle Probanden wurde während dieser Messung ein dreidimensionaler Volumendatensatz erstellt, der auf die Workstation überspielt und mittels der Software CURRY® (Version 4,5; TMNeurosoft, Inc.) ausgewertet wurde. Die dreidimensionale Darstellung der Gehirnstrukturen ermöglicht eine differenzierte Betrachtung der Schichtbilder in axialer, koronarer und sagittaler Orientierung. Für jeden einzelnen Volumendatensatz wurde in einem semiautomatisierten Verfahren eine individuelle Kortexschwelle festgelegt. Diese bestimmt die Grenze zwischen Hirngewebe und umgebenden Strukturen (Knochen, Liquor etc.).

3.3.4 Kriterien zur Messung der Hirnvolumina

Zur Volumetrierung der einzelnen Hirnvolumina wurde zunächst für jedes Gehirn die individuelle Kortexschwelle bestimmt, innerhalb derer später die automatische Volumetrierung durch den Computer erfolgte. Diese Schwelle wurde jeweils so gewählt, dass das gesamte Hirngewebe und möglichst wenig umgebende Strukturen (Knochen, Augen, Dura etc.) erfasst wurden. Danach erfolgte das Setzen der Segmentierungsgrenzen für jede Hirnstruktur anhand eines detaillierten Protokolls

(Pruessner et al., 2000; Duvernoy, 1998) und neuroanatomischen Werken (*Talairach, Co- Planar Sterotaxic Atlas of a Human Brain, 1988*). Diese Bearbeitung der einzelnen Gehirne wurde von einer Person (Autorin) durchgeführt. Ein erfahrener Rater überprüfte die Kortexschwellen und Segmentierungsgrenzen in einem zweiten Schritt und legte sie endgültig fest.

Folgende Volumina wurden in dieser Untersuchung für jeden Probanden segmentiert:

3.3.4.1 Gesamthirnvolumen

Das Gesamthirnvolumen umfasst Großhirn, Kleinhirn und einen Teil des Hirnstammes. Der Hirnstamm wurde im Bereich der Medulla oblongata unter Berücksichtigung der Kleinhirngrenzen vom Gesamthirn abgetrennt. Die Segmentierungsgrenzen, welche das Hirnvolumen von umgebenden Strukturen wie Augen, Dura und Knochen abtrennten, lagen auf der Pyramidenzellschicht des Kortex. Deren Bestimmung erfolgte schrittweise und automatisiert mittels Multistep- Algorithmus der CURRY® Software und wurde so gewählt, dass das gesamte Hirngewebe und gleichzeitig möglichst wenige Angangsstrukturen innerhalb dieser Grenzen lagen. Daran schloss sich eine manuelle Präparation des so vorsegmentierten Gehirnes an, bei der unter Zuhilfenahme eines anatomischen Atlas (*Talairach, 1988*) Strukturen, die eindeutig nicht zum Gesamthirnvolumen zu rechnen waren, entfernt wurden. Das Volumen innerhalb der Segmentierungsgrenzen wurde automatisch anhand der individuellen Kortexschwelle der einzelnen Gehirne berechnet.

3.3.4.2 Kleinhirnvolumen

Zur Bestimmung der ventralen Grenze des Kleinhirns wurde eine Markierung in vertikaler Ebene am äußersten vorderen Punkt des Kleinhirns gesetzt. Um das Kleinhirn von supratentoriellen Strukturen, Temporallappen und Hirnstamm abzugrenzen wurde darauf in der koronaren Schichtebene auf jeder Schicht eine manuelle Begrenzungslinie zu diesen Strukturen gezogen.

Die dorsale Begrenzung stellte eine Markierung in vertikaler Ebene am äußersten hinteren Punkt des Kleinhirns dar. Im letzten Schritt erfolgte auf den entsprechenden Schichten eine manuelle Abgrenzung zum Hirnstamm.

Das Volumen innerhalb der Segmentierungsgrenzen wurde automatisch anhand der individuellen Kortexschwelle der einzelnen Gehirne berechnet.

3.3.4.3 Hippocampus

Zunächst erfolgte auf geeigneten sagittalen Schichten mittels farbigen Markern die Abgrenzung nach ventral und zu den Amygdala. In den folgenden Schritten wurde auf allen koronaren Schichten, die hippocampale Strukturen enthielten, eine manuelle Abgrenzungslinie gezogen, die den Hippocampus (einschließlich Subiculum) vollständig von umgebendem Hirngewebe abtrennte. Das Volumen innerhalb der Segmentierungsgrenzen wurde automatisch anhand der individuellen Kortexschwelle der einzelnen Gehirne berechnet.

3.3.4.4 Supplementär- Motorisches Kortexareal (SMA)

Diese Struktur wird unterteilt in einen rostralen (pre- SMA) und einen caudalen (SMA-proper) Anteil.

Zur Vorbereitung der Volumetrierung wurden bestimmte Strukturen als Orientierungshilfe im Gehirn mit farbigen Markern gekennzeichnet. Zu diesen sogenannten landmarks zählten der Gyrus cinguli, welcher auf einem sagittalen Schnitt markiert wurde sowie der Sulcus lateralis (bzw. centralis), welcher auf jedem zweiten axialen Schnitt mit einem Marker gekennzeichnet wurde.

Im folgenden Schritt musste die „Kippung“ jedes einzelnen Gehirns bestimmt werden, die durch den Flexionsgrad des Kopfes während der MRT- Aufnahme interindividuell leicht variierte. Dazu wurde eine manuelle Verbindungslinie zwischen der Commissura anterior (AC) und der Commissura posterior (PC) in einer sagittalen Schicht gezogen, auf der beide Punkte gut zu erkennen waren. Bildete diese Verbindungslinie eine stufenlose Horizontale, oder betrug die „Kippung“ nicht mehr als 3 Stufen, konnten in einem nächsten Schritt die Volumetrierung direkt wie folgt fortgesetzt werden:

Die vordere Begrenzung der pre- SMA wurde durch eine zur AC- PC- Linie vertikale Ebene definiert, welche direkt vor dem inneren Knie des Corpus callosum positioniert wurde (entspricht A in der folgenden Abbildung). Die Begrenzung zwischen pre- SMA und SMA- proper wurde durch eine vertikale Ebene, die durch den Sulcus paracentralis (PaCS = der erste Sulcus nach der AC) verläuft, vorgenommen (B) und schließlich

wurde die posteriore Begrenzung der SMA- proper durch eine Ebene, welche durch den medialen Teil des Sulcus praecentralis verläuft, definiert (C).

Sodann wurde auf allen Slices, die innerhalb der Begrenzungsebenen lagen, mit einem farbigen Marker der superiore frontale Gyrus umfahren, und zwar von der Tiefe des Sulcus cinguli zum Sulcus frontalis superioris. Das Volumen innerhalb der Segmentierungsgrenzen wurde automatisch anhand der individuellen Kortexschwelle der einzelnen Gehirne berechnet.

War diese Kippung jedoch größer als 3, wurden „planes“ als Begrenzungsebenen benutzt, welche dem jeweiligen Neigungswinkel des Kopfes angepasst werden mussten. Die Kippung der einzelnen Planes wurde dabei anhand eines Vektors (bestehend aus x -, y - und z - Koordinate) vom Rater definiert und zwar so, dass die „planes“ senkrecht zur AC- PC- Linie standen. Innerhalb dieser „planes“ konnte nun die Volumetrierung wie oben beschrieben fortgesetzt werden.

Folgende Abbildung veranschaulicht die Volumetrierung des Supplementär-Motorischen Kortexareales auf einem sagittalen MRT- Schnittbild:

Abbildung 3: MRT- Aufnahme mit Markierung der SMA

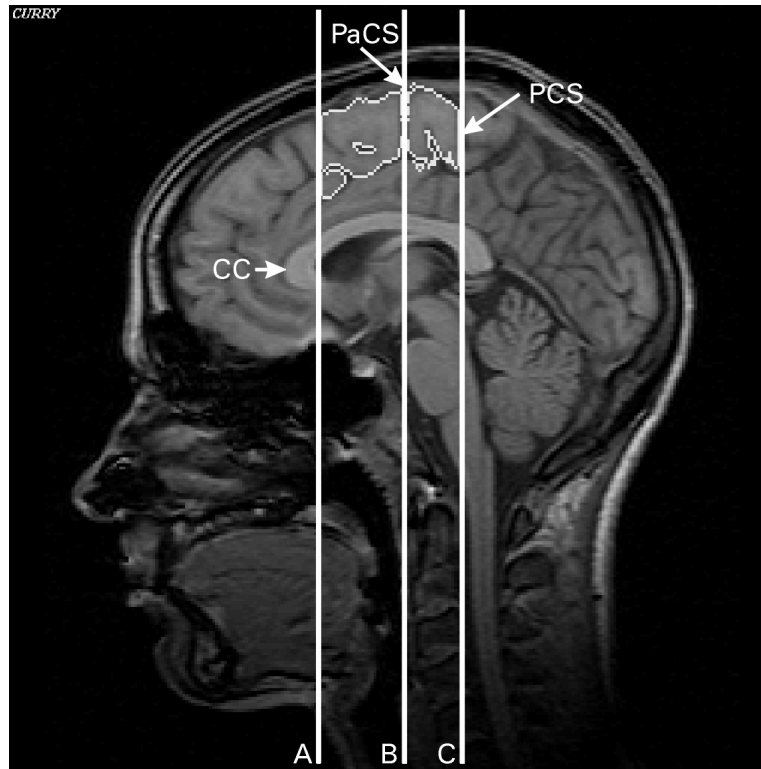


Abb. 3: MRT- Aufnahme, sagittale Schicht; CC = Corpus callosum; PaCS = Sulcus paracentralis; PCS = Sulcus postcentralis; A, B, C = koronare Begrenzungsebenen

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels des Softwarepaketes *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS für Windows, Version 11. 5. 1 und 12. 0. 1). Im Folgenden wird zunächst erklärt, wie die erhobenen Daten für die Auswertung aufbereitet wurden, dann werden die verwendeten statistischen Verfahren vorgestellt.

3.4.1 Datenstruktur

Die Messwerte der *HAWIE-R*- Untertests wurden für die statistische Auswertung in altersabhängige Wertpunkte überführt, da so eine Vergleichbarkeit der Testergebnisse unabhängig vom Alter der einzelnen Probanden gewährleistet wird.

Messwerte der *WMS-R* sowie *TMT* und *TAP* wurden als Rohwerte für weitere Berechnungen herangezogen.

Die klinischen Werte des *PANSS* gingen als Rohwerte in die statistische Berechnung mit ein.

3.4.2 Statistische Auswertungsverfahren

Qualitative Variablen wurden mit dem χ^2 - *Anpassungstest* und *Fischers exaktem Test* ausgewertet. Univariate Gruppenvergleiche intervallskalierter, normalverteilter Daten wurden mittels des *t- Tests für unabhängige Gruppen* vorgenommen. Aus Gründen der Varianzgleichheit, welche eine größere Präzision des Testverfahrens gewährleistet, wurde jedem t- Test der *Levene- Test* zur Varianzhomogenitätsprüfung vorgeschaltet. Dieser nimmt im Falle signifikant ungleicher Stichprobenvarianzen die nötige Korrektur der Freiheitsgrade vor. Lagen für die statistische Berechnung der Gruppenunterschiede keine normalverteilten, sondern ordinale Variablen vor oder war die Gruppengröße gering, wurde der *Mann- Whitney- U- Test* für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Sofern nicht anders angegeben, betrug das α - Niveau der statistischen Testungen $\alpha = 0,05$. Bei konjunktiver Verknüpfung der Hypothesen wurde eine Korrektur des α - Niveaus entsprechend der Anzahl durchgeführter Vergleiche (vereinfachte Bonferroni-Korrektur) vorgenommen.

Gruppenvergleiche, die die Kontrolle von Kovariaten erforderten (z. B. Gesamthirnvolumen), wurden mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet.

Zusammenhänge zwischen regionalen Hirnvolumina und neuropsychologischen Testleistungen wurden mit Pearsons Produkt- Moment- Korrelation berechnet. Wegen des explorativen Charakters der Fragestellung wurde trotz Mehrfachvergleich keine Adjustierung des α - Niveaus vorgenommen.

3.5 Hypothesen und explorative Fragestellungen

3.5.1 Hypothesen (H)

H 1: Das Gesamthirnvolumen in der Patientengruppe ist signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe.

H 2: Das Kleinhirnvolumen in der Patientengruppe ist signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe.

H 3a: Das linke Hippocampusvolumen in der Patientengruppe ist signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe.

H 3b: Das rechte Hippocampusvolumen in der Patientengruppe ist signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe.

H 4: Die Intelligenzleistungen in der Patientengruppe sind geringer als die der Kontrollgruppe

H 5: Die Kurzzeit- Gedächtnisleistungen der Patientengruppe sind geringer als die der Kontrollgruppe.

H 6: Die Langzeit- Gedächtnisleistungen der Patientengruppe sind geringer als die der Kontrollgruppe.

H 7: Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patientengruppe sind geringer als die der Kontrollgruppe.

3.5.2 Explorative Fragestellungen (E)

E 1: Es soll explorativ erkundet werden, ob das Volumen des supplementär-motorischen Kortexareals in der Patientengruppe auf einer oder beiden Hemisphären signifikant gemindert ist.

E 2: Es soll explorativ erkundet werden, ob innerhalb der Patientengruppe geschlechtsspezifische Unterschiede in den Volumina der untersuchten Hirnstrukturen bestehen.

- E 3:** Es soll explorativ erkundet werden, ob innerhalb der Patientengruppe geschlechtsspezifische Unterschiede im Bereich der kognitiven Leistung bestehen.
- E 4:** Es soll explorativ erkundet werden, ob verringerte Hirnvolumina (Gesamthirn, Kleinhirn, rechter und linker Hippocampus und rechte und linke SMA) mit geringeren kognitiven Testleistungen (Gedächtnisleistung, Intelligenzleistung, kognitive Bearbeitungsgeschwindigkeit) assoziiert sind.
- E 4a:** Es soll explorativ erkundet werden, ob in der Patientengruppe Zusammenhänge zwischen dem Volumen des rechten bzw. linken Hippocampus und den Gedächtnisleistungen bestehen.
- E 4b:** Es soll explorativ erkundet werden, ob in der Patientengruppe Zusammenhänge zwischen den Volumina des Gesamthirns, Kleinhirns, der rechten bzw. linken SMA und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bestehen.

Die Überprüfung der **Hypothesen 1- 3** und der **explorativen Fragestellungen 1 und 2** erfolgte mittels computergestützter, manueller Isolierung der jeweiligen Strukturen vom Resthirn und der anschließenden automatischen Berechnung ihrer Volumina (siehe Kapitel 3.3.4).

Zur Untersuchung der **Hypothese 4** kam der *Hamburg- Wechsler Intelligenztest für Erwachsene* in seiner revidierten Form zur Anwendung.

Um die **Hypothesen 5 und 6** zu überprüfen, wurde der *WMS – R* mit seinen Untertests (*Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, Blockspanne vorwärts und rückwärts, Logisches Gedächtnis I und II und Visuelle Reproduktion I und II*) verwendet.

Hypothese 6 wurde mittels *TAP* mit ihren Untertests *geteilte Aufmerksamkeit, Vigilanz und Reaktionswechsel* sowie dem *TMT* überprüft.

4 Ergebnisse

Zunächst werden in diesem Teil der Arbeit die Ergebnisse der Hirnvolumetrie, im einzelnen die Volumina des Gesamt- und Kleinhirns, des Hippocampus, des supplementär- motorischen Kortexareals (SMA) und des SMA- proper (Ausdehnung vom Sulcus paracentralis bis zum Sulcus praecentralis) im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe dargestellt. Innerhalb beider Gruppen wird nochmals eine Unterscheidung zwischen Männern und Frauen, innerhalb der Schizophrenie- Gruppe zwischen einer paranoiden Gruppe und Angehörigen anderer Subgruppen bezüglich der Hirnvolumina unterschieden.

Im zweiten Abschnitt sollen die Leistungen, welche die Probanden in den neuropsychologischen Tests (HAWIE- R, WMS- R, TMT und TAP) erzielten, mit denen der Kontrollpersonen verglichen werden. Auch hier wird eine Unterscheidung zwischen männlicher und weiblicher Testleistung vorgenommen.

Die Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Testleistungen und den Hirnvolumina der Probanden mit Schizophrenie finden sich im letzten Teil dieses Kapitels.

4.1 Ergebnisse der Hirnvolumetrie

Die **Tabellen 7 und 8** zeigen die Mittelwertunterschiede zwischen schizophrenen und gesunden Probanden in Bezug auf Gesamthirnvolumen, Kleinhirnvolumen, Hippocampusvolumen und SMA- Volumen dargestellt.

Die Berechnung der Ergebnisse des Gruppenvergleichs erfolgte mit dem *t- Test für Mittelwertsunterschiede*.

In den **Tabellen 10 und 11** werden die Hirnvolumen- Unterschiede innerhalb der Schizophreniegruppe dargestellt. Dabei erfolgt die Unterteilung in eine paranoide Gruppe und eine Gruppe, welche die anderen Subtypen zusammenfasst.

In den **Tabellen 12- 15** sind die Hirnvolumenunterschiede nach Geschlechtern (männlich/ weiblich) getrennt aufgeführt.

4.1.1 Unterschiede zwischen gesunden und schizophrenen Probanden bezüglich der Hirnvolumina

In **Tabelle 7** werden die mittleren Volumina der untersuchten Hirnstrukturen schizophrener und gesunder Probanden verglichen. Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs wurden mit dem *t-Test für Mittelwertsunterschiede* ermittelt.

Tabelle 7: Mittlere Volumina der untersuchten Hirnstrukturen schizophrener und gesunder Probanden

Volumen in ml	Schizophrene (N=21)		Kontrollpersonen (N=21)		t	df	p
	MW	SD	MW	SD			
Gesamthirn	1259,8	168,9	1218,1	111,1	0,944	34,58	0,352
Kleinhirn	140,0	24,8	136,3	12,8	0,604	30,01	0,550
HCR	2,385	0,546	2,806	0,319	-3,048	40,0	0,004*
HCL	2,495	0,573	2,859	0,362	-2,460	40,0	0,018*
SMAR	8,962	2,983	8,243	2,487	0,848	40,0	0,665
SMAL	9,362	3,661	8,914	2,938	0,437	40,0	0,401
SMAPR	10,838	3,578	9,410	3,0	1,402	40,0	0,169
SMAPL	11,157	3,657	9,633	2,620	1,552	40,0	0,129

Tab. 7: N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; t = empirischer t-Wert; df = Freiheitsgrade; p = Signifikanz; * = $p < 0.05$; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper-Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links

Der *t-Test für Mittelwertsunterschiede* zeigt, dass sowohl rechtes als auch linkes Hippocampusvolumen bei den schizophrenen Probanden signifikant kleiner sind als bei den gesunden Kontrollpersonen. Alle anderen Hirnvolumina wiesen keinen signifikanten Volumenunterschied zwischen der schizophrenen und der gesunden Kontrollgruppe auf.

Tabelle 8 zeigt die Korrelation zwischen den Mittelwerten des Gesamthirnvolumens und denen der übrigen Hirnvolumina aller untersuchter Individuen (N = 42). Aus den Ergebnissen geht hervor, dass nahezu alle untersuchten Hirnstrukturen erwartungsgemäß mit dem Gesamthirnvolumen korrelieren. Dies gilt jedoch nicht für den linken Hippocampus. Das Volumen des rechten Hippocampus korreliert zwar mit dem Gesamthirnvolumen, allerdings nicht auf solch hohem Niveau wie Kleinhirn- und SMA- Volumina.

Tabelle 8: Korrelation der Mittelwerte des Gesamthirnvolumens mit den übrigen Hirnvolumina

		GH	KH	HCR	HCL	SMAR	SMAL	SMAPR	SMAPL
GH	r	1	0,840**	0,311*	0,224	0,344*	0,552**	0,623**	0,657**
	p		0,000	0,045	0,153	0,026	0,000	0,000	0,000

Tab. 8: GH = Gesamthirnvolumen; KH = Kleinhirnvolumen; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links; r = Korrelation nach Pearson; p = Signifikanz (2- seitig); * = die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2- seitig) signifikant; ** = die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2 – seitig) signifikant.

In **Tabelle 9** werden aufgrund der hohen Korrelation von Gesamthirnvolumen und den Volumina der anderen Strukturen die Ergebnisse der Kovarianzanalyse mit der Kontrollvariable „Gesamthirnvolumen“ dargestellt. Abhängige Variablen sind das Hippocampusvolumen (rechts und links), das SMA- Volumen (rechts und links) und das Volumen der SMA- proper (rechts und links).

Tabelle 9: Vergleich regionaler Gehirnvolumina von Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollen

Abhängige Variablen	F (df)	p
KH	F (1;39) = 0,113	0,738
HCR	F (1;39) = 13,751	0,001*
HCL	F (1;39) = 7,906	0,008*
SMAR	F (1;39) = 0,308	0,582
SMAL	F (1;39) = 0,009	0,925
SMAPR	F (1;39) = 1,035	0,315
SMAPL	F (1;39) = 1,453	0,235

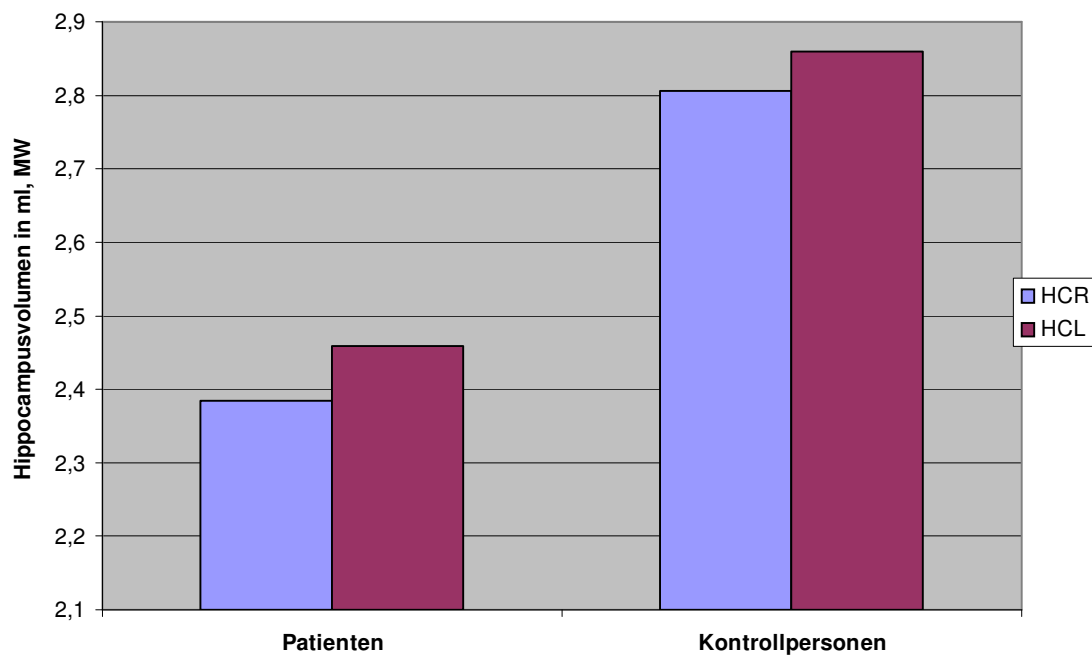
Tab. 9: F = Prüfgröße; df = Freiheitsgrade; p = Signifikanz; * = $p < 0,05$; KH = Kleinhirnvolumen; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links

Es ist anhand der Ergebnisse aus **Tabelle 9** zu ersehen, dass auch unter Berücksichtigung des Einflusses des Gesamthirnvolumens auf die Volumina der einzelnen Strukturen die rechten und linken Hippocampusvolumina der Probanden mit Schizophrenie signifikant kleiner sind als die der Kontrollpersonen.

Diagramm 1 zeigt die Volumina des rechten und linken Hippocampus der Probanden mit Schizophrenie im Verhältnis zu denen der gesunden Kontrollpersonen.

Zwischen beiden Gruppen ist ein deutlicher Volumenunterschied zu erkennen.

Diagramm 1: Hippocampusvolumina schizophrener Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen



Diag. 1: MW = Mittelwert; **HCR** = rechter Hippocampus; **HCL** = linker Hippocampus

4.1.2 Unterschiede bezüglich der Hirnvolumina innerhalb der Schizophreniegruppe

In **Tabelle 10** sind die Unterschiede zwischen der paranoid- schizophrenen Gruppe (N=13) und der Gruppe, welche die anderen Schizophreniesubtypen zusammenfasst (N = 8) bezüglich der unterschiedlichen Gehirnvolumina dargestellt.

Tabelle 10: Vergleich der Hirnvolumina zwischen der paranoid-schizophrenen Gruppe und anderen Schizophrenie- Subtypen I

Volumen (ml)	Paranoide Gruppe		Andere Subtypen		t	df	p
	MW	SD	MW	SD			
GH	1271,6	138,4	1240,6	219,1	0,399	19	0,694
KH	136,7	18,1	145,4	33,8	-0,770	19	0,451
HCR	2,393	0,407	2,371	0,753	0,085	19	0,933
HCL	2,583	0,502	2,351	0,685	0,896	19	0,381
SMAR	8,231	2,214	10,15	3,795	-1,437	19	0,157
SMAL	8,546	2,599	10,69	4,843	-1,326	19	0,20
SMAPR	10,354	3,613	11,625	3,615	-0,783	19	0,443
SMAPL	10,915	3,480	11,550	4,145	-0,378	19	0,710

Tab. 10: N paranoide Gruppe = 13; N andere Subtypen = 8; N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; df = Freiheitsgrade; t = empirischer t- Wert; p = Signifikanz; GH = Gesamt- hirnvolumen; KH = Kleinhirnvolumen; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links

Ein Vergleich der Hirnvolumina von paranoid- Probanden mit Schizophrenie und Schizophreniepatienten eines anderen Schizophreniesubtyps mit dem *t- Test für Mittelwersunterschiede* erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

Auch mit dem Mann- Whitney- U- Test konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Vergleich der Hirnvolumina zwischen der paranoid-schizophrenen Gruppe und anderen Schizophrenie- Subtypen II

	GH	KH	HCR	HCL	SMAR	SMAL	SMAPR	SMAPL
U	48	48	47	41	38	40	42	45,5
p	0,804	0,804	0,750	0,456	0,336	0,414	0,500	0,645

Tab. 11 : p = Signifikanz; U = Prüfgröße nach Mann – Whitney; GH = Gesamthirnvolumen; KH = Kleinhirnvolumen; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links

4.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hirnvolumina

Tabelle 12 zeigt zunächst die Unterschiede zwischen gesunden und schizophrenen Frauen.

Tabelle 12: Vergleich der Hirnvolumina (ml) gesunder und schizophrener Frauen I

Volumen (ml)	Gesunde Frauen (N=8)		Schizophrene Frauen (N=7)	
	MW	SD	MW	SD
GH	1173,4	121,26	1172,6	129,8
KH	131,2	11,26	132,8	18,6
HCR	2,633	0,269	2,633	0,380
HCL	2,710	0,422	2,823	0,469
SMAR	8,237	1,981	9,00	4,084
SMAL	7,712	2,011	7,686	3,140
SMAPR	8,862	3,025	9,343	3,848
SMAPL	8,812	2,693	9,543	1,455

Tab. 12: N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; GH = Gesamthirnvolumen; KH = Kleinhirnvolumen; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links

Mit dem Mann- Whitney- U- Test, welcher aufgrund der kleinen Stichprobengröße angewandt wurde, konnte keine signifikante Abweichung der Hirnvolumina der erkrankten Frauen von denen der gesunden Frauen nachgewiesen werden (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Vergleich der Hirnvolumina (ml) gesunder und schizophrener Frauen II

	GH	KH	HCR	HCL	SMAR	SMAL	SMAPR	SMAPL
U	28	27	26	24	25	26	27	25
p	1,0	0,955	0,867	0,694	0,779	0,867	0,955	0,779

Tab. 13 : U = Prüfgröße nach Mann – Whitney ; p = Signifikanz; GH = Gesamthirnvolumen; KH = Kleinhirnvolumen; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links;

Tabelle 14: Vergleich der Hirnvolumina (ml) gesunder und schizophrener Männer I

Volumen (ml)	Gesunde Männer (N= 13)		Schizophrene Männer (N= 14)	
	MW	SD	MW	SD
GH	1245,6	99,23	1303,3	173,2
KH	139,5	13,12	143,6	27,25
HCR	2,913	0,309	2,261	0,585
HCL	2,954	0,300	2,331	0,563
SMAR	8,246	2,832	8,942	2,446
SMAL	9,654	3,235	10,20	3,714
SMAPR	9,746	3,057	11,585	3,325
SMAPL	10,139	2,546	11,964	4,183

Tab. 14: N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; GH = Gesamthirnvolumen; KH = Kleinhirnvolumen; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links

Mit dem *Mann-Whitney-U-Test* konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Hippocampusvolumina der gesunden und schizophrenen Männer gezeigt werden. Das Hippocampusvolumen der schizophrenen männlichen Probanden war signifikant kleiner als das der gesunden männlichen Kontrollpersonen (**Tabelle 15**).

Tabelle 15: Vergleich der Hirnvolumina (ml) gesunder und schizophrener Männer II

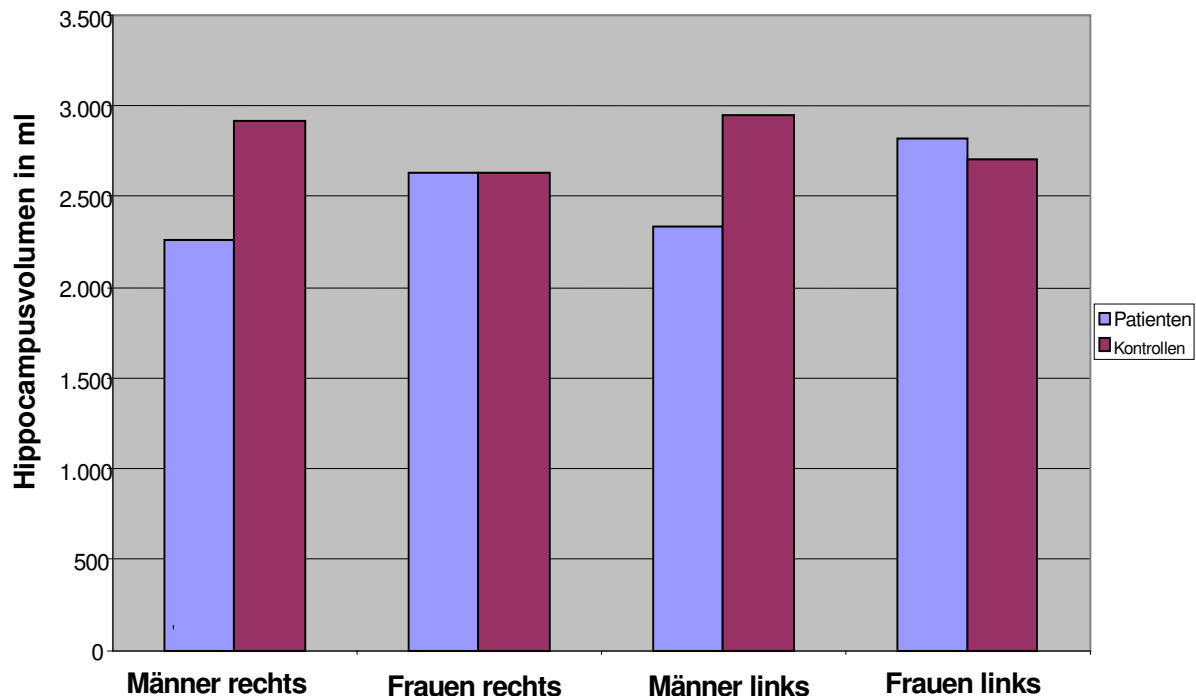
	GH	KH	HCR	HCL	SMAR	SMAL	SMAPR	SMAPL
U	63	88,5	30	24	69	82	64,5	68
p	0,185	0,905	0,002*	0,001*	0,302	0,685	0,202	0,280

Tab. 15 : U = Prüfgröße nach Mann- Whitney; p = Signifikanz; * = $p < 0,05$; GH = Gesamthirnvolumen; KH = Kleinhirnvolumen; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links

Anhand dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Hippocampusvolumens wird ersichtlich, dass der signifikant kleinere Hippocampus in der schizophrenen Gesamtgruppe (siehe dazu **Tabelle 7- 9**), allein dem verkleinerten Hippocampusvolumen der schizophrenen Männer zuzuschreiben ist.

In nachfolgendem **Diagramm 2** werden die geschlechtsspezifischen Unterschiede des Hippocampusvolumen schizophrener (blau) und gesunder Personen (rot) abgebildet. Es ist deutlich zu erkennen, dass in der männlichen schizophrenen Population die Unterschiede des Hippocampusvolumens größer sind als in der Population schizophrener Frauen.

Diagramm 2: Geschlechtsspezifische Unterschiede des Hippocampusvolumens schizophrener und gesunder Probanden



Diag. 2: Vergleich der Hippocampusvolumina von Männern und Frauen der schizophrenen Gruppe und der Kontrollgruppe.

4.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Testleistungen

In den **Tabellen 16-21** werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen Dargestellt.

4.2.1 Intelligenzleistung

Komponenten der Intelligenzleistung wurde mit Untertests des *HAWIE- R* bestimmt. Er setzt sich aus einem Verbal- und einem Handlungsteil zusammen. Zu Tests der verbalen Intelligenz zählen das *Allgemeine Wissen* und das *Gemeinsamkeitenfinden*, die Handlungsintelligenz wird mittels *Bildergänzungstest* und *Mosaiktest* geschätzt.

In **Tabelle 16** sind die Testergebnisse der Probanden aus diesen Untertests dargestellt.

Tabelle 16: Intelligenzleistung (Testergebnisse der HAWIE- R- Untertests) gesunder und schizophrener Probanden

Testwertpunkte	Gruppe	N	MW	SD	t	df	p
Bilderganzung	Schizophren	21	11,81	4,094	-1,599	40	0,118
	Gesund	21	13,62	3,186			
Mosaiktest	Schizophren	21	10,33	4,139	-1,701	33,5	0,098
	Gesund	21	12,14	2,575			
Gemeinsamkeitenfinden	Schizophren	21	10,95	3,057	-2,802	40	0,008*
	Gesund	21	13,29	2,283			
Allgemeines Wissen	Schizophren	21	11,14	3,540	-1,662	40	0,104
	Gesund	21	12,67	2,266			

Tab. 16: N = Anzahl der Probanden, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; t = t- Test -Wert; df = Freiheitsgrade; p = Signifikanz; * = $p < 0,0125$; $\alpha' = \alpha / 4 = 0,0125$

Die Ergebnisse aus **Tabelle 16** zeigen, dass die schizophrenen Probanden im Untertest *Gemeinsamkeitenfinden* signifikant schlechtere Leistungen erbrachten als die gesunden Kontrollpersonen. In den übrigen Untertests lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden vor. Da kein Unterschied in der Intelligenzleistung zwischen schizophrenen Männern und Frauen nachgewiesen wurde, sind diese Ergebnisse im Anhang (A 4) dargestellt.

4.2.2 Gedächtnisleistung

Die Gedächtnisleistung wurde mit dem *Wechsler- Gedächtnistest in der revidierten Form* (WMS- R) bzw. seinen Untertests *Logisches Gedächtnis I und II, visuelle Reproduktion I und II, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, Blockspanne vorwärts und rückwärts* ermittelt.

Die Testergebnisse dieser Untertests werden in **Tabelle 17** dargestellt.

Tabelle 17: Gedächtnisleistung (Testergebnisse der WMS- R- Untertests) gesunder und schizophrener Probanden

	Test	Gruppe	N	MW	SD	t	df	p
Langzeitgedächtnis	LG I	Schizophren	20	25,45	9,456	-3,505	39	0,001*
		Kontrollgruppe	21	34,00	5,822			
	LG II	Schizophren	20	19,85	10,261	-3,934	39	<0,005*
		Kontrollgruppe	21	30,38	6,569			
	VR I	Schizophren	19	34,37	6,914	-3,186	38	0,003*
		Kontrollgruppe	21	39,29	1,454			
	VR II	Schizophren	19	29,79	11,292	-3,259	38	0,002*
		Kontrollgruppe	21	38,14	3,119			
Kurzzeitgedächtnis	ZSV	Schizophren	21	8,48	2,159	-1,108	40	0,274
		Kontrollgruppe	21	9,10	1,375			
	ZSR	Schizophren	21	6,81	3,234	-1,598	40	0,118
		Kontrollgruppe	21	8,05	1,495			
	BSV	Schizophren	19	7,79	1,843	-2,515	38	(0,016*)
		Kontrollgruppe	21	9,14	1,558			
	BSR	Schizophren	19	7,53	2,144	-2,105	38	(0,042*)
		Kontrollgruppe	21	8,76	1,564			

Tab. 17: N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; t = t- Test- Wert; df = Freiheitsgrade; p = Signifikanz; * = $p < 0,0125$; () = $p < 0,05$; $\alpha' = 0,0125$; **LG I** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis I; **LG II** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis II; **VR I** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion I; **VR II** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion II; **ZSV** = Rohwerte des Tests Zahlenspanne vorwärts; **ZSR** = Rohwerte des Tests Zahlenspanne rückwärts; **BSV** = Rohwerte des Tests Blockspanne vorwärts; **BSR** = Rohwerte des Tests Blockspanne rückwärts

Aus den Ergebnissen der **Tabelle 17** kann man ersehen, dass die schizophrenen Probanden sich im Kurzzeitgedächtnisbereich nur marginal von der Kontrollgruppe unterschieden, und zwar bei visuell- räumlichen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisanforderungen. Im Bereich des Langzeitgedächtnisses lagen die Leistungen der Patienten bei verbalen und visuellen Anforderungen signifikant unter denen der Kontrollprobanden.

Anhand der **Tabellen 18 und 19** sollen die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Langzeitgedächtnisleistung (repräsentiert durch die Untertests *Logisches Gedächtnis I und II* sowie *Visuelle Reproduktion I und II*) dargestellt werden.

Tabelle 18: Unterschiede der Langzeitgedächtnisleistung schizophrener und gesunder Frauen

Frauen		Schizophrene			Gesunde Probanden			t	df	p
		N	MW	SD	N	MW	SD			
WMS - R	LG I	6	25,67	13,08	8	34,50	6,48	-1,671	12	0,121
	LG II	6	22,50	15,04	8	29,88	8,39	-1,174	12	0,263
	VR I	6	35,83	6,01	8	39,38	1,41	-1,628	12	0,129
	VR II	6	34,17	8,52	8	39,38	1,41	-1,721	12	0,111

Tab. 18: N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; t = t- Test- Wert; df = Freiheitsgrade; p = Signifikanz; **LG I** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis I; **LG II** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis II; **VR I** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion I; **VR II** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion II

Tabelle 19: Unterschiede der Langzeitgedächtnisleistungen schizophrener und gesunder Männer

Männer		Schizophrene			Gesunde Probanden			t	df	p
		N	MW	SD	N	MW	SD			
WMS - R	LG I	14	25,36	8,054	13	33,69	5,633	-3,093	25	0,005*
	LG II	14	18,71	7,888	13	30,69	5,528	-4,535	25	<0,005*
	VR I	13	33,69	7,421	13	39,23	1,536	-2,635	24	0,021*
	VR II	13	27,77	12,125	13	37,38	3,664	-2,737	24	0,016*

Tab. 19: N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; t = t- Test- Wert; df = Freiheitsgrade; p = Signifikanz; * = $p < 0,05$; **LG I** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis I; **LG II** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis II; **VR I** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion I; **VR II** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion II

Die **Tabellen 18 und 19** zeigen, dass eine beeinträchtigte Langzeitgedächtnisleistung (repräsentiert durch die Untertests *LG I und II* sowie *VR I und II*) allein in der Gruppe der erkrankten Männer nachzuweisen ist.

Tabelle 20 vergleicht die Langzeitgedächtnisleistung schizophrener und gesunder Männer und Frauen mittels *Mann-Whitney-U-Test*.

Tabelle 20: Unterschiede der Gedächtnisleistungen schizophrener und gesunder Männer und Frauen

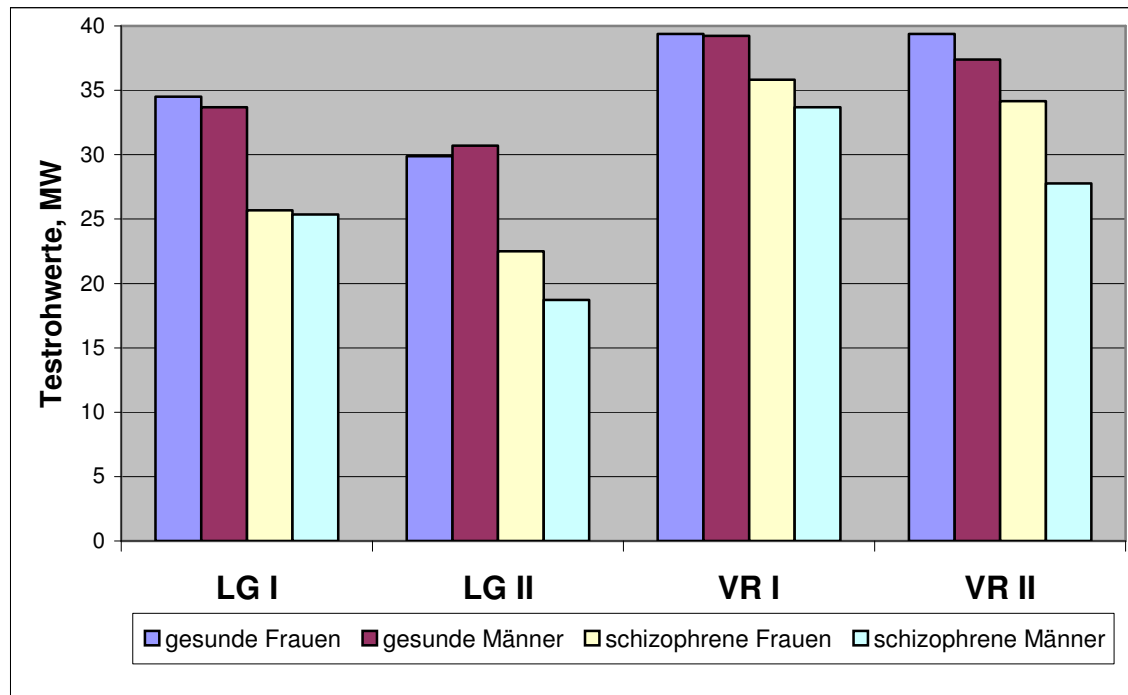
		WMS - R			
		LG I	LG II	VR I	VR II
Frauen	U	13	18,5	12	7,5
	p	0,181	0,491	0,142	0,029*
Männer	U	34,5	22	50,5	43,5
	p	0,005*	0,000*	0,081	0,034*

Tab. 20: U = Prüfgröße nach Mann - Whitney; p = Signifikanz; * = $p < 0,05$; **LG I** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis I; **LG II** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis II; **VR I** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion I; **VR II** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion II

Aus **Tabelle 20** geht hervor, dass die Unterschiede der Langzeitgedächtnisleistung zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe vorrangig auf Gedächtnisdefizite erkrankter Männer zurückzuführen sind (siehe aber VR II, dort liegt auch eine Beeinträchtigung bei den Frauen vor).

In nachfolgendem **Diagramm 3** sind die Testergebnisse der WMS- R- Untertests *Logisches Gedächtnis I und II, Visuelle Reproduktion I und II* nach Geschlecht (männlich/ weiblich) sowie Gesundheitsstatus (gesund/ schizophr) dargestellt.

Diagramm 3: Vergleich der Testergebnisse der WMS- R- Untertests von Männern und Frauen



Diag. 3: **LG I** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis I; **LG II** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis II; **VR I** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion I; **VR II** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion II; **MW** = Mittelwert

4.2.3 Aufmerksamkeitsleistung

Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit als Komponente der Aufmerksamkeitsleistung wurde mit dem *Trail Making Test* (Teil A und B) und der *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)* getestet.

In **Tabelle 21** werden die Testergebnisse der einzelnen Bereiche dargestellt.

Tabelle 21: Aufmerksamkeitsleistung (Testergebnisse der TAP und des TMT) gesunder und schizophrener Probanden

Test	Gruppe	N	MW	SD	t	df	p
TMT, Teil A Rohwerte in sec.	Schizophren	19	31,64	9,582	4,265	38	<0,005*
	Gesund	21	21,43	5,095			
TMT, Teil B Rohwerte in sec.	Schizophren	19	57,96	26,838	2,965	38	0,005*
	Gesund	21	38,52	12,890			
TAP: geteilte Aufmerksamkeit, Median RZ	Schizophren	21	738,78	90,11	4,638	40	<0,005*
	Gesund	21	632,92	53,11			
TAP: Vigilanz Test, Median RZ	Schizophren	16	557,34	140,09	1,528	35	0,135
	Gesund	21	493,47	114,18			
TAP: Reaktionswechsel, Median RZ	Schizophren	21	1033,11	320,30	5,390	40	<0,005*
	Gesund	21	638,40	100,10			

Tab. 21: N = Anzahl der Probanden, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; t = T- Test- Wert; df = Freiheitsgrade; p = Signifikanz; * = $p < 0,01$; $\alpha' = \alpha / 5 = 0,01$; TMT = Trail Making Test; TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; RZ = Reaktionszeit; sec = Sekunden

Aus der **Tabelle 21** ist zu ersehen, dass die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit der schizophrenen Probanden mit Ausnahme des *Vigilanztests* der *TAP* schlechter ist als die der gesunden Kontrollpersonen.

Da die Testleistungen in den Bereichen Intelligenz und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit zwischen schizophrenen Männern und Frauen keinen signifikanten Unterschied aufwies, sind diese Ergebnisse des Gruppenvergleichs im Anhang dargestellt (A 3 und A 4).

4.3 Korrelationen zwischen Hirnvolumen und kognitiven Defiziten

In diesem Teil werden in den **Tabellen 22- 25** die Zusammenhänge von Hirnmorphometrischen Auffälligkeiten und der eingeschränkten kognitiven Leistung dargestellt.

4.3.1 Korrelation von Hippocampusvolumen und Intelligenzleistung

In **Tabelle 22** ist die Korrelation der Ergebnisse der Intelligenztests mit den Hippocampusvolumina bei schizophrenen und gesunden Probanden dargestellt.

Die Intelligenzleistung wurde mit dem *HAWIE- R* bestimmt, der aus den Untertests *Allgemeines Wissen*, *Gemeinsamkeitenfinden*, dem *Bildergänzungstest* und dem *Mosaiktest* besteht.

Tabelle 22: Korrelation der Intelligenzleistung (HAWIE- R- Untertests) mit den Hippocampusvolumina schizophrener Probanden

			Schizophrene			Kontrollpersonen		
			N	HCR	HCL	N	HCR	HCL
HAWIE - R	AW	r	21	0,200	0,250	21	-0,168	-0,299
		p		0,384	0,275		0,466	0,188
	GF	r	21	0,242	0,150	21	-0,030	0,046
		p		0,290	0,515		0,896	0,843
	BE	r	21	0,034	0,193	21	-0,060	0,099
		p		0,884	0,402		0,797	0,669
	MT	r	21	0,437	0,371	21	-0,135	-0,317
		p		0,048*	0,098		0,560	0,162

Tab. 22: N= Anzahl der Probanden; HCR= Hippocampusvolumen rechts; HCL= Hippocampusvolumen links; r = Korrelation nach Pearson; p = Signifikanz; * = p < 0,05; **AW** = Allgemeines Wissen; **GF** = Gemeinsamkeitenfinden; **BE** = Bildergänzungstest; **MT** = Mosaiktest

Die Tabelle zeigt eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Hippocampusvolumen rechts mit den Testleistungen des Mosaiktests in der schizophrenen Gruppe.

4.3.2 Korrelation von Hippocampusvolumen und Gedächtnisleistung

In **Tabelle 23** sind die Gedächtnisleistungen in Korrelation mit den Hippocampusvolumina dargestellt. Die Gedächtnisleistung wird durch die Ergebnisse der WMS- R- Untertests *Logisches Gedächtnis I und II* sowie die Untertests *Visuelle Reproduktion I und II* repräsentiert. Die Testleistungen aus den Untertests *Zahlenspanne vorwärts und rückwärts* korrelierten nicht mit den Hippocampusvolumina, daher sind diese Ergebnisse im Anhang A 5 aufgeführt.

Tabelle 23: Korrelation der Gedächtnisleistung (Testergebnisse der WMS- R- Untertests) schizophrener und gesunder Probanden

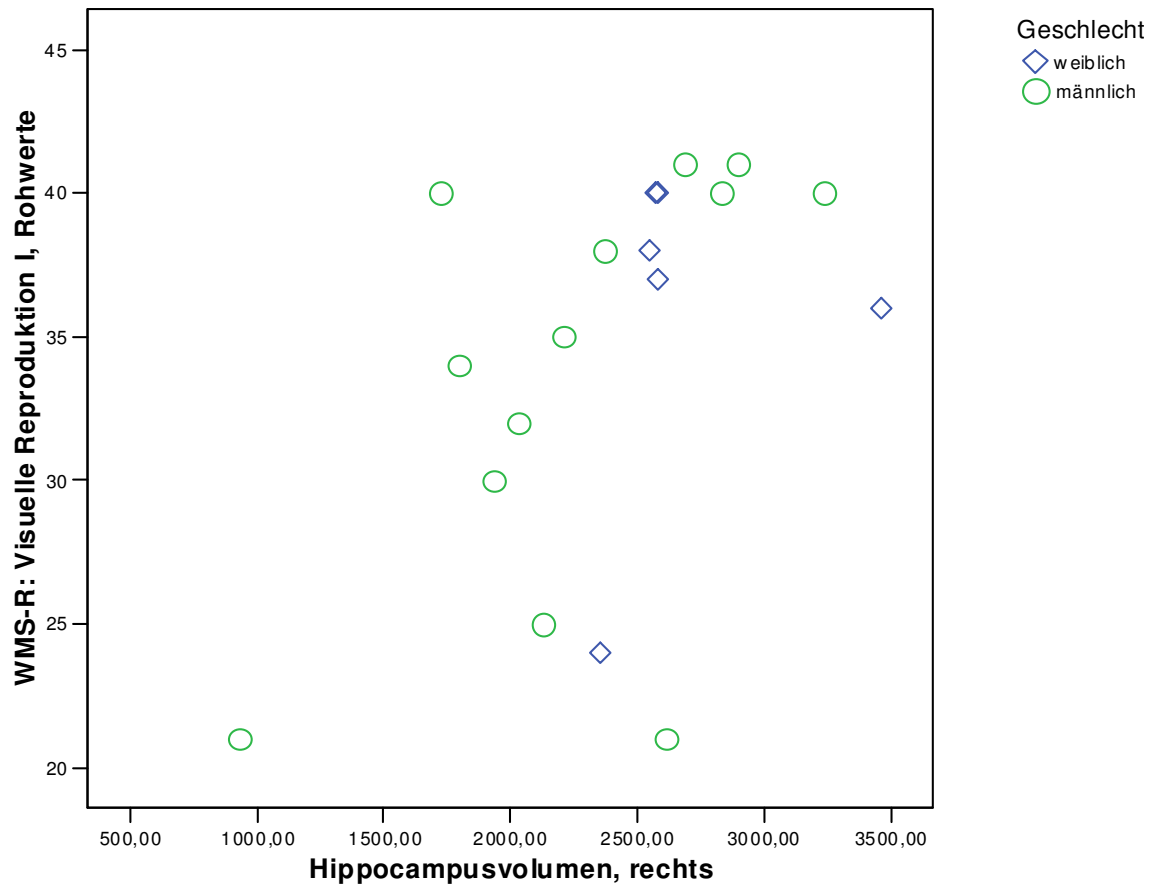
			Schizophrene			Kontrollpersonen		
			N	HCR	HCL	N	HCR	HCL
WMS - R	LG I	r	20	0,365	0,264	21	-0,323	-0,245
		p		0,114	0,261		0,153	0,285
	LG II	r	20	0,267	0,238	21	-0,244	-0,177
		p		0,256	0,313		0,286	0,442
	VR I	r	19	0,502	0,431	21	-0,038	-0,140
		p		0,029*	0,065		0,870	0,544
	VR II	r	19	0,268	0,315	21	-0,088	-0,315
		p		0,266	0,189		0,705	0,165

Tab. 23: N = Anzahl der Probanden; p = Signifikanz; * = $p < 0,05$; r = Korrelation nach Pearson; **LG I** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis I; **LG II** = Rohwerte des Tests Logisches Gedächtnis II; **VR I** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion I; **VR II** = Rohwerte des Tests Visuelle Reproduktion II

Die Tabelle zeigt, dass zwischen dem rechtsseitigen Hippocampusvolumen und den Ergebnissen des Tests *Visuelle Reproduktion I* bei den schizophrenen Probanden eine Korrelation besteht.

In **Diagramm 4** ist die Korrelation von rechtsseitigem Hippocampusvolumen mit den Ergebnissen des WMS- R- Untertests *Visuelle Reproduktion I* der schizophrenen Gruppe dargestellt.

Diagramm 4: Korrelation von Hippocampusvolumen mit der Gedächtnisleistung schizophrener Männer und Frauen



Diagr. 4: x- Achse: rechtsseitiges Hippocampusvolumen in ml; y- Achse: Testrohwerte des WMS- R- Untertests Visuelle Reproduktion I; WMS- R = Wechsler Memory Scale, revidierte Form

Wie aus den bereits an anderer Stelle aufgeführten Ergebnissen zu ersehen war (**Tab. 18 bis 20**), sind nur die schizophrenen Männer, nicht jedoch die Frauen in ihrer Gedächtnisleistung beeinträchtigt und ebenfalls nur die Männer weisen eine signifikante Volumenreduktion der Hippocampi auf (**Tab. 12- 15**).

4.3.3 Korrelation von Hirnvolumen des supplementär- motorischen Kortex und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit

In den **Tabellen 24 und 25** werden die Korrelationen zwischen den Ergebnissen im *Trail Making Test, Teil A und B* und den Hirnvolumina (Gesamthirn, Kleinhirn, SMA rechts und links und SMA proper rechts und links) schizophrener (**Tab. 24**) und

gesunder Probanden (**Tab. 25**) dargestellt. Da keine Korrelation zwischen den Hippocampusvolumina und den Testergebnissen der Aufmerksamkeitstests gefunden wurden, sind diese Ergebnisse im Anhang dargestellt (A 6).

Tabelle 24: Korrelation zwischen Ergebnissen des TMT und Hirnvolumina schizophrener Probanden

		Schizophrene Probanden (N = 19)					
		GH	KH	SMAR	SMAL	SMAPR	SMAPL
TMT	r	-0,102	0,069	-0,038	0,080	0,018	0,012
Teil A	p	0,678	0,780	0,878	0,764	0,941	0,963
TMT	r	-0,214	-0,120	0,119	0,114	-0,002	0,002
Teil B	p	0,380	0,642	0,627	0,642	0,992	0,993

Tab. 24 : GH = Großhirnvolumen; KH = Kleinhirnvolumen; SMAR = SMA- Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL = SMA proper- Volumen links; TMT = Trail Making Test; r = Korrelation nach Pearson; p = Signifikanz (2- seitig)

Tabelle 25: Korrelation zwischen Ergebnissen des TMT und Hirnvolumina gesunder Probanden

		gesunde Probanden (N = 21)					
		GH	KH	SMAR	SMAL	SMAPR	SMAPL
TMT	r	0,213	0,165	0,071	-0,087	0,016	-0,100
Teil A	p	0,354	0,476	0,759	0,708	0,945	0,667
TMT	r	-0,135	-0,256	-0,274	0,079	-0,464*	-0,269
Teil B	p	0,559	0,262	0,229	0,735	0,034	0,238

Tab. 25 : GH = Großhirnvolumen; KH = Kleinhirnvolumen; SMAR = SMA - Volumen rechts; SMAL = SMA- Volumen links; SMAPR = SMA proper- Volumen rechts; SMAPL= SMA proper- Volumen links; TMT = Trail Making Test; r = Korrelation nach Pearson; p = Signifikanz (2 – seitig); * = p < 0,05

Tabelle 25 zeigt eine Korrelation zwischen dem Volumen der SMA- proper rechts mit den Testleistungen des *Trail Making Test*, Teil B, in der Kontrollgruppe.

Die übrigen Hirnvolumina korrelierten nicht mit Testergebnissen des *TMT*.

5 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden mittels 3- D MRT- Volumetrie verschiedene Hirnregionen vermessen. Neben dem Gesamt- und Kleinhirn waren die Untersuchungen von Hippocampus und Supplementär- Motorischem Areal (SMA) zentraler Bestandteil der Studie.

Veränderungen des Hippocampus gelten mittlerweile als relativ konsistente Befunde in der Schizophrenieforschung, und in der vorliegenden Studie konnte eine Verkleinerung dieser Struktur in beiden Hemisphären nachgewiesen werden. Interessanterweise trat diese hippocampale Volumenreduktion jedoch nur bei schizophrenen Männern auf, die weiblichen Gehirne zeigten in diesem Bereich keine signifikante Abweichung im Vergleich zu denen gesunder weiblicher Kontrollpersonen.

Die SMA ist eine weitere Struktur besonderen Interesses dieser Arbeit. Bisher wurde im Rahmen neuropsychiatrischer Forschung der Frontallappen meist als einheitliche Struktur behandelt und auch als solche vermessen. Da sich diese Struktur jedoch in mehrere Subregionen mit unterschiedlichen Funktionen einteilen lässt, sind diese Ergebnisse wenig spezifisch. Eine gesonderte Vermessung der SMA lässt sich in der Literatur kaum finden, dennoch besteht mittlerweile Konsens darüber, dass Funktionen, welche dieser Struktur zugeschrieben werden (Bewegungsplanung und -ausführung, implizites Lernen) bei Schizophreniepatienten gestört sind. Daher sind weitere gesonderte Untersuchungen dieser Struktur nötig. Die Volumenbestimmung der SMA in dieser Studie wies allerdings keine signifikante Volumenveränderung bei Patienten mit Schizophrenie auf.

In einem zweiten Teil dieser Arbeit wurden die volumetrischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht mit den kognitiven Leistungen der Probanden. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Volumen des rechten Hippocampus und visuellen Langzeitgedächtnisleistungen sowie den visuo- konstruktiven Leistungen bei den Männern der Patientengruppe.

5.1 Methodische Überlegungen

5.1.1 Die Stichprobe

In vorliegender Untersuchung wurde auf eine möglichst genaue Übereinstimmung von Patienten und Kontrollpersonen geachtet. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in den Parametern Alter, Geschlecht und Bildungsniveau (Anzahl der Ausbildungsjahre, Schulform). Systematische Einflüsse soziodemographischer Faktoren wurden so minimiert und es kann von einer hohen Güte der methodischen Qualität ausgegangen werden. Auch in den Parametern Erkrankungsdauer, Anzahl der vorangegangenen Episoden und Symptomstärke nach PANSS unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant.

Innerhalb der einzelnen Gruppen war allerdings das Verhältnis von Männern zu Frauen mit Anteilen von 14 : 7 (Stichprobe) bzw. 13 : 8 (Kontrollgruppe) nicht ausgewogen. Man könnte annehmen, dass der höhere Männeranteil in der untersuchten Gruppe relativ junger Patienten (MW 30) repräsentativ sei, da Männer durchschnittlich früher erkranken als Frauen. Allerdings lag in der untersuchten Stichprobe das Erstmanifestationsalter der Schizophrenie bei den Frauen um 3 Jahre unter dem der Männer (20,7 : 23,3 Jahren) und ihre mittlere Erkrankungsdauer betrug 11 Jahre, im Gegensatz zu den Männern, die durchschnittlich 7 Jahre erkrankt waren. Dennoch lässt sich am weiteren Verlauf der Erkrankung bei beiden Gruppen ein geschlechtsspezifischer Unterschied erkennen, welcher allgemeine Erkenntnisse auf diesem Gebiet bestätigt: trotz ihrer um fast 4 Jahre kürzeren mittleren Erkrankungsdauer war die Anzahl der vorhergegangenen akuten Schizophrenie-Episoden der Männer mit denen der Frauen vergleichbar (3,1 : 2,8).

Innerhalb der Patientengruppe herrschten für die Auswahl der Probanden gleiche Rahmenbedingungen: sie erfüllten die *DSM-IV* Kriterien für Schizophrenie (American Psychiatric Association, 1994) und durften keine anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen (Drogenmissbrauch, Schädelverletzungen, dementielle Erkrankungen, etc.) in ihrer Anamnese aufweisen. Allerdings ist bei der Größe des Patientenkollektivs mit 21 Erkrankten zu beachten, dass die Aussagekraft der Ergebnisse etwas eingeschränkt wird. In Hinblick auf die Heterogenität der Erkrankung wäre eine Bildung klinischer Subgruppen ratsam, was jedoch in vorliegender Studie aufgrund der

Fallzahl nur für eine Unterteilung in *paranoide Gruppe* und *alle anderen Subgruppen* möglich war.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss außerdem berücksichtigt werden, dass die Rahmenbedingungen für die neuropsychologischen Testungen beider Gruppen nicht vollständig in Übereinstimmung gebracht werden konnten. Die Tests wurden zum Beispiel an verschiedenen Orten und von unterschiedlichen Versuchsleitern vorgenommen, was zu systematischen Testungs- und Versuchsleitereffekten geführt haben könnte. Dem steht jedoch die hohe Sorgfalt gegenüber, mit der die Testleiter trainiert wurden und mit der sie sich gegenseitig in der Ausführung der Tests überprüften. Durch randomisierte Versuchspläne konnten Reihenfolgeeffekte der Versuchsabläufe verhindert werden.

Eine weitere Schwierigkeit lag in der Bestimmung des Zeitpunktes, an dem die Testungen der Patienten durchgeführt wurden. Die Patienten sollten sich in einer akuten Phase der Erkrankung befinden, jedoch schon medizinisch stabilisiert sein. Diese Abwägung unterlag dem medizinischen Personal der jeweiligen Einrichtung.

Ein weiteres Problem dieser Studie besteht darin, dass die Rekrutierung der Patienten über bestimmte klinische Institutionen erfolgte und somit eine gewisse Selektion der Stichprobe erfolgte. Eine reine Zufallsauswahl der Probanden in die beiden Gruppen ist für Untersuchungen dieser Art jedoch nicht praktikabel.

Die Auswahl der Patienten kann jedoch als durchaus repräsentativ gelten, da die beiden kooperierenden Kliniken das gesamte Marburger Umland betreuen, so dass man annehmen kann, dass die Schizophreniegruppe heterogen zusammengesetzt ist und somit die Population der Schizophrenen in der Region abbildet.

5.1.2 Einflüsse der Medikation

In der untersuchten Patientenstichprobe kamen im Rahmen der Psychopharmakotherapie hauptsächlich atypische Neuroleptika zur Anwendung. Bei dieser Medikamentengruppe geht man mittlerweile davon aus, dass sie keinen negativen Einfluss auf kognitive Leistungen der Patienten ausüben, es im Gegenteil unter der Therapie mit atypischen Neuroleptika zu einer leichten Verbesserung der kognitiven Funktionen kommen kann (s. u.).

Nach der Applikation typischer Neuroleptika wurden Beeinträchtigungen auf kognitiver Ebene berichtet, allerdings sind diese wohl in erster Linie der anticholinergen Beimedikation zuzuschreiben (Thornton et al., 2006).

Eventuelle Psychopharmakaeinflüsse auf kognitive Testleistungen zu berechnen ist schwierig, da letztere eng mit der Symptomstärke zusammenhängen, diese aber wiederum auch meist positiv mit der applizierten Psychopharmakamenge korreliert. Somit liegen hier zwei potentielle Faktoren vor, die die kognitiven Leistungen beeinträchtigen können.

Eine weitere Schwierigkeit, Zusammenhänge zwischen der Medikation und Leistungsdefiziten im kognitiven Bereich herzustellen, liegt darin, dass dafür die einzelnen Medikamentendosen in eine Chlorpromazin- Äquivalenzdosis überführt werden. Diese Prozedur, obgleich in der Forschung häufig genutzt, ist jedoch kritisch zu betrachten, da der Festlegung einer CPZ- Äquivalenzdosis für viele Atypika oft keine explizite Basis zugrunde liegt und in der Literatur durchaus uneinheitliche Werte zu finden sind.

Somit ist eine zuverlässige Kontrolle von Medikamentaneffekten auf kognitive Leistungen letztendlich nur in einem experimentellen Design möglich.

Die Berichte über die Auswirkungen von Psychotherapeutika auf die neuropsychologischen Testleistungen in der Literatur sind nicht immer homogen, jedoch schließen viele Autoren eine Toxizität dieser Medikamente aus bzw. stimmen darin überein, dass deren Effekt auf kognitive Funktionen nicht besonders weitreichend sei (King et al., 1990; Cannon et al., 1994; Goldberg und Weinberger, 1996; Heinrichs und Zakzanis, 1998; Aleman et al., 1999; Eberhard et al., 2003).

Allerdings berichteten *Classens et al.* (1990) eine Verschlechterung der Aufmerksamkeitsfunktion und eine verminderte Leistung in psychomotorischen Tests unter Psychopharmakaeinnahme.

Spohn und Strauss (1989) konnten nachweisen, dass sich je nach Einnahmedauer und Dosisstärke der Medikation die visuo- motorische Leistung und die Leistung im Bereich der Daueraufmerksamkeit im Laufe der Neuroleptikatherapie verbesserten. Auch Wortflüssigkeit, visuo- motorische Fähigkeiten, Exekutivfunktionen und Feinmotorik verbesserten sich unter Neuroleptikatherapie. Auf die Gedächtnis- und Lernleistung war der positive Einfluss am geringsten ausgeprägt (Buchanan et al.,

1993; Goldberg et al., 1993; Hoff et al., 1996). Dabei ist unklar, ob die Leistungsverbesserung unter Therapie durch einen direkten positiven Effekt der Medikamente auf Funktionsparameter oder indirekt durch eine generelle klinische Stabilisierung als Folge der medikamentösen Behandlung der Patienten hervorgerufen wurde (Classens et al., 1990).

Auch medikamentös hervorgerufene Veränderungen auf neuronaler Ebene wurden von einigen Autoren berichtet: *Jeste et al.* (1992) entdeckten eine Dichteverminderung von Neuronen unter Neuroleptikatherapie im Tierversuch, *Benes et al.* (1983) zeigten in ihrer Studie hingegen eine Größenzunahme derselben bzw. einer Zunahme der weißen Substanz durch eine gesteigerte axonale Entwicklung.

Es ist generell schwierig, in einer Patientengruppe wie der hier untersuchten, in der Erkrankungsdauer und -schwere individuell zum Teil stark variieren, beobachtete Effekte auf die Medikation zurückzuführen, vor allem, da die Kontrollgruppe nicht mediziert wurde.

5.1.3 Volumetrierung

Die Volumetrierung erfolgte durch einen Rater (Autorin), der bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der Probanden sowie den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen blind war. Er wurde sorgfältig im Erlernen der Hirnvolumetrierung mittels der CURRY®- Software geschult. Detaillierte Protokolle (Duvernoy, 1998; Pruessner et al., 2000) und neuroanatomische Werke (Talairach, 1988) dienten dabei als Anleitung, um die subjektive Einflussgröße gering zu halten. Dabei könnten Fehlerquellen bei der manuellen Festlegung der Kortexschwelle und den Begrenzungsmarkierungen der einzelnen Strukturen liegen. Die Festlegung der Kortexschwelle erfolgte durch zwei Rater unter Berücksichtigung festgelegter Kriterien, um subjektiven Einfluss und systematische Fehler zu minimieren.

Um die Intrarater- Reliabilität zu überprüfen, wurde jeweils eine Hemisphäre von 12 zufällig ausgewählten Hippocampi erneut vermessen. Der Korrelationskoeffizient innerhalb dieser Gruppe betrug $r = 0,91$.

5.1.4 Generelle Überlegungen zur wissenschaftlichen Einordnung der Befunde

Die bereits bestehenden Ergebnisse, welche zu den Themen strukturelle Auffälligkeiten schizophrener Gehirne und deren Korrelation mit kognitiven Beeinträchtigungen in der Literatur veröffentlicht wurden und in deren Kontext die Befunde der vorliegenden Untersuchung im Folgenden eingeordnet werden sollen, zeigen nach wie vor eine gewisse Inkonsistenz. Viele Studien, die positive Ergebnisse in diesem Bereich erbrachten oder signifikante Korrelationen zwischen hirmorphometrischen Veränderungen und der kognitiven Leistungseinschränkungen zeigen, können durch eine oftmals ebenso große Anzahl negativer Studienergebnisse widerlegt werden. Dabei muss auch bedacht werden, dass es Publikationen mit negativen Resultaten schwerer haben, veröffentlicht zu werden und deren Anzahl somit als noch größer angenommen werden darf.

Weitere Ursachen inkonsistenter Ergebnisse verschiedener Studien können inhomogene Stichproben sein. So war zum Beispiel in der Meta- Analyse von *Wright et al.* (2000) in den 58 untersuchten Studien das Verhältnis von Männern zu Frauen in nur 5 Studien (ahnnährend) ausgewogen (Suddath et al., 1990; Bilder et al., 1994; Jocabson et al., 1997; Nopoulos et al., 1997; Zipursky et al., 1997), 20 Studien hatten in ihren Stichproben keine einzige Frau eingeschlossen (u. a. Rossi et al., 1994; Zipursky et al., 1994; Lim et al., 1996; Woodruff et al., 1997; Portas et al., 1998; Whithworth et al., 1998). Dieses geschlechtliche Ungleichgewicht könnte daraus resultieren, dass Männer vermehrt einen chronischen Krankheitsverlauf zeigen, Frauen hingegen nicht so häufig eine Chronifizierung der Erkrankung aufweisen. Diese Tatsache macht die (wenigen) Frauen, die in den Stichproben chronischer Schizophreniepatienten integriert sind, zu wenig repräsentativen Studienteilnehmerinnen, da sie vermutlich ernsthafter (weil chronisch) erkrankt sind als die „durchschnittliche“ schizophrene Patientin.

Andere Ursachen für Inkonsistenz der Studienergebnisse könnten unterschiedliche Dicken der MRT- Schnittbilder sein, welche die Repräsentativität und Vergleichbarkeit der Messungen beeinträchtigen können.

Des Weiteren muss bedacht werden, dass die untersuchten Strukturen im Rahmen der Pathologie der Schizophrenie möglicherweise Veränderungen auf mikroskopischer Ebene zeigen, die mittels Volumetrierung nicht abgebildet werden können, so dass die

funktionelle Anatomie eventuell nicht mit der Makroanatomie, an der sich die Parcellierung der regions of interest definiert, übereinstimmt.

Strukturen, auch die kleineren wie Hippocampus und SMA, sind in mehrere Subregionen unterteilt, die verschiedene Projektionen zu anderen Hirnarealen aufweisen und somit an unterschiedlichen Funktionen beteiligt sind (Duvernoy, 1998). Einige dieser anatomisch- funktionellen Subregionen könnten in der Pathologie der Schizophrenie eine wichtige Rolle spielen, während andere eventuell daran gänzlich unbeteiligt sind. Da aber mittels Volumetrie die Struktur nur im Ganzen gemessen werden kann und somit die Anatomie der Subregionen nicht erfasst wird, vergrößert sich die Wahrscheinlichkeit der Inkonsistenz der gewonnenen Ergebnisse. Dies gilt insbesondere für Aussagen bezüglich des Zusammenhangs von strukturellen Auffälligkeiten und deren Funktionen. Um relevante pathologische Prozesse in diesen komplexen Strukturen festzustellen, sind histologische Untersuchungen der Subregionen erforderlich (Rajarethinam et al., 2001).

Vor diesem Hintergrund sollen nun die Ergebnisse dieser Studie interpretiert werden.

5.2 Hirnmorphometrische Auffälligkeiten schizophrener Probanden

5.2.1 Gesamt- und Kleinhirn (H 1 und 2)

Hypothese 1 und 2 besagten, dass das Gesamthirnvolumen (H 1) und das Kleinhirnvolumen (H 2) schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vermindert ist. In vorliegender Untersuchung konnten diese Hypothesen nicht bestätigt werden.

Das Gesamthirnvolumen der schizophrenen Probanden war um 3 % größer als das der Kontrollpersonen, das Kleinhirn der schizophrenen Probanden war um 2,6 % vergrößert, beide Werte sind nicht signifikant.

Gesamthirn (H 1)

In einer Metaanalyse von *Wright et al.* (2000) wurde von einer Volumenverkleinerung des Gesamthirns von bis zu 6 % berichtet. *Shenton et al.* (2001) fanden in 11 von 50 ausgewerteten MRT- Studien Volumenveränderungen in schizophrenen Gehirnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen, in 39 Studien wurde keine Abweichung entdeckt. Dennoch geht man davon aus, dass diskrete Verkleinerungen des Gesamthirnvolumens

bei der Schizophrenie vorkommen. Über die klinische Bedeutung dieses Befundes besteht noch Ungewissheit, doch vermuten *Jacobsen et al.* (1996), dass ein verkleinertes Gesamthirnvolumen, wie sie es bei Kindern, die später an Schizophrenie erkranken sollten, fanden, die Folge von schwerwiegenderen auslösenden Ereignissen sein könnte, die wiederum zu einer früheren Manifestation der Krankheit führen. Es ist also denkbar, dass sich Volumenreduktion des Gesamthirns nur bei bestimmten Subgruppen finden lassen und nicht als inkonsistent bewertet sondern gezielt weiter untersucht werden sollten. Die Befunde der vorliegenden Studie, die keine Gesamthirnunterschiede zwischen schizophrenen und normalen Versuchspersonen erbrachte, stehen also in Übereinstimmung mit der Mehrzahl bisheriger Untersuchungen.

Kleinhirn (H 2)

Das Kleinhirnvolumen der Schizophreniegruppe war um 2,6 % größer als das der Kontrollgruppe, was als nicht signifikant gilt.

Dem Kleinhirn, das in enger Verbindung zu Strukturen steht, die eine wichtige Rolle in kognitiven Prozessen spielen wie Assoziationskortex und Strukturen des limbischen Systems (u. a. Hippocampus und Amygdala), kommt dadurch selbst eine wichtige Funktion im kognitiven System zu (Schmahmann, 1996).

Diese Verbindungen zu Strukturen, die bei der Schizophrenie Auffälligkeiten zeigen, legt die Vermutung nahe, dass auch das Kleinhirn von der Neuropathologie dieser Erkrankung betroffen sein könnte (Wassink et al., 1999).

Andreasen et al. (1999) haben ein Schizophreniemodell vorgeschlagen, dass eine Störung im Kortex- Cerebellum- Thalamus- Kortex- Kreislauf (CCTCC) als Mitursache für die Pathophysiologie der Erkrankung beinhaltet. Dieser Kreislauf ist ein zentrales Element in der Koordination von motorischen und kognitiven Funktionen (Schmahmann, 1996) und dem Kleinhirn scheint in diesem Kreislauf die Rolle eines Taktgebers zuzukommen, der die Feinabstimmung zwischen kognitiven und motorischen Prozessen vornimmt. Eine Störung dieses Kreislaufs führt demnach zu einer Koordinationsstörung in der Verarbeitung und dem Abruf kognitiver Informationen, die wiederum eine Ursache der kognitiven Beeinträchtigung der Erkrankung darstellt.

In einem Review von *Shenton et al.* (2001) ließen sich in 4 von 31 ausgewerteten MRT- Studien eine Volumenreduktion des Kleinhirns nachweisen, 9 zeigten keine signifikante Veränderung. Einige Autoren berichteten über eine selektive Volumenzunahme der weißen Substanz (Levitt et al., 1999; Seidman et al., 2000), der eine gestörte neuronale Entwicklung oder aber medikamentöse Einflüsse zu Grunde liegen könnte. Unsere Ergebnisse eines nicht signifikant veränderten Kleinhirnvolumens stimmen also mit Befunden auf diesem Gebiet überein.

Auch in diesem Bereich besteht also noch Bedarf an weiteren Untersuchungen.

5.2.2 Hippocampus (H 3a, b)

Die **Hypothesen 3a** und **3b**, nämlich eine signifikante Verkleinerung des Hippocampusvolumens der Probanden mit Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen, ließ sich in dieser Studie bestätigen.

Das hippocampale Gesamtvolumen war in der schizophrenen Population um 13,8 % verkleinert. Dabei war der rechte Hippocampus um 0,421 ml, der linke um 0,364 ml verkleinert, was einer Volumenreduktion von rechts 15 % und links 12,7 % entspricht. Allerdings ist diese Strukturauffälligkeit lediglich auf die männlichen Hippocampi beschränkt, welche rechtsseitig um 0,652 ml (= 22%) und linksseitig um 0,623 ml (= 21%) verkleinert waren. Die weiblichen Gehirne wiesen in diesem Bereich keinerlei signifikante Volumenänderung auf: Der rechte Hippocampus zeigte keinen Volumenunterschied zwischen schizophrenen und gesunden Frauen (0%), das linke Hippocampusvolumen war bei den schizophrenen Frauen im Vergleich zu den gesunden sogar leicht, allerdings nicht signifikant, vergrößert (4%).

5.2.2.1 Volumenauffälligkeiten

Der Befund eines verkleinerten hippocampalen Volumens ist mittlerweile als relativ konsistent anzusehen. Daher bestätigt die hier gefundene Volumenverkleinerung eine gängige Meinung der Schizophrenieforschung.

So ergeben die Daten der Meta- Analyse von *Nelson et al.* (1998), die 18 Studien mit insgesamt 522 Patienten einschloss, eine beidseitige Volumenminderung der Hippocampi um ca. 4 %. *Wright et al.* (2000), welche 85 Studien auswerteten, konnten eine Hippocampusverkleinerung von durchschnittlich 2,5 % feststellen. Diese

Volumenänderungen ist jedoch eher klein, besonders wenn man diesen Wert im Kontext der normalen strukturellen Variationsbreite betrachtet. Daher finden sich in der Literatur auch immer wieder Studien, die keine Größenveränderung des Hippocampus nachweisen konnten (u. a. Swayze et al., 1992; Zipursky et al., 1994).

Das Problem insbesondere von Studien älteren Datums ist, dass sie zum Teil Amygdala und Hippocampus nicht getrennt voneinander untersuchen, was die Aussagekraft der Daten in Hinblick auf das Hippocampusvolumen mindert. Um repräsentative Befunde bezüglich des Hippocampus zu erhalten, ist es unerlässlich, diesen gesondert zu untersuchen, da er sich in Anatomie, neuronaler Vernetzung und Funktion deutlich von der Amygdala unterscheidet.

Allerdings sind die hippocampalen Befunde nicht spezifisch, da eine Volumenreduktion dieser Struktur ebenfalls bei einer Reihe von neuropsychiatrischen Erkrankungen gefunden wurde:

Bei Patienten mit bipolaren Psychosen (Hirayasu et al., 1998; Velakoulis et al., 1999), sowie affektgestörten Patienten (Norris et al., 1997; Soares und Mann, 1997; Steffens und Krishnan, 1998); Patienten mit Morbus Cushing (Starkman et al., 1992), Morbus Alzheimer (deLeon et al., 1996; Jack et al., 1998; Teipel et al., 2003), Depression (Sheline et al., 1996; Frodel et al., 2002) und posttraumatischer Belastungsstörung (Bremner et al., 1995; Gurvits et al., 1996), bei der Temporallappenepilepsie (Cook et al., 1992; Lawson et al., 2000; Jutila et al., 2001), chronischem Alkoholismus (Beresford et al., 1999; Sullivan et al., 1995; Laakso et al., 2000) aber auch bei gesunden älteren Personen (Golomb et al., 1993).

5.2.2.2 Volumenänderung des Hippocampus im Krankheitsverlauf

Auffälligkeiten des Hippocampusvolumens wurde bereits bei Risikopatienten, die keinerlei Schizophreniesymptome zeigten (Lawrie et al., 1999; Keshavan et al., 2002; Phillips et al., 2002), und bei Patienten, die unter einer ersten Krankheitsepisode litten, festgestellt (u. a. Bogerts et al., 1990; Bilder et al., 1995; Hirayasu et al., 1998; Velakoulis et al., 1999; Copolov et al., 2000; Gur et al., 2000a). Andere Studien konnten in diesem Krankheitsstadium keine Reduktion des hippocampalen Volumens nachweisen (DeLisi et al., 1991; Niemann et al., 2000). Die Tatsache, dass die Strukturauffälligkeit bereits bei Beginn der Erkrankung bzw. sogar vor

Krankheitsmanifestation auftritt, stützt die Theorie einer neuronalen Entwicklungsstörung als mögliche Ursache der Schizophrenie (siehe Kapitel 2.3.2).

Weiterhin unklar blieb bisher, ob die Strukturveränderungen nach dem Auftreten der ersten Symptome und im weiteren Krankheitsverlauf progredient sind, auf gleichem Level bestehen bleiben oder fluktuieren. Einige Longitudinalstudien konnten keinerlei Fortschreiten der Größenveränderung nachweisen (Jaskiw et al., 1994; Vita et al., 1997) andere jedoch stützen die Progressions- Hypothese (DeLisi et al., 1997a; Nair et al., 1997; Gur et al., 1998b).

Es könnte sich also einerseits so verhalten, dass der Substanzverlust, der bereits zu Beginn der Erkrankung gefunden werden kann, eine Konsequenz einer perinatalen Hirnschädigung bzw. frühen Entwicklungsstörung darstellt und ein nicht-progressives Überbleibsel dieser Ereignisse darstellt (Murray et al., 1987; Weinberger, 1987). Der in den anderen Studien erbrachte Nachweis von Progressivität im Verlauf der Erkrankung lässt andererseits vermuten, dass es sich entweder um eine frühe (peripartale) und eine späte (nach Krankheitsmanifestation) Phase des Volumenverlustes handelt, die separat voneinander auftreten, wobei die zweite Phase mehr als Konsequenz denn als Ursache der Erkrankung zu werten ist (Cannon et al., 2002; Weinberger et al., 2002), oder aber um einen kontinuierlich fortschreitenden Prozess, der während der frühen Hirnreifung beginnt und sich bis ins Erwachsenenalter erstreckt (Woods et al., 1996; Woods, 1998). Da sich die zerebrale Myelinisierung bis in die dritte Lebensdekade hinein fortsetzt (Benes et al., 1994), fällt auch die im Erwachsenenalter entdeckte Progression der Volumenreduktion gewissermassen noch in die Entwicklungsphase des Gehirns und kann somit als Entwicklungsstörung gewertet werden.

5.2.2.3 Seitendifferenz des Hippocampusvolumens

Bogerts et al. (1990b) berichteten von einer Volumenverkleinerung in der von ihnen untersuchten Patientengruppe allein des linken Hippocampus um ca. 20 %, der rechte war nicht signifikant verkleinert (8 %). In einer darauffolgenden Studie (*Bogerts et al.* 1993), welche das hippocampale Volumen chronischer Schizophreniepatienten maß, wurde eine beidseitige Verkleinerung gefunden (links um 20 %, rechts um 15 %).

Die möglichen Erklärungen dieser Befunde könnte einmal eine initiale linksseitige Schädigung des Hippocampus sein, welche bereits vor dem Auftreten der Erkrankung

zu finden ist, bzw. als ursächliche Schädigung angesehen werden kann. Eventuell ist der linke Hippocampus, bedingt durch eine asynchrone Entwicklung beider Hippocampi, in einem höheren Maße empfindlich für störende Einflüsse während der Hirnreifung. Die rechtsseitige hippocampale Volumenänderung könnte dann als Folge des Krankheitsprozesses auftreten. Eine andere Erklärung ist, dass die beidseitige strukturelle Auffälligkeit bei chronisch Erkrankten und somit in schwerwiegenderen Verläufen der Schizophrenie auftritt und prädisponiert für ein schlechteres medikamentöses Ansprechen und eine schlechtere Prognose im Sinne einer Chronifizierung (Bogerts et al., 1993).

5.2.2.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede des Hippocampusvolumens (E 2)

Explorative Fragestellung 2: In der vorliegenden Untersuchung konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied in Bezug auf das Hippocampusvolumen nachgewiesen werden, welches in der Experimentalgruppe um 13,8% verkleinert war. Diese Volumenreduktion war allein in den Gehirnen männlicher schizophrener Probanden zu finden, deren Hippocampusvolumen um 21,5% reduziert war.

Die Untersuchung weiblicher Gehirne ergab keine signifikanten Volumenveränderungen. Diese fehlenden signifikanten Mittelwertsdifferenzen bei den Frauen sind nicht auf eine geringere Teststärke bei kleinerer Probandenzahl zurückzuführen: die Mittelwerte beider Gruppen waren numerisch gleich, bzw. bei den erkrankten Frauen sogar größer als bei den gesunden Kontrollen.

Leider liegen kaum Studien zu dem Thema des sexuellen Dimorphismus der Hippocampivolumina schizophrener Gehirne vor, so dass sich dieser Befund nur schlecht in einen Kontext einordnen lässt. Allerdings bestätigen unsere Ergebnisse die Vermutungen, dass die der Schizophrenie zu Grunde liegende Pathologie eine geschlechtliche Spezifität aufweist, deren Ursache man hauptsächlich in einer unterschiedlichen Östrogenkonzentration bzw. Östrogenrezeptordichte beider Geschlechter vermutet. Durch diese verschiedenen Hormonkonzentrationen vollziehen sich Reifungsprozesse in männlichen und weiblichen Gehirnen ungleich schnell, so dass sich schädigende Einflüsse während der Hirnreifung unterschiedlich auswirken (siehe dazu Kapitel 2.4.2 und 5.6.1)

Bogerts et al. (1990) berichteten über ein allein bei Männern verkleinertes linksseitiges hippocampales Volumen, während das links- anteriore Horn des Seitenventrikels in derselben Studie bei beiden Geschlechtern vergrößert war, was mittlerweile einen wohl- etablierten Befund bei der Schizophrenie darstellt. *Cowell et al.* (1996) und *Bryant et al.* (1999) wiesen ein kleineres linkes Temporallappenvolumen bei Männern, jedoch nicht bei Frauen nach. Leider fehlten in den beiden letztgenannten Studien separate Untersuchungen des Hippocampus, so dass ein Zusammenhang von Geschlecht und Hippocampusvolumen nicht eindeutig hergestellt werden kann.

5.2.2.5 Temporallappen und Symptome

Untersuchungen zu möglichen Zusammenhängen von strukturellen Auffälligkeiten des Temporallappens und der Psychopathologie der Schizophrenie haben folgendes ergeben:

Der Hippocampus projiziert in den orbitofrontalen und medialen frontalen Kortex und somit könnte er im Rahmen der Schizophrenie-Pathophysiologie einen schädigenden Einfluß auf die Funktionen und Aktivitäten dieser Regionen ausüben. Dazu zählen zum Beispiel negative Symptome wie Apathie, Spracharmut oder Affektflachung, die einer Funktionsstörung im Bereich des Frontallappens zugeordnet werden, da sie den Symptomen von Patienten mit präfrontalen Läsionen stark ähneln (*Buchanan et al.*, 1998).

Turetsky et al. (1995) stellten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen reduziertem Temporallappenvolumen und der Ausprägung negativer Symptome fest. Diese mögliche Beeinflussung der einzelnen Strukturen untereinander könnte auch den Zusammenhang zwischen einem reduzierten Hippocampusvolumen und einer beeinträchtigten psychomotorischen Exekutivfunktion erklären (*Weinberger et al.*, 1992).

Flaum et al. (1995) zeigten in ihrer Studie eine negative Korrelation zwischen dem linksseitigen Hippocampusvolumen und der Schwere der Symptomausprägung bei Probanden mit Schizophrenie. Einen ähnlichen Befund erbrachte eine Studie von *Rajarethinam et al.* (2001), allerdings korrelierte hier insbesondere das linke hippocampale Volumen negativ mit der Stärke der negativen Symptome. Die Autoren betrachteten außerdem den anterioren und posterioren Anteil des linken Hippocampus

getrennt voneinander mit dem Ergebnis, dass das links anteriore Volumen invers mit der Stärke der Halluzinationen und positiven Symptome, das links posteriore Volumen hingegen invers mit der negativen Symptomstärke in Zusammenhang stand. Die Korrelation zwischen dem links- anterioren Hippocampusvolumen und der Schwere von Halluzinationen könnte dadurch erklärt werden, dass diese hippocampale Subregionen mit dem temporalen Teil des Gyrus temporalis superior in enger Verbindung steht (Duvernoy, 1998), der an der Entstehung von Halluzinationen beteiligt ist (Barta et al., 1990; Rajarethinam et al., 2000). Es wäre zum Beispiel denkbar, dass schlecht koordinierte Impulse aus dem Arbeitsgedächtnis, die vom Hippocampus zum Gyrus temporalis superior geleitet werden, dort als kortikale Wahrnehmung erkannt werden und zur Entstehung von Halluzinationen führen (Rajarethinam et al., 2001).

Bogerts et al. (1993) berichteten eine Verbindung von reduziertem Hippocampusvolumen mit der Ausprägung von positiven Symptomen und Desorganisiertheit.

Der Volumenverlust der Amygdala steht eher mit der Stärke positiv- psychotischer Symptome in Verbindung (Fudge et al., 1998; Guerreiro et al., 1999), was wiederum die Wichtigkeit einer separaten Betrachtung der Temporallappenstrukturen verdeutlicht.

5.2.3 Supplementär- Motorisches Kortexareal

Explorative Fragestellung 1: In dieser Studie konnte kein signifikant verkleinertes Volumen des supplementär- motorischen Kortexareals (SMA) in der Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden.

Die SMA besteht aus einem rostralen (pre- SMA) und einem caudalen (SMA- proper) Anteil, wobei die pre- SMA eher an komplexeren Aufgaben wie an der Entscheidung und Planung von Bewegungen, die SMA- proper hingegen an der Ausführung von Bewegungen beteiligt ist (Luppino et al., 1993).

Bis heute existieren kaum signifikante Befunde über eine strukturelle Beeinträchtigung der SMA im Rahmen der Schizophrenie. Eine Begründung dafür ist die Tatsache, dass der Frontallappen eine Hirnregion ist, die sich aus (je nach Autor) 10- 11 Substrukturen zusammensetzt, welche sich in Anatomie, kortikaler und subkortikaler Vernetzung und

somit auch in ihren Funktionen unterscheiden. Daher ist es von Nöten, diese Strukturen auch einzeln bzw. getrennt voneinander zu untersuchen, um repräsentative Aussagen zu deren Rolle in der Schizophrenie zu erhalten. Frontallappenregionen, denen in den letzten Jahren eine vermehrte Beachtung im Rahmen der Schizophrenieforschung zukam, sind die orbitofrontale und dorsolaterale Region, über die SMA liegen leider so gut wie keine Untersuchungsergebnisse vor. Dennoch wächst das Interesse, die Rolle, welche der SMA möglicherweise in der Erkrankung zukommt, besser zu verstehen. Hinweise auf eine solche Beteiligung dieser Struktur liefern Defizite in verschiedenen Bereichen der Verhaltensebene.

So konnten bei Probanden mit Schizophrenie zum Beispiel Beeinträchtigungen in Bereichen nachgewiesen werden, in denen die SMA eine bedeutende Rolle spielt wie bei bimanueller Koordination (Bellgrove et al., 2001), sakkadischer Augenbewegung (Karoumi et al., 1998), Antwortunterdrückung (Bellgrove et al., 2005) und implizitem Lernen (Green et al., 1997; Kumari et al., 2002; Schwartz et al., 2003; Exner et al., 2006). Auch das Bereitschaftspotential während motorischer Aufgaben, welches wahrscheinlich von der SMA generiert wird, ist bei Schizophrenen erniedrigt (Dreher et al., 1999). Außerdem wurden Veränderungen im Blutfluss in der pre- SMA schizophrener Patienten nachgewiesen, während diese Tests aus dem Bereich verbales Gedächtnis bearbeiteten (Crespo- Facorro et al., 1999). In einer Studie von Exner et al. (2006) wiesen die Autoren neben einer gravierenden Schädigung im Bereich *Implizites Lernen* eine Volumenreduktion der linken pre- SMA um 16 % nach.

Auch auf Grund der anatomischen Begebenheiten bzw. der Vernetzung der SMA mit anderen Strukturen lässt sich eine Beteiligung der SMA an den Pathomechanismen der Schizophrenie vermuten:

Die pre- SMA steht in direktem Kontakt mit Hirnregionen, die mit pathophysiologischen Vorgängen der Schizophrenieentstehung assoziiert werden. Dazu zählen der präfrontale Kortex, Thalamus, Nucleus caudatus und Kleinhirn. Durch diese enge Verbindung wäre eine gegenseitige Beeinflussung der Strukturen untereinander denkbar, in dem Sinne, dass eine durch die Erkrankung hervorgerufene Schädigung in einem dieser Bereiche eine Beeinträchtigung einer assoziierten Hirnregion im Krankheitsverlauf nach sich ziehen könnte. Zum Beispiel könnten fehlende Inputs aus

den assoziierten Gebieten die neuronale Dichte bzw. deren Anzahl in der SMA verringern, was Volumenverlust bedeutet.

Dass in der hier vorliegenden Studie keine Veränderungen der SMA gefunden wurden, kann zum Einen daran liegen, dass diese Struktur bei Schizophrenen gar keine Auffälligkeiten aufweist. Andererseits wäre es denkbar, dass sich eine solche konsekutive Volumenreduktion als Folge einer Schädigung assoziierter Strukturen erst dann manifestiert und sich im messbaren Bereich befindet, wenn gravierende Schädigung dieser Strukturen vorliegen, was wiederum einen chronischen Krankheitsverlauf voraussetzen könnte.

In dieser Untersuchung lag die durchschnittlich Erkrankungsdauer bei 8,6 Jahren mit im Schnitt 3 vorangegangenen schizophrenen Episoden. 5 der Patienten waren erstmalig erkrankt, was fast ein Viertel der Patientenstichprobe ausmacht. Es könnte also sein, dass diese durchschnittliche Erkrankungsdauer nicht lang genug war, um eine Veränderung im Bereich der SMA hervorzurufen.

Auch dass das Kleinhirn als SMA- assoziierte Struktur in dieser Studie keine Veränderung im Volumen aufwies, könnte diese Theorie stützen.

In diesem Zusammenhang wäre es interessant, die mit der SMA neuronal vernetzten Strukturen ebenfalls zu vermessen, um mögliche Zusammenhänge zu erkennen und diese in ein chronologisches Verhältnis zueinander zu stellen.

5.3 Neuropsychologische Testleistungen schizophrener und gesunder Probanden

In den in dieser Untersuchung durchgeführten neuropsychologischen Tests zeigten die schizophrenen Probanden eine signifikante Beeinträchtigung im Rahmen eines globalen kognitiven Defizits, das heißt, dass die Leistungsminderung in mehreren kognitiven Bereichen nachgewiesen wurde (hier Gedächtnis, Intelligenz, Aufmerksamkeit). Diese Befunde stimmen mit Studienergebnissen von *Gold und Harvey* (1993), *Andreasen et al.* (1998) und *McKenna et al.* (1995) überein.

5.3.1 Intelligenzleistung

Hypothese 4: Diese Hypothese besagt, dass sich die Patienten mit Schizophreniegruppe in ihrer Intelligenzleistung signifikant von der Kontrollgruppe

unterscheiden. Die Intelligenzleistung wurde in dieser Untersuchung durch vier der elf verschiedenen Untertests des *Hamburg- Wechsler- Intelligenztest für Erwachsene in revidierter Form (HAWIE- R)* getestet. Eingesetzt wurden die Tests *Allgemeines Wissen* und *Gemeinsamkeitenfinden*, welche aus dem Verbalteil des *HAWIE- R* stammen und bildungsabhängiges Allgemeinwissen bzw. verbale Konzeptbildungsfähigkeiten testen sowie die Tests *Bilderergänzen* und *Mosaiktest* aus dem Handlungsteil des *HAWIE- R*, durch die das Erfassungsvermögen visueller Informationen und die visuo- konstruktive Intelligenzleistung überprüft wurden.

Lediglich im Untertest *Gemeinsamkeitenfinden* zeigten sich signifikante Minderleistungen der Probanden mit Schizophrenie, so dass von reduzierten sprachlich- semantischen Fähigkeiten (verbale Konzeptbildung) ausgegangen werden muss.

Dieses Ergebnis stimmt mit Befunden der Literatur überein. So zeigte ein Review von *Heinrichs und Zakzanis* (1998), dass die Defizite in der Intelligenzleistung verglichen mit Beeinträchtigungen in anderen kognitiven Bereichen nur mäßig ausgeprägt waren. Dennoch könnten Intelligenzeinbußen zu den stabilen Befunden der Erkrankung gerechnet werden. Auch wenn sich Schizophrene im Intelligenzbereich nicht stark von Kontrollpersonen unterschieden, so zeigten sie doch eine Abnahme ihrer Intelligenzleistung nach Erkrankungsbeginn im Vergleich zu ihrer geschätzten prämorbid Intelligenz (Kremen et al., 2000). Patienten, welche vor Manifestation der Krankheit über einen hohen IQ verfügten, wiesen eine geringere Beeinträchtigung in diesem Bereich auf, was vermuten lässt, dass eine hohe prämorbid Intelligenzleistung als protektiver Faktor wirkt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass bestimmte Aspekte der Intelligenz (z. B. semantische Verarbeitung) stärker als andere betroffen sein könnten.

5.3.2 Gedächtnisleistung (H 5 und H 6)

Hypothesen H 5 und H 6: In dieser Studie konnte eine geringere Gedächtnisleistung in der Gruppe der Probanden mit Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Allerdings traten diese Gedächtnisdefizite allein bei den schizophrenen Männern auf, die Frauen zeigten auf diesem Gebiet keine Beeinträchtigung.

Auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Bereich der kognitiven Funktionen schizophrener Patienten wird unter **E 3** genauer eingegangen.

Die Gedächtnisleistung wurde anhand der *WMS-R* Untertests *Logisches Gedächtnis I* und *II*, *Visuelle Reproduktion I* und *II*, *Blockspanne vorwärts* und *rückwärts* und *Zahlenspanne vorwärts* und *rückwärts* getestet und ergab bis auf die Untertests *Zahlenspanne vorwärts* und *rückwärts* eine signifikant schlechtere Testleistung in der Probanden mit Schizophreniegruppe ($p = <0,005- 0,042$).

Somit liegt die Leistungsbeeinträchtigung sowohl im Bereich des Kurzzeitgedächtnis (*Visuelle Reproduktion I* und *Logisches Gedächtnis I*, **H 5**) als auch des Langzeitgedächtnis (*Visuelle Reproduktion II* und *Logisches Gedächtnis II*, **H 6**). Diese Befunde stimmen mit einem Großteil der zu diesem Thema durchgeführten Studien überein (z. B. Meta- Analyse von Aleman et al., 1999; Mohamed et al., 1999).

Auch im Bereich des expliziten oder deklarativen Gedächtnisses zeigen schizophrene Probanden signifikant schlechtere Leistungen verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. In den *WMS-* Subtests *Visuelle Reproduktion I* und *II* sowie *Logisches Gedächtnis I* und *II* war das Einspeichern bzw. der Abruf verbalen und visuellen Materials deutlich beeinträchtigt. Auch diese Befunde werden in der Literatur bestätigt (Goldberg, 1989; Saykin et al., 1991; Randolph et al., 1993).

Patienten mit Schizophrenie weisen also Defizite bei der Einspeicherung und dem Abruf von Gedächtnisinhalten auf, die sowohl Lang- als auch Kurzzeitgedächtnis betreffen.

In der Schizophrenieforschung wird immer noch von einer Heterogenität im Bereich der Gedächtnisbeeinträchtigung ausgegangen, was bedeutet, das die Defizite in diesem Bereich wahrscheinlich mehreren anatomischen Strukturen zuzuordnen sind. Einige Autoren berichteten über einen schlechteren Abruf von unmittelbaren Erinnerungen bei Probanden mit Schizophrenie; im Wiedererkennen dargebotener Informationen erzielten sie jedoch Testergebnisse, die sich nicht von denen gesunder Probanden unterschieden. Dies lässt auf eine Frontallappenstörung und subkortikale Problematik schließen (Beatty et al., 1993; Paulsen et al., 1995; Nathaniel- James et al., 1996). Andere Forscher hingegen schreiben den Gedächtnisdefiziten Schizophrener eine Funktionsstörung des mesialen Temporallappens zu, assoziiert mit Defiziten im zeitverzögerten, nicht jedoch im unmittelbaren Informationsabruf (Duffy und

O'Carroll, 1994; Saykin et al., 1991). Diese kognitive Heterogenität könnte bedeuten, dass einige Patienten ein kognitives Profil mit Charakteristiken eines frontalen Syndroms, andere das eines temporalen Syndroms aufweisen.

5.3.3 Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit als Teil der Aufmerksamkeitsleistung

Hypothese 7: Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit war bei den Probanden mit Schizophrenie im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikant erniedrigt ($p = < 0,005$). Die Patienten zeigten in allen durchgeführten Untertests, durch welche die Reaktionsgeschwindigkeit getestet wurde, eine deutliche Leistungsminderung bis auf den Vigilanztest, welcher die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum testet. Dieses Defizite im Bereich der Aufmerksamkeitsleistung (in dieser Studie durch den Aspekt einer verlangsamten kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit dargestellt) und die unter **Hypothese 5** und **6** beschriebenen Gedächtnisbeeinträchtigungen sind laut einiger Autoren oftmals schwerwiegender als andere neuropsychologische Defizite (O'Carroll, 1992; Saykin et al., 1994; Goldberg und Gold, 1995) und werden zu den stabilen Befunden bei der Schizophrenie gezählt (Albus et al, 1996; Gold und Harvey, 1993; Hoff et al., 1999). Auch bei Kindern, welche erst in ihrem späteren Leben an Schizophrenie erkranken sollten, wurden bereits Aufmerksamkeitsdefizite nachgewiesen (Cornblatt et al., 1998). Die Beeinträchtigung im Bereich der Aufmerksamkeitsleistung beziehen sich auf die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit (Nuechterlein und Dawson, 1984), die Aufmerksamkeitsselektion (d. h. die Aufmerksamkeit auf relevante Informationen zu richten und irrelevante zu ignorieren) und die Reaktionszeit, die als Marker für die Verlangsamung kognitiver Informationsverarbeitung gewertet werden kann.

Einigen Studien zufolge sind die Aufmerksamkeitsdefizite unabhängig von motorischen Fähigkeiten der Probanden (Badcock et al., 2004), jedoch nehmen sie mit steigender Komplexität der Aufgaben zu (Schatz, 1998; Henik et al., 2002). Diese letztgenannte Tatsache könnte auch ein Grund dafür sein, dass die schizophrenen Probanden im TAP- Subtest *Vigilanz* im Vergleich zu den anderen Untertests keine signifikant schlechtere Testleistung als die gesunden Kontrollpersonen zeigten, da dieser Untertest wahrscheinlich die einfachste Anforderung an die

Aufmerksamkeitsleistung darstellt. Dieser Zusammenhang zwischen Komplexität der zu bearbeitenden Aufgaben und Abnahme der Aufmerksamkeitsleistung könnte damit zusammenhängen, dass komplexere Aufgaben eine vermehrte Interaktion verschiedener kognitiver Domänen erfordert, diese aber bei der Schizophrenie gestört ist. Dieses beeinträchtigte Zusammenwirken verschiedener kognitiver cerebraler Zentren wird möglicherweise durch eine reduzierte Vernetzung der zuständigen Strukturen untereinander hervorgerufen.

Diesen fundamentalen Störungen im Aufmerksamkeitsbereich liegen verschiedene Erklärungsmodelle zu Grunde: eine gestörte Informationsfilterung (Braff, 1999), Informationsverlust im Kurzzeitgedächtnis, gestörte Kontrolle und Aufrechterhaltung von selektiven Verarbeitungsstrategien oder eine reduzierte Verarbeitungskapazität.

5.4 Korrelationen zwischen strukturellen Veränderungen schizophrener Gehirne und kognitiven Defiziten (E 4)

Zusammenhänge zwischen bestimmten cerebralen Strukturen und kognitiven Funktionen sind mittlerweile viel erforscht. Bei Schizophrenen scheinen diese Zusammenhänge im Vergleich zu gesunden Personen gestört zu sein (Flaum et al., 1994; Sullivan et al., 1996; Zuffante et al., 2001; Sanfilipo et al., 2002; Szeszko et al., 2003).

Allerdings lieferten die Forschungsergebnisse in diesem Gebiet bislang keine konsistenten Befunde. Zum Teil konnten Beeinträchtigungen von Temporal- und Frontallappenfunktionen nachgewiesen werden, zum Teil zeigten die Patienten jedoch keine neuropsychologischen Auffälligkeiten. Diese Tatsache kann eventuell so verstanden werden, dass die Schizophrenie aus mehreren neurobiologisch verschiedenen Subtypen besteht (Liddle und Barnes, 1990; Carpenter et al., 1993; Heinrichs, 1993), die mit jeweils unterschiedlichen strukturellen und kognitiven Veränderungen einhergehen. Eine Form könnte vermehrt den Temporallappen betreffen (Heinrichs, 2000), eine andere wiederum den Frontallappen (Zakzanis und Heinrichs, 1999). Wieder andere Varianten könnten neuropsychologisch normal erscheinen, da ihnen eventuell phasische Neurotransmitterveränderungen zugrunde liegen, die mit den standardmäßigen kognitiven Testes nicht abzubilden sind (Heinrichs und Awad, 1993; Heinrichs et al., 1997; Heaton und Palmer, 1998).

Explorative Fragestellung 4: In vorliegender Untersuchung korrelierten rechtsseitiges Hippocampusvolumen und Testleistungen aus dem Bereich visuelles Gedächtnis (*WMS- R, Visuelle Reproduktion I*) sowie visuell- räumlicher Intelligenz (*HAWIE-R, Mosaiktest*) miteinander.

Ein Zusammenhang zwischen rechtem Hippocampus und visuellem Gedächtnis ist von mehreren Autoren beschrieben worden, der linke Hippocampus hingegen spielt eine wichtige Rolle bei der Erinnerung verbalen Materials (Lezak, 1995; Martin et al., 1999; De Toledo- Morrell et al., 2000). Somit bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit bestehende Befunde der Literatur.

Eine in der Literatur aufgeführte Korrelation zwischen Gesamt- IQ und den Volumina von Gesamt- und Kleinhirn, Hippocampi und Temporallappen (Andreasen et al., 1999) konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden.

Einige Studien schreiben dem Kleinhirn eine wichtige Rolle bei höheren kognitiven Funktionen wie komplexem verbalen Erinnerungsabruf (Andreasen et al., 1996a), dem Aktivieren episodischer Erinnerung (Andreasen et al., 1999) oder Wortflüssigkeit (Schlosser et al., 1998) zu.

Weitere Studien konnten einen Zusammenhang von Kleinhirnvolumen und Intelligenzleistung (Nopulos et al., 1999) sowie verbalem Gedächtnis (Levitt et al., 1999) nachweisen.

In dieser Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen Kleinhirnvolumen und kognitiven Leistungen gefunden werden.

5.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Schizophrenie

5.5.1 Geschlechtsspezifische anatomische Unterschiede

Obwohl die Prävalenz der Schizophrenie bei beiden Geschlechtern gleich hoch ist, unterscheiden sich Männer und Frauen zum Teil deutlich im Erstmanifestationsalter, Verlauf der Erkrankung und Behandlungserfolg. Ob diesen klinischen Unterschieden strukturelle Veränderungen in bestimmten Hirnregionen zu Grunde liegen, bleibt weiterhin unklar.

Wenn man die geschlechtsspezifischen strukturellen Differenzen schizophrener Gehirne untersuchen will, ist es von großer Wichtigkeit, zunächst einen Blick auf die Verschiedenartigkeit der Gehirne gesunder Männer und Frauen zu werfen (Pearlson

und Marsh, 1999). Diese zeigen einen normalen sexuellen Dimorphismus im Gesamthirnvolumen und Gewicht (Breedlove, 1994, Schlaepfer et al., 1995), im Volumen bestimmter Regionen (Schlaepfer et al., 1995; Pearlson et al., 1998; Andreasen et al., 1990) und in Asymmetriemustern (Geschwind und Levitsky, 1968; Witelson und Kigar, 1992; Kertesz et al., 1990).

Geschlechtsspezifische Unterschiede in Strukturen schizophrener Gehirne zu erkennen ist aus verschiedenen Gründen schwierig:

Allein die bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnte geschlechtsspezifische Volumenvarianz der unterschiedlichen Strukturen in der gesunden Bevölkerung erschwert eine diesbezügliche Zuordnung von Befunden.

Goldstein (1993 und 1996) und *Seidman et al.* (1997) nehmen an, dass die im Rahmen dieser Fragestellung untersuchten Patientenstichproben zum Teil ungeeignet waren, geschlechtsspezifische Unterschiede aufzudecken. Sie vermuteten, dass Differenzen zwischen den Geschlechtern nicht zu Tage treten, wenn die Stichprobe aus Männern und Frauen besteht, die den gleichen Schizophrenie- Subtypus repräsentieren; Zum Beispiel seien in einer Gruppe chronisch erkrankter Patienten Frauen wegen ihres oftmals leichteren Krankheitsverlaufs seltener vertreten, obwohl sie in der Population der weiblichen Schizophrenen durchaus einen großen Anteil ausmachen.

In vielen Studien, die bisher in diesem Kontext durchgeführt wurden, waren außerdem männliche Schizophrene überrepräsentiert, so dass eventuelle Unterschiede zu weiblichen Probanden nicht aufgedeckt werden konnten; andere Studien mit chronisch erkrankten Patienten bevorzugten hingegen in ihrer Stichprobe Frauen mit einem schwerwiegenderem Krankheitsverlauf. So erbrachte auch eine Analyse mehrerer Studien durch *Cowell et al.* (1996) inkonsistente Befunde bezüglich spezifischer männlicher bzw. weiblicher Volumenveränderungen schizophrener Gehirne. Es mehren sich jedoch die Beweise für Geschlechtsunterschiede in Hinblick auf Strukturabnormalitäten, und zwar scheinen Männer in diesem Bereich häufiger Auffälligkeiten aufzuweisen als Frauen (Leung und Chue, 2000).

Man geht davon aus, dass die strukturellen Unterschiede von einer geschlechtsspezifischen neuronalen Entwicklung und Reifung herrühren, die wiederum Folge von genetischen und hormonellen Einflüssen ist. Die geschlechtsabhängige

Differenzierung setzt sich bis ins junge Erwachsenenalter hinein fort, und ist besonders während der Pubertät starken hormonellen Einflüssen unterworfen. Auch der zeitliche Ablauf der Hirnreifung, sowohl der grauen, als auch der weißen Substanz verläuft laut *Benes et al.* (1994) und *Aboitiz et al.* (1996) bei Männern und Frauen unterschiedlich.

Interessanterweise scheint es der Fall zu sein, dass die Regionen, die in schizophrenen Gehirnen geschädigt sind, auch die Regionen sind, die bei Gesunden Hirnasymmetrien und Geschlechtsdimorphismus aufweisen, wie zum Beispiel das limbische System oder der Neokortex (Pearlson und Marsh, 1999).

So sei die rechte anteriore Hemisphäre bei den gesunden Männern im Gegensatz zur linken leicht vergrößert, Frauen zeigten diese Seitendifferenz jedoch nicht. Bei der Schizophrenie verschiebe sich nun dieses Größenverhältnis zu Gunsten der linken vorderen Hemisphäre. Dieser Einfluss der Erkrankung auf die Asymmetrie der vorderen Hemisphäre wurde jedoch nur bei männlichen, nicht bei weiblichen Patienten nachgewiesen (Bullmore et al, 1995; Cowell et al., 1996).

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich in diesen Kontext einordnen, da die Strukturschädigung die Hippocampi betraf, eine Hirnregion, welche auch einen sexuellen Dimorphismus bei Gesunden aufweisen. So ist bei Frauen die graue Substanz im Verhältnis zum Gesamthippocampusvolumen vergrößert (Leung und Chue, 2000).

Dadurch, dass bei Schizophrenen diese Asymmetrie und die normalen strukturellen Geschlechtsunterschiede gestört sind, wird von den Autoren vermutet, dass bei schizophrenen Männern und Frauen unterschiedliche Muster anatomischer Abnormalitäten vorkommen. Somit scheint das Geschlecht ein signifikanter Faktor in der Pathophysiologie der Erkrankung zu sein.

5.5.2 Geschlechtsspezifische kognitive Unterschiede

Explorative Fragestellung 3: Es konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der kognitiven Leistung der Patientengruppe nachgewiesen werden. Wie bereits unter **H 4** erwähnt, zeigten die erkrankten Männer im Gegensatz zu den Frauen eine signifikante Beeinträchtigung im Bereich des Gedächtnisses. Die schizophrenen Frauen unterschieden sich in ihrer Gedächtnisleistung nicht von der gesunden Kontrollgruppe (außer im Untertest *Visuelle Reproduktion II*).

Mittlerweile befassen sich viele Autoren mit geschlechtsspezifischen Unterschieden kognitiver Defizite, doch wie so oft sind auch in diesem Bereich der Schizophrenieforschung die Ergebnisse inkonsistent. Allerdings mehren sich die Hinweise für eine größere generelle kognitive Beeinträchtigung der Männer.

Auch wenn man sich über den letztlichen Stellenwert nicht genau im Klaren ist, liegen auch bei Gesunden im kognitiven Bereich Geschlechtsunterschiede vor (Heller, 1993; Maccoby und Jacklin, 1974).

Männer zeigten in Studien eine bessere Testleistung bei visuell- räumlichen, und zielgerichteten motorischen Aufgaben sowie beim logischen Urteilen. Frauen dagegen dominierten in den Bereichen Wortflüssigkeit, Rechnen und dem Wiedererkennen von charakteristischen Landmarken (Kimura, 1992).

Auch im Bereich der Sprache wurde über Unterschiede zwischen den Geschlechtern berichtet: Bei Männern scheinen Funktionen dieses Bereichs mehr lateralisiert als bei Frauen (Shaywitz et al., 1995).

Canli et al. (2002) und *Cahill et al.* (2004) wiesen eine unterschiedliche Lateralisierung der Amygdalafunktionen nach, als sie Probanden emotional besetzte Bilder zeigten: Bei Frauen wies der linke Mandelkern eine vermehrte Aktivität auf, bei Männern der rechte. Diese Befunde stimmten mit Ergebnissen von *Killgore* und *Yurgelun- Todd* (2001) überein.

Bell et al. (2005) berichteten über eine vermehrte Aktivität im rechten Parietal- und Occipitallappen bei Männern im Gegensatz zu Frauen, während das Arbeitsgedächtnis gefordert wurde.

Auch im Bereich des räumlichen Gedächtnisses, welches mit dem Hippocampus assoziiert ist, wurde eine geschlechtsspezifische Lateralisierung der Aktivitätsmuster festgestellt (Frings et al., 2006): Frauen zeigten eine vermehrte linksseitige, Männer eine rechtsseitige hippocampale Aktivierung während der Bearbeitung entsprechender Aufgaben.

Diese bei Männern und Frauen unterschiedliche Lateralisierung in den verschiedenen Hirnregionen (u. a. Parietal-, Occipital-, Temporallappen, Praemotorkortex, Amygdala und Hippocampus) wird von *Speck et al.* (2000) und *Jordan et al.* (2002) unterschiedlichen kognitiven Strategien beider Geschlechter zugeschrieben. Vermutlich machen Frauen vermehrten Gebrauch von verbalen Mittelssystemen, sogar bei der

Bearbeitung non- verbaler Aufgaben. Nach *Kimura* (1969) aktivierten Frauen häufiger die linke Hemisphäre mit deren verbalen Systemen, während Männer verstärkt die rechte non- verbale Hemisphäre benutzen.

Dieser geschlechtsspezifische Dimorphismus der Strukturen gesunder Gehirne wird mittlerweile mitverantwortlich gemacht für die Unterschiede in der kognitiven Beeinträchtigung zwischen schizophrenen Männern und Frauen. Somit könnte, anders als im anatomisch- strukturellen Bereich, durch die Lateralisierung von kognitiven Hirnfunktionen ein gewisser Schutz vor schädigenden Einflüssen ausgeübt werden.

In der Schizophrenie konnten in vielen kognitiven Bereichen mittlerweile geschlechtsspezifische Unterschiede nachgewiesen werden:

Im Vergleich zu Frauen zeigten chronisch erkrankte Männer größere Probleme bei der Lösung verbaler Aufgaben (Haas et al., 1991; Goldstein et al., 1998), was auf eine links- hemisphärische Dysfunktion hinweist. *Seidman et al.* (1997) berichteten über Beeinträchtigungen der Männer bei der Bearbeitung des *Wisconsin Card Sorting Tests* (Hinweis auf dorsolateral- präfrontale Defizite), *Kopola et al.* (1989) über ventrale orbito- frontale Funktionseinbußen. Hier stellt sich die Frage, ob es verschiedene Subgruppen in der Population der schizophrenen Männer gibt, die sich hinsichtlich der geschädigten Hirnregionen und somit der kognitiven Systeme unterscheiden.

Auch im Bereich der Intelligenzleistung liegen Unterschiede zwischen Männern und Frauen vor: *Bilder et al.* (1992) fanden in ihrer Studie heraus, dass beide Geschlechter über gleiche Gesamtintelligenzleistung verfügten, bei Männern allerdings deren Verschlechterung schneller voranschreite.

Des Weiteren scheinen Frauen in verbalen Bereichen weniger beeinträchtigt. In einer Studie von *Goldstein et al.* (1998) waren Männer in allen kognitiven Domänen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eingeschränkt. Schizophrene Frauen hingegen zeigten trotz Einschränkungen in der Aufmerksamkeitsleistung, dem visuellen Gedächtnis und Exekutivfunktionen eine weitgehende Intaktheit in den Bereichen Sprache, verbales Gedächtnis und visuell- räumliches Gedächtnis.

Es gibt auch Studien, welche schlechtere kognitive Leistungen bei Frauen nachwiesen: *Perlick et al.* (1992) berichteten über Einschränkungen in der Aufmerksamkeitsfunktion und der Fähigkeit der Konzeptbildung. Auch eine

Beeinträchtigung des verbalen sowie des visuell- räumlichen Gedächtnisses wurden von *Lewine et al.* (1996) festgestellt.

Purcell et al. (1998) berichteten über vermehrte Defizite bei Frauen sowohl im Gesamt-IQ, als auch im Verbal- und Handlungs- IQ.

In anderen Studien wiederum unterschieden sich die Ergebnisse kognitiver Tests beider Geschlechter nicht voneinander (Hoff et al., 1992; Andia et al., 1995).

Diese Inkonsistenz der kognitiven Befunde spiegelt die generelle Schwierigkeit bei der Schizophrenie wieder, geschlechtsspezifische Unterschiede nachzuweisen. Unter **EV 2** war bereits eine mögliche Erklärung nachzulesen, in der inhomogene Stichproben für einen Mangel an geschlechtsspezifischen Befunden verantwortlich gemacht werden.

Möglicherweise liegt der Unterschied im Bereich der kognitiven Beeinträchtigung zwischen Männern und Frauen auch in Funktionen, die bisher noch nicht spezifisch untersucht worden sind (Seidman et al., 1997).

Letztendlich jedoch scheinen Frauen in verbalen Prozessen (Wortflüssigkeit, verbales Gedächtnis und Sprache) und visuell- räumlichen Fähigkeiten weniger vulnerabel gegenüber den Einflüssen der Schizophrenie zu sein als Männer. Das könnte, wie bereits erwähnt, damit zusammenhängen, dass diese vermehrte „Resistenz“ einiger kognitiver Domänen weiblicher Gehirne von einem normalen sexuellen Dimorphismus dieser Bereiche (Collaer et al., 1995; Goldstein, 1996 und Lewine und Seeman, 1995) und intersexuellen Unterschieden in der Hirnphysiologie (Gur und Gur, 1990) mitverursacht wird.

5.5.3 Geschlechtsspezifischer Dimorphismus bei der Korrelation von regionaler Neuropathologie und Symptomen

In diesem Bereich liegen nach Wissen der Autorin nur wenige Untersuchungsergebnisse vor.

Cowell et al. (1996) wiesen einen Zusammenhang zwischen einem größeren Frontallappenvolumen und Schwere der Desorganisationssymptomatik sowie Misstrauen und Feindseligkeit bei schizophrenen Frauen nach, bei schizophrenen Männern hingegen korrelierte ein kleineres Frontallappenvolumen allein mit Desorganisiertheit. Ein Zusammenhang mit Feindseligkeit oder Misstrauen wurde bei ihnen nicht gefunden.

5.6 Theorien zur Ursache geschlechtsspezifischer Unterschiede

In der Literatur finden sich verschiedene Erklärungsmodelle für die intersexuellen Differenzen in den klinischen, hirnmorphometrischen und kognitiven Bereichen der Schizophrenie.

5.6.1 Die Östrogen Hypothese

Dem weiblichen Geschlechtshormon Östrogen wird ein psychoprotektiver Effekt zugesprochen. Dies wirkt sich zum Beispiel über Stimmungsschwankungen, einen Anstieg von Angststörungen oder eine Symptomfluktuation psychiatrischer Erkrankungen aus, die in der Zeit nach der Pubertät vermehrt auftreten und unter anderem durch die zyklisch schwankenden Östrogen- und Progesteronspiegel entstehen. Außerdem kommt es zu einer Zunahme psychischer Erkrankungen bei Frauen während des langsamen Abfalls ihres Östrogenspiegels im Rahmen der Menopause. Auch in der Schizophrenie, welche einen Erstmanifestationsgipfel im jungen Erwachsenenalter aufweist, kommt es zu einem weiteren Anstieg der Inzidenz der Erkrankung um das 45. Lebensjahr, einem Zeitpunkt, der in etwa mit der Abnahme der Blut- Östrogenkonzentration übereinstimmt. Bei Frauen ist das Risiko, in diesem Alter an Schizophrenie zu erkranken 2-3 mal höher als bei Männern (Hafner et al., 1988 und 1989).

Schon während der Peripartalperiode beginnen sich die fetalen Gehirne in ihrer Entwicklung zu unterscheiden. Das männliche Gehirn, das unter einem relativ niedrigen Östrogen-, dafür aber höheren Testosteroneinfluss steht, reift langsamer und etwas zeitversetzt. Es weist eine spätere neuronale Vernetzung, axonale Myelinisierung und Lateralisierung der Hirnfunktionen auf (Taylor, 1969). Frühe hirnschädigende Einflüsse (z. B. Ischämie, Intoxikation, Infektion, Stoffwechselstörungen) treffen beim fetalen männlichen Gehirn also auf ein Organ, welches äußerst vulnerabel ist und in dieser Periode sehr empfindlich auf Störungen reagiert. Diese frühen potentiellen Schädigungen führen dann wahrscheinlich zu einer strukturellen Veränderungen des unreifen Gehirns.

In Untersuchungen in der Schizophrenie wurden bei beiden Geschlechtern verminderte Östrogenlevel im Blut relativ zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen

(Bergemann et al., 2005; Huber et al., 2004 und 2005), was den Einfluss dieses Hormons auf die Erkrankung bestätigen würde. Allerdings konnten andere Studien keine veränderten Östrogenspiegel bei Probanden mit Schizophrenie nachweisen (Brown et al., 1995; Kandeia und Fujii, 2000; Ozcan und Bangolu, 2003). Diese Tatsache lässt vermuten, dass außer dem Östrogen selbst noch andere (Signal)moleküle, welche mit dem Östrogen in Verbindung stehen (z. B. Rezeptoren), im Rahmen psychischer Erkrankungen verändert sind.

Zusätzlich zu diesem nicht ganz konsistenten Befunden eines erniedrigten Östrogen-Plasmaspiegels vermuten einige Autoren eine Störung auf dem Level der Östrogenrezeptoren (ÖR) als Folge des Nachweises von mRNA der ÖR- alpha und beta in Amygdala, Hippocampus und zerebralem Kortex (Osterlund et al., 2000a, b, c; Perlman et al., 2004 und 2005). Dies erhöhe die Wahrscheinlichkeit, dass die ÖR direkt die Östrogenwirkung auf die Psyche (Fink et al., 1998; Miller et al., 2002) und die kognitiven Fähigkeiten vermitteln (Kimura 1996; Berman et al., 1997; Miller et al., 2002).

Daher gehen einige Forscher davon aus, dass die Östrogenrezeptoren an der Pathophysiologie der Schizophrenie beteiligt sind, auch wenn der genaue Mechanismus noch unbekannt ist. Es ist jedenfalls unwahrscheinlich, dass die erniedrigte Plasma-Östrogenkonzentration schizophrener Patienten eine Abnahme der ÖR- Dichte zu Folge hat, da eigentlich ein Anstieg der Rezeptordichte im Sinne einer Gegenregulation zum erniedrigten Hormonspiegel zu erwarten wäre. Außerdem unklar ist weiterhin, ob eher alpha- oder beta- Rezeptoren an den pathologischen Prozessen beteiligt sind und ob Störungen in diesem Bereich auch verantwortlich sind für die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Schizophrenie. *Perlman et al.* (2005) wiesen bei Männern und Frauen gleichermaßen eine Verminderung der ÖR- mRNA Konzentration im anterioren Hippocampus nach, fanden also in dieser Region keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Durch Tierversuche wurde die Vermutung bestätigt, dass Östrogen einen modulierenden Einfluss auf das dopaminerge System ausübt. Dieser Effekt ist wahrscheinlich während der Hirnreifung ausgeprägter als nach Abschluss der zerebralen Entwicklung (Hafner et al., 1991).

Dopamin spielt vermutlich eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie. Diese Theorie erwuchs aus der Tatsache, dass alle effektiven Antipsychotika Dopaminrezeptorantagonisten sind, dass Substanzen, die Dopamin freisetzen (wie z. B. Amphetamin), paranoide Psychosen auslösen können und dass in den Gehirnen Erkrankter erhöhte Dopaminspiegel bzw. eine größere Dopaminrezeptordichte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden konnte (zusammengefasst in Roberts et al., 1997).

Diese Überaktivität des dopaminergen Systems kann die Folge von einer erhöhten Ausschüttung dieses Neurotransmitters oder einer vermehrten Sensitivität der Dopaminrezeptoren bzw. deren nachgeschalteter Strukturen sein.

Östrogen steigert nun, wenn es chronisch in ausreichendem Maße zugeführt wird, die Dichte der Dopaminrezeptoren, indem es auf genetischer Ebene die Transskription und Synthese von Dopaminrezeptoren beeinflusst (Di Paolo, 1994; Wong et al., 1996), was wiederum zu einer Konzentrationsabnahme des Dopamins und somit zu einer Unterdrückung psychotischer Symptome führt. Zum Zeitpunkt der Menopause kehren sich diese Vorgänge vermutlich um: Die Anzahl der Dopaminrezeptoren nimmt ab, worauf Dopamin vermehrt ausgeschüttet wird. Auch im Tiermodell konnte nach Östrogenentzug durch Ovariectomie im Striatum und Frontallappen eine Dichteabnahme der Dopaminrezeptoren nachgewiesen werden (Bosse und Di Paolo, 1996).

5.6.2 Theorie verschiedener Schizophrenie- Subtypen

Einige Autoren (Goldstein et al., 1990b; Castle et al., 1993) machen verschiedene Schizophrenietypen von Männern und Frauen für die unterschiedliche Ausprägung der Erkrankung bei den Geschlechtern verantwortlich (Inzidenz in den verschiedenen Altersgruppen, klinischer Verlauf etc.). *Castle et al.* (1994) versuchten in ihrer Studie, Patienten in einer ersten Schizophreniephase verschiedenen Typen zuzuordnen und differenzierten zwischen drei Gruppen: einem Typ, welchem eine neuronale Entwicklungsstörung zu Grunde zu liegen schien, da die Patienten früh erkrankten und eine familiäre Belastung oder peripartale Komplikationen in ihrer Anamnese aufwiesen. Zu dieser Gruppe zählten hauptsächlich Männer, die im Verlauf meist eine

Verschlechterung der (oftmals negativen) Symptome und insgesamt ein schlechtes Outcome zeigten.

Beim schizoaffektiven Typ, welchem nach *Castle und Murray* (1991) hauptsächlich Frauen zuzuordnen waren, stand die schizoaffektiv- psychotische Symptomatik im Vordergrund. Die Patienten erkrankten meist erst im Erwachsenenalter, verfügten über affektive Störungen in ihrer Familienanamnese und zeigten einen remittierenden Verlauf. *Castle et al.* (1995) entwickelten die Theorie, dass im Genotyp dieser Patienten die Anlage zur Entwicklung affektiver Erkrankungen enthalten ist und sich erst durch bestimmte Umwelteinflüsse ein schizophrener Phänotyp ausbildet. *Takei et al.* (1993) bestätigten diese Hypothese, da es in einer Population von Frauen, die während einer Grippeepidemie geborene wurden, vermehrt zu Schizophrenie-Krankheitsfällen kam und in gleichem Maße die Erkrankung an affektiven Psychosen abnahm.

Der paranoide oder späte Schizophrenietyp trifft auf Patienten mit einem späten Krankheitsbeginn (über 60 Jahre), vielen sensorischen Defiziten, paranoiden Zügen und wenigen prämorbidem Einschränkungen zu. Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist in dieser Gruppe annähernd ausgewogen.

6 Zusammenfassung

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine psychiatrische Erkrankung multifaktorieller Genese. Sowohl genetische als auch Umwelteinflüsse spielen in der Ätiologie eine Rolle, indem sie Entwicklungs- und Reifungsprozesse des Gehirns beeinträchtigen. Dies hat vermutlich Strukturanomalien verschiedener Hirnregionen zu Folge, welche dann die klinische Symptomatik prägen. Die Symptome weisen eine große Heterogenität auf, das heißt, dass die Schizophrenie inter- und intraindividuell klinisch uneinheitlich verläuft, was möglicherweise die komplexe zugrunde liegende Phänomenologie widerspiegelt. Diese Phänomenologie zu ergründen um Therapiegrundlagen zu schaffen, ist ein wesentliches Ziel der Schizophrenieforschung. Bisher hat man viele verschiedene funktionelle, strukturelle und kognitive Defizite schizophrener Patienten nachgewiesen, deren Zusammenhang untereinander sowie deren Beeinflussung des klinischen Erscheinungsbildes jedoch noch nicht geklärt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden 21 medizierte Patienten mit Schizophrenie auf neuropsychologische und hirmorphologische Auffälligkeiten in ausgewählten Hirnregionen hin untersucht. Als Kontrolle diente eine Gruppe Probanden, die in Alter, Geschlecht und Anzahl der Bildungsjahre mit der Patientengruppe parallelisiert wurde. Ziel der Untersuchung war, strukturelle Auffälligkeiten der schizophrenen Gehirne und kognitive Defizite der Patienten nachzuweisen und einen eventuellen Zusammenhang zwischen beiden Bereichen aufzuzeigen.

Die schizophrene Gruppe wies eine Volumenreduktion beider Hippocampi auf, wobei dieser allein eine strukturelle Abnormalität der Männer zu Grunde lag. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Veränderung von Hirnregionen bei der Schizophrenie finden in der Literatur Bestätigung, wenn diese auch zum Teil inkonsistent ausfällt.

Des Weiteren zeigte die Patientengruppe kognitive Defizite in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und verbaler Intelligenz. Auch diese Befunde stimmen mit auf diesem Gebiet durchgeführten Untersuchungen überein.

In der vorliegenden Arbeit korrelierte das rechtsseitige Hippocampusvolumen mit dem visuellen Gedächtnis und visuo- konstruktiven Fähigkeiten. Dass der rechte

Hippocampus mit visuellem Gedächtnis assoziiert ist, der linke hingegen eher verbale Gedächtnisfunktionen übernimmt, ist in der Literatur beschrieben.

Die entdeckten geschlechtlichen Unterschiede in der Patientenpopulation stellen einen weiteren Beitrag zu auf diesem Gebiet durchgeführten Studien dar, und bestärken die Vermutung, dass ein sexueller Dimorphismus auf diesem Gebiet existiert.

Literaturverzeichnis

- AbdelMalik, P., Husted, J., Chow, E. W., Bassett, A. S. (2003). Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families. *Archives of General Psychiatry*, 60, 231-236.
- Aboitiz, F., Rodriguez, E., Olivares, R., Zaidel, E. (1992). Age- related changes in fibre composition of the human corpus callosum: Sex differences. *Neuroreport*, 7, 1761-1764.
- Ackermann, H., Daum, I., Schugens, M. M., Grodd, W. (1996). Impaired procedural learning after damage to the left supplementary motor area. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60, 94-97.
- Addington, J., Addington, D., Maticka- Tynndale, E. (1991). Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 123-134.
- Addington, D., Addington, J., Patten, S. (1996). Gender and affect in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 41, 265-268.
- Addington, J., Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27, 188-192.
- Albus, M., Hubmann, W., Ehrenberg, C., Forcht, U., Mohr, F., Sobizack, N. et al. (1996). Neuropsychological impairment in first- episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246, 249-255.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia. A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- Alexander, G. E. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- American Psychiatric Association (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd edition, Washington DC.: American Psychiatric Association.
- Amminger, G. P., Schlögelhofer, M., Lehner, T., Looser Ott, S., Friedrich, M. H., Aschauer, H. N. (2000). Premorbid performance IQ deficit in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102, 414-422.

- Anderson, S. A., Volk, D. W., Lewis, D. A. (1996). Increased density of microtubuli associated protein 2- immunoreactive neurons in the prefrontal white matter of schizophrenic subjects. *Schizophrenia Research*, 19, 111-119.
- Anderson, J. E., Wible, C. G., McCarley, R. W., Jakab, M., Kasai, K., Shenton, M. E. (2002). An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 58, 123-134.
- Andia, A. M., Zisook, S., Heaton, R. K., Heselink, J., Jernigan, T., Kuck, J. et al. (1995). Gender differences in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 183, 522-528.
- Andreasen, N. C., Ehrhardt, J. C., Swayze, V. W., Alliger, R. J., Yuh, W. T., Cohen, G. et al. (1990). Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Archives of General Psychiatry*, 47, 35-44.
- Andreasen, N. C., Flashman, L., Flaum, M., Arndt, S., Swayze II, V., O'Leary, D. S., Ehrhardt, J. C., Yuh, W. T. C. (1994). Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Journal of the American Medical Association*, 272, 1763-1769.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L. L., Watkins, G. L., Hichwa, R. (1996a). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron emission tomography of dysfunctional prefrontal- thalamic- cerebellar circuitry. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 93, 9985-9990.
- Andreasen, N. C. (1997). The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophrenia Research*, 28, 105-109.
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., O'Leary, D. S. (1998). Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunctional in cortical- subcortical- cerebellar circuitry. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 203-218.
- Andreasen, M. C., Nopoulos, P., O'Leary, D. S. et al. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological Psychiatry*, 46, 908-920.
- Andreasen, N. C. (2002). *Brave New Brain*, 1. Auflage; Springer- Verlag; Berlin Heidelberg 2002, Kapitel 4, 48-102; Kapitel 8, 161-225.

- Arnold, S. E., Franz, B. R., Gur, R. C. et al. (1995). Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical- hippocampal interactions. *American Journal of Psychiatry*, 152, 738 – 748.
- Arnold, S. E., Franz, B. R., Trojanowski, J. Q., Moberg, P. J., Gur, R. E. (1996). Glial fibrillary acidic protein- immunoreactive astrocytosis in elderly patients with schizophrenia and dementia. *Acta Neuropathologica*, 91, 269-277.
- Arsenault, L., Cannon, M., Witton, J., Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 184, 110-117.
- Badcock, J., Williams, R., Anderson, M., Jablensky, A. (2004). Speed of processing and individual differences in IQ in schizophrenia: General or specific cognitive deficits? *Cognitive Neuropsychiatry*, 9, 233-247.
- Bakker, S. C., Hoogendoorn, M. L., Selten, J. P. et al. (2004). Neuregulin 1: Genetic support for schizophrenia subtypes. *Molecular Psychiatry*, 9, 1061-1063.
- Barr, W. B. (2001). Schizophrenia and attention deficit disorder: Two complex disorders of attention. *Annals of the NY Academy of Science*, 931, 239-250.
- Barrera, A., Jimenez- Gonzalez, A., Montiel, J., Aboitiz, F. (2001). Dendritic structure of single hippocampal neurons according to sex and hemisphere or origin in middle- aged and elderly human subjects. *Brain Research*, 906, 31-37.
- Barta, P. W., Pearlson, G. D., Powers, R. E., Richards, S. S., Tune, L. E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1457-1462.
- Basso, M. R., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., Bornstein, R. A. (1998). Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31, 99-111.
- Bates, J. F., Goldman- Rakic, P. S. (1993). Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey, *The Journal of Comparative Neurology*, 336, 211-228.
- Bayley, P. J., Hopkins, R. O., Squire, L. R. (2003). Successful recollection of remote autobiographical memories by amnesic patients with medial temporal lobe lesions. *Neuron*, 38, 135-144.

- Beatty W. W., Jovic, Z., Monson, N., Staton, R. D. (1993). Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 448-453.
- Becker, T., Elmer, K., Schneider, F., Schneider, M., Grodd, W., Bartels, M. et al. (1996). Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 67, 135-143.
- Beiser, M., Ericksen, D., Fleming, J. A. E., Iacono, W. F. (1993). Establishing the onset of psychotic illness. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1349-1354.
- Bell, E. C., Willson, M. C., Wilman, A. H., Dave, S., Silverstone, P. H. (2006). Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *NeuroImage*, 30, 259-238.
- Bellgrove, M. A., Bradshaw, J. L., Velakoulis, D., Johnson, K. A., Rogers, M. A., Smith, D., Pantelis, C. (2001). Bimanual coordination in chronic schizophrenia. *Brain and Cognition*, 45, 325 – 341.
- Bellgrove, M. A., Chambers, C. D., Vance, A., Hall, N., Karamitsios, M., Bradshaw, J. (2006). Lateralized deficit of response inhibition in early- onset schizophrenia. *Psychological Medicine*, 36, 495-505.
- Benes, F. M., Swigar, M. W., Rothman, S. L., Opsahl, C., Dowds, M. (1983). CT- scan studies of superficial cerebral regions: frequency and distribution of abnormalities in elderly psychiatric patients, *Neurobiology of Aging*, 4, 608-616.
- Benes, F. M., Sorensen, I., Bird, E. D. (1991). Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 597-608.
- Benes, M. Turle, M., Khan, Y., Farol, P. (1994). Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Archives of General Psychiatry*, 51, 477-484.
- Benes, F. M., Kahn, Y., Vincent, S. L., Wickramasinghe, R. (1996). Differences in the subregional and cellular distribution of GABA_A receptor binding in the hippocampal formation of schizophrenic brain. *Synapse*, 22, 338-349.
- Beresford, T., Arciniegas, D., Rojas, D., Sheeder, J., Teale, P., Aasal, R. et al. (1999). Hippocampal to pituitary volume ratio: a specific measure of reciprocal

- neuroendocrine alterations in alcohol dependence. *Journal of Studies on Alcohol*, 60, 586-588.
- Bergemann, N., Mundt, C., Parzer, P., Jannakos, I., Nagl, I., Salbach, B. et al. (2005). Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research* 73, 357-366.
- Berman, K. F., Zec, R. F., Weinberger, D. R. (1986). Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of medication status, attention, and mental effort. *Archives of General Psychiatry*, 43, 124-135.
- Berman, K. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. R., Danaceau, M. A., Van Horn, J. D., Esposito, G. et al. (1997). Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: A positron-emission tomography study in women. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 94, 8836-9941.
- Berman, I., Viegner, B., Merrison, A., Allan, E., Pappas, D., Green, A. I. (1997). Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 25, 1-10.
- Bilder, R. M., Lipschutz-Broch, L., Reiter, G., Geisler, S. H., Nayerhoff, K. E., Lieberman, J. A. (1992). Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: Evidence for progressive deterioration. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 437-448.
- Bilder, R. M., Wu, H., Bogerts, B., Degreef, G., Ashtari, M., Alvir, J. M. J., Snyder, P. J., Lieberman, J. A. (1994). Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1437-1447.
- Bilder, R. M., Bogerts, B., Ashtari, M., Wu, H., Alvir, J. M., Jody, D., Reiter, G., Bell, L., Lieberman, J. A. (1995). Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunctions in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17, 47-58.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robison, D. et al. (2000). Neuropsychology of first episode schizophrenia: initial characterisation and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157, 549-559.
- Blakemore, C. B., Falconer, M. (1967). Long term effects of anterior temporal lobectomy on certain cognitive functions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 30, 364-367.

- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Translated by Zinkin, J., New York, *International University Press* (1950).
- Bogerts B., Ashtari, M., Degreef, G., Alvir, J. M., Bilder, R. M., Lieberman, J. A. (1990b). Reduced temporal limbic structure volumes on magnet resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 35, 1-13.
- Bogerts, B., Lieberman, J. A., Ashtari, M., Bilder, R. M., Degreef, G., Lerner, G. et al. (1993). Hippocampus- amygdale volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 33, 236-246.
- Bosse, R., Di Paolo, R. (1996). The modulation of brain dopamine and GABA- A receptors by estradiol: A clue for CNS changes occurring at menopause, *Cellular and Molecular Neurobiology*, 16, 199-212.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kioperlidou, K., Kravatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45, 392-400.
- Braff, D. L. (1999). Psychophysiological and information processing approaches to schizophrenia. In Charney (Ed.), *Neurobiological Foundation of Mental Illness* (pp. 258-271). New York: Oxford University Press.
- Brebion, G., Smith, M. J., Amador, X., Malaspina, D., Gorman, J. N. (1997). Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression positive and negative symptoms, and two types of memory impairment, *American Journal of Psychiatry*, 154, 1538-1543.
- Breedlove, S. M. (1994). Sexual differentiation of the human nervous system. *Annual Review of Psychology*, 45, 389-418.
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M. et al. (1995). MRI- based measurement of hippocampal volume in patients with combat- related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 973-981.
- Brown, A. S., Hembree, W. C., Friedman, J. H., Kaufmann, C. A., Gorman, J. M. (1995). The gonadal axis in men with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 57, 231-239.
- Brown, A. S., Begg, M. D., Gravenstein, S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Bresnahan, M., Babulas, V. P., Susser, E. S. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61, 774-780.

- Bryant, N. L., Buchanan, R. W., Vldar, K., Breier, A., Rothman, M. (1999). Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study, *American Journal of Psychiatry*, 165, 603-909.
- Buchanan, R. W., Breier, A., Kirkpatrick, B., Elkashef, A., Munson, R. C., Gellad, F. et al. (1993). Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 150, 59-65.
- Buchanan, R. W., Vldar, K., Barta, P. E., Pearlson, G. D. (1998). Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1049-1055.
- Buffery, A. W. (1971). Sex differences in the development of hemispheric asymmetry of function in the human brain. *Brain Research*, 31, 364-365.
- Bullmore, E., Brammer, M., Harvey, I., Murray, R., Ron, M. (1995). Cerebral hemispheric asymmetry revisited: Effects of handedness, gender and schizophrenia measured by radius of gyration in magnetic resonance images. *Psychological Medicine*, 25, 349-363.
- Burgess, N., Maguire, E. A., O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35, 625-641.
- Burnet, P. W. J., Eastwood, S. L., Harrison, P. J. (1996). 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNAs and binding site densities are differentially affected in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 15, 442-445.
- Cahill, L., Uncapher, M., Kilpatrick, L., Alkire, M. T., Turner, J. (2004). Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learning & Memory*, 11, 261-266.
- Cameron, A. M., Oram, J., Geffen, G. M., Kavanagh, D. J., McGrath, J. J., Geffen, L. B. (2002). Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110, 49-61.
- Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., Gabrieli, J. D. (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories, *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 99, 10789-10794.
- Cannon, T. K., Zorilla, L. W., Shtasel, D., Gur, R. E., Gur, R. C., Marco, E. J. et al. (1994). Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers, *Archives of General Psychiatry*, 51, 651-661.

- Cannon, T. D., Kaprio, J., Lonqvist, J., Huttenen, M., Koskenvuo, M. (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. *Archives of General Psychiatry*, 55, 67-74.
- Cannon, M., Jones, P. B., Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytical review. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1080-92.
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., Nuechterlein, K. H., Bava, S., Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1071-1080.
- Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., McDonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., Venturi, P., Jones, L. A., Lewis, S. W., Sham, P. C., Gottesmann, I. I., Farmer, A. E., McGuffin, P., Revely, A. M., Murray, R. M. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: The Maudsley twin psychosis series. *Archives of General Psychiatry*, 56, 162-168.
- Carpenter, W. R., Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Tamminga, C. (1993). Strong inference, theory testing, and the neuroanatomy of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 825-831.
- Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., Chaderjian, M., Kraft, L., O'Shara-Celaya, L. (1996). Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in undiagnosed schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 40, 930-932.
- Castle, D. J., Murray, R. (1991). The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 21, 565-575.
- Castle, D. J., Wessely, S., Murray, R. M. (1993). Sex and schizophrenia: Effects of diagnostic stringency and associations with premorbid variables. *British Journal of Psychiatry*, 162, 658-664.
- Castle, D. J., Sham, P. C., Wessely, S., Murray, R. M. (1994). The subtyping of schizophrenia in men and women: A latent class analysis. *Psychological Medicine*, 24, 41-51.
- Castle, D. J., Abel, K., Takei, N., Murray, R. M. (1995). Gender differences in schizophrenia: Hormonal effect or subtypes? *Schizophrenia Bulletin*, 21, 1-12.

- Censits, D. M., Ragland, J. D., Gur, R. C., Gur, R. E. (1997). Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 24, 289-298.
- Chakravarti, E., Little, P. (2003). Nature, nurture and human disease. *Nature*, 421, 412-414.
- Chan, A. S., Kwok, I. C., Chiu, H. et al. (2000). Memory and organizational strategies in chronic and acute schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 41, 431-445.
- Cirillo, M. A., Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychological Review*, 13, 43-77.
- Classens, G., Inglis, A. K., Appelbaum, P. S., Gutheil, T. G. (1990). Neuroleptics: Effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 3, 477-499.
- Collaer, M. L., Hines, M. (1995). Human behavioural sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychology Bulletin*, 118, 55-107.
- Collier, D. A., Li, T. (2003). The genetics of schizophrenia: Glutamate not dopamine? *European Journal of Pharmacology*, 480, 177-184.
- Collins, A. A., Remington, G. J., Coulter, K., Birkett, K. (1997). Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 27, 37-44.
- Conrad, A. J., Abebe, T., Austin, R., Forsythe, S., Scheibel, A. B. (1991). Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Archives of General Psychiatry*, 48, 413-417.
- Cook, M. J., Fish, D. R., Shorvon, S. D., Straughan, K., Stevens, J. M. (1992). Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain*, 115, 1001-1015.
- Coplov, D., Velakoulis, K., McGorry, P. P. et al. (2000). Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 31, 157-165.
- Cornblatt, B. A., Winters, L., Erlenmeyer-Kimling, L. (1998). Attentional markers of schizophrenia- evidence from the New York high-risk study. In Schulz, S. C. und Tamminga, C. A. (Eds.) *Schizophrenia: Scientific Progress*. Oxford University Press, New York, pp. 83-92.

- Cotter, D., Kerwin, R., Doshi, B., Martin, C. S., Everall, I. P. (1997). Alterations in hippocampal non-phosphorylated MAP2 protein expression in schizophrenia. *Brain Research*, 765, 238-246.
- Cowell, P. E., Kostianovsky, D. K., Gur, R. C., Turetsky, B. I., Gur, R. E. (1996). Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 799-805.
- Crespo-Facorro, B., Paradiso, S., Andreasen, N. C., O'Leary, D. Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L., Hichwa, R. (1999). Recalling a word list reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenic patients. A PET study. *American Journal of Psychiatry*, 156, 386-392.
- Crespo-Facorro, B., Kim, J. J., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Magnotta, V. (2000). Regional frontal abnormalities in schizophrenia: a quantitative gray matter volume and cortical surface size study. *Biological Psychiatry*, 48, 110-119.
- Crow, T. J. (1988). Sex chromosomes and psychosis. The case for a pseudoautosomal locus. *British Journal of Psychiatry*, 153, 675-683.
- Crow, T. J., DeLisi, L. E., Johnstone, E. C. (1988). Concordance by sex in sibling pairs with schizophrenia is paternally inherited: Evidence for a pseudoautosomal locus. *British Journal of Psychiatry*, 155, 92-97.
- Crow, T. J., DeLisi, L. E., Lofthouse, R., Poulter, M., Lehner, T., Bass, N. et al. (1994). An examination of linkage of schizophrenia and schizoaffective disorder to the pseudoautosomal region (Xp22.3). *British Journal of Psychiatry*, 164, 159-164.
- Crow, T. J. (1995a) A theory of the evolutionary origins of psychosis. *Eur. Neuropsychopharmacology*. (Supplement), 59-63.
- Csernansky, J. G., Wang, L., Jones, D., Rastogi-Cruz, D., Posener, J. A., Heydebrand, G., Miller, J. P., Miller, M. I. (2002). Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. *American Journal of Psychiatry*, 159, 2000-2006.
- Cuesta, M. J., Peralta, V. (1995). Cognitive disorders in the positive, negative and disorganization syndromes of schizophrenia, *Psychiatry Research*, 58, 227-235.
- Damadzić, R., Biegelow, L., Krimer, L. S., Golderson, D. A., Saunders, R. C., Kleinman, J. E., Herman, M. M. (2001). A quantitative neuro-histo-chemical study

- of astrocytes in the entorhinal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: absence of significant astrogliosis. *Brain Research Bulletin*, 55, 611-618.
- Davis, K. L., Stewart, D. G., Friedman, J. I. et al. (2003). White matter changes in schizophrenia: Evidence for myelin-related dysfunction. *Archives of General Psychiatry*, 60, 443-456.
- De Haan, L., Bakker, J. M. (2004). Overview of neuropathological theories of schizophrenia: from degeneration to progressive developmental disorder. *Psychopathology*, 37, 1-7.
- Deicken, R. F., Pegues, M., Amend, D. (1999). Reduced hippocampal N-Acetyl-aspartate without volume loss in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 37, 217-223.
- DeLeon, M. J., Convit, A., Gorge, A. E., Golomb, J., de Santi, S., Tarshish, C. et al. (1996). In vivo structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease. *Annals of the NY Academy of Science*, 777, 1-13.
- DeLisi, L. E., Hoff, A. L., Schwartz, J. E. (1991). Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 29, 159-175.
- DeLisi, L. E., Devoto, M., Lofthouse, R., Poulter, M., Smith, A., Shields, G. et al. (1994). Search for linkage to schizophrenia on the X and Y chromosomes. *American Journal of Medical Genetics*, 54, 113-121.
- DeLisi, T. E., Tew, W., Xie, S., Hoff, A. L., Sakuma, M., Kushner, M. et al. (1995). A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients. Preliminary findings. *Biological Psychiatry*, 38, 349-360.
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W. (1997a). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 74, 129-140.
- De Toledo-Morrell, L., Dickerson, B., Sullivan, M. P., Spanovic, C., Wilson, R., Bennett, D. A. (2000). Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial memory performance in patients with Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 10, 136-142.

- Di Paolo, T. (1994). Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Reviews in the Neuroscience*, 5, 27-42.
- Dreher, J. C., Trapp, W., Banquet, J. P., Keil, M., Gunther, W., Burnod, Y. (1999). Planning dysfunction in schizophrenia: impairment of potentials preceding fixed/free and single/sequence of self- initiated finger movements. *Experimental Brain Research*, 124, 200-214.
- Duffy L., O'Carroll, R. (1994). Memory impairment in schizophrenia- A comparison with that observed in the alcoholic Korsakoff syndrome. *Psychological Medicine*, 24, 155-165.
- Dum, R. P., Strick, P. L. (1999a). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe, *Journal of Neuroscience*, 11, 667-689.
- Dum, R. P., Strick, P. L. (1999b). Premotor areas: nodal points for parallel efferent systems involved in the central control of movement. In: *Motor control: concepts and issues* (Humphrey, D. R., Freund, H.-J., eds.), pp. 383-397, New York: Wiley.
- Duncan, T. (1998). Gender, social mobility and psychiatric diagnoses, *Social Sciences & Medicine*, 46, 1235-1247.
- Duvernoy, H. (1998). The Human Hippocampus. Functional anatomy, vascularization, and serial sections with MRI. 2nd ed., Berlin: Springer.
- Dworkin, R. H. (1990). Patterns of sex differences in negative symptoms and social functioning consistent with separate dimensions of schizophrenic psychopathology. *American Journal of Psychiatry*, 147, 347-349.
- East, S. Z., Burnet, P. W. J., Kerwin, R. W., Harrison, P. J. (2002). An RT-PCR study of 5-HT₆ and 5-HT₇ receptor mRNA expression in the hippocampal formation and dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 57, 15-26.
- Eastwood, S. L., Cairns, N. J., Harrison, P. J. (2000). Synaptophysin gene expression in schizophrenia. Investigation of synaptic pathology in the cerebral cortex. *British Journal of Psychiatry*, 176, 236-224.
- Eaton, W. W. (1985). Epidemiology of schizophrenia. *Epidemiol Rev*, 7, 105-126.
- Eberhard, J., Riley, F., Levander, S. (2003). Premorbid IQ and schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 253, 84-88.

- Exner, C., Koschack, J., Irle, E. (2002). The differential role of premotor frontal cortex and basal ganglia in motor sequence learning: evidence from focal basal ganglia lesions. *Learning & Memory*, 9, 376-386.
- Exner, C., Weniger, G., Schmidt- Samoa, C., Irle, E. (2006). Reduced size of the pre-supplementary motor cortex and impaired motor sequence learning in first- episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 84, 386-396.
- Falkai, P., Bogerts, B. (1986). Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 236, 154-161.
- Falkai, P., Horner, W. G., David, S., Bogerts, B., Majtenyi, C., Bayer, T. A. (1999). No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 25, 48-53.
- Falkai, P., Horner, W. G., Alfter, D., Schneider- Axmann, T., Bussfeld, P., Cordes, J. et al. (2002). The temporal lobe in schizophrenia from uni- and multiply affected families. *Neuroscience Letter*, 325, 25-28.
- Fennig, S., Putnam, K., Bromet, E. J., Galambos, N. (1995). Gender, premorbid characteristics and negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 92, 173-177.
- Fink, G., Sumner, B. E., McQueen, J. K., Wilson, H., Rosie, R. (1998). Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 25, 764-775.
- Flaum, M., Andreasen, N. C., Swayze, V. W., O'Leary, D. S., Alliger, R. J. (1994). IQ and brain size in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 53, 243-257.
- Flaum, M., O'Leary, D. S., Swazy, V. W., Miller, D. D., Arndt, S., Andreasen, N. C. (1995). Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *Journal of Psychiatry Research*, 29, 261-276.
- Flor- Henry, P. (1978). Gender, hemispheric organization and psychopathology. *Social Sciences & Medicine*, 12B, 155-162.
- Flor- Henry, P. (1990). Influence of gender in schizophrenia as related to other psychopathological syndromes. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 211-227.
- Freedman, R., Adams, C. E., Leonard, S. (2000). The 7- nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 20, 299-306.

- Frings, L., Wagner, K., Unterrainer, J., Spreer, J., Halsband, U., Schulze-Bonhage, A. (2006). Gender-related differences in lateralization of hippocampal activation and cognitive strategy. *Neuroreport*, 20,17, 417-421.
- Friston, K. J., Liddle, P. F., Frith, C. D., Hirsch, S. R., Frackowiak, R. S. J. (1992). The left temporal medial region in schizophrenia. A PET study. *Brain* 115, 367-382.
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T. Born, C. Groll C., Jager, M. et al.(2002). Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1112-1118.
- Fudge, J. L., Powers, J. M., Haber, S. N., Caine, E. D. (1998). Considering the role of the amygdala in psychotic illness: a clinicopathological correlation. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 10, 383-394.
- Fuster, J. M. (1989). *The Prefrontal Cortex*. New York: Raven Press.
- Gao, X. M., Sakai, K., Roberts, R. C., Conley, R. R., Dean, B., Tamminga, C. A. (2000). Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl- D-aspartate-receptor subunits in subregions of the human hippocampus: effects of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1141-1149.
- Geschwind, N., Levitsky, W. (1968). Human Brain: left- right asymmetries in temporal speech region. *Science*, 161, 186-187.
- Geschwind, N., Glaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations and pathology. I. A hypothesis and program for research. *Archives of Neurology*, 42, 428-459.
- Geuze, E., Vermetten, E., Bremner, J. D. (2005). MR- based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry* , 10, 160-184.
- Gold, J. M., Harvey, P. D. (1993). Cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia*, 16, 295-319.
- Gold, J. N., Carpenter, C., Randolph, C. et al. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, 54, 159-165.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., Andreasen, N. C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first episode and recent- onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1342-1348.

- Goldberg, T. E. (1989). Neuropsychology in the studies of psychopathology of schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 225-230.
- Goldberg, T. E., Torrey, E. F., Fold, J. M., Ragland, J. D., Biggelow, L. B., Weinberger, D. R. (1993). Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23, 71-85.
- Goldberg, T. E., Gold, J. M. (1995). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. In: Bloom, F. E., Kupfer, D. J. (Eds.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, New York.
- Goldberg, T. E., Weinberger, D. R. (1996). Effects of neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: a review of recent studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 62-65.
- Goldmann- Rakic, P. S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory. In: Plum, F., Mountcastle, V. editors. *Handbook of Physiology: The Nervous System*, 5th ed. Bethesda, MD: *American Physiological Society*, pp. 373-417.
- Goldstein, J. M., Link, B. G. (1988). Gender and the expression of schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*, 22, 141-155.
- Goldstein, J. M., Santangelo, S. L., Simpson, J. C., Tsuang, M. T. (1990b). The role of gender in identifying subtypes of schizophrenia: A latent class analytic approach. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 263-275.
- Goldstein, J. M. (1993). Sampling biases in studies of gender and schizophrenia: A reply, *Schizophrenia Bulletin*, 19, 9-114.
- Goldstein, J. M. (1996). Sex and brain abnormalities in schizophrenia: fact or fiction? *Harvard Review of Psychiatry*, 4, 110-115.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Goodman, J. M., Koren, D., Lee, H., Weintraub, S. et al. (1998). Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 155, 1358-1364.
- Golomb, J., deLeon, M. J., Kluger, A. et al. (1993). Hippocampal atrophy in normal aging: an association with recent memory impairment. *Archives of Neurology*, 50, 967-973.
- Good, K. R., Rabinowitz, J., Whitehorn, D., Harvey, P. D., DeSmedt, G., Kopala, L. C. (2004). The relationship of neuropsychological test performance with the PANSS in

- antipsychotic naïve, first -episode psychosis patients. *Schizophrenia Research*, 68, 11-19.
- Gorwood, P., Leboyer, M., D'Amtio, T., Jay, M., Campion, D., Hillaire, D. et al. (1992). Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia: I. A replication study using phenotype analysis. *British Journal of Psychiatry*, 161, 55-58.
- Gottesmann, I. I., Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46, 867-872.
- Grafton, S. T., Hazeline, E., Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence leaning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 497-510.
- Grafton, S. T., Hazeline, E., Ivry, R. (2002). Motor sequence leaning with the non dominant left hand. A PET functional imaging study, *Experimental Brain Research*, 146, 369-378.
- Green, M., Walker, E. (1986). Attentional performance in positive and negative symptom schizophrenia, *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 174, 208-213.
- Green, M. F., Kern, R. S., Williams, O., McGurk, S., Kee, K. (1997). Procedural learning in schizophrenia: evidence from serial reaction time. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2, 123-134.
- Guenther, W., Brodies, J. D., Bartlett, E. J., Dewey, S. L., Henn, F. A., Volkow, N. D., Alper, K., Wolkin, A., Cranco, R., Wolf, A. P. (1995). Diminished cerebral metabolic response to motor stimulation in schizophrenia: a PET study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 24, 115-125.
- Guerreiro, C., Cendes, F., Li, L. M., Jones- Gotman, M., Andermann, F., Dubeau, F., Piazzini, A., Feindel, W. (1999). Clinical patterns of patients with temporal lobe epilepsy and pure amygdalar atrophy, *Epilepsia*, 40, 453-461.
- Gur, R. E., Gur, R. C. (1990). Gender differences in regional cerebral blood flow. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 247-254.
- Gur, R. E., Cowell, P., Turetsky, B. I. et al. (1998b). A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Archives of General Psychiatry*, 55, 145-152.

- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Cowell, P. E., Finkelman, C., Maany, V., Grossman, R. I. et al. (2000a). Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 769-775.
- Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H. et al. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 40, 1091-1099.
- Haas, G. L., Sweeney, J. A., Hien, D. A., Goldman, D., Deck, M. (1991). Gender differences in schizophrenia (abstract). *Schizophrenia Research*, 4, 277.
- Hafner, H., Hambrecht, M., Loffler, P., Munk- Jorgensen, P., Riecher- Rossler, A. (1988). Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life -cycle. *Psychological Medicine*, 28, 351-365.
- Hafner, H., Riecher, A., Maurer, K., Loffler, P., Munk- Jorgensen, P., Stromgren, E. (1989). How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register study, *Psychological Medicine*, 19, 903-918.
- Hafner, H., Behrens, S., De Vry, J., Gattaz, W. F. (1991). An animal model for the effects of estradiol on dopamine- mediated behaviour: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 38, 125-134.
- Hafner, H., Maurer, K., Loffler, W., Falkenheuer, B., An der Heiden, W., Riecher- Rossler, A. et al. (1994). The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *British Journal of Psychiatry*, 164 (suppl.), 29-38.
- Hafner, H., Maurer, K., Loffler, P., An der Heiden, W., Munk- Jorgensen, P., Hambrecht, M. et al. (1998). The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33, 380-386.
- Hajek, M., Huonker, R., Boehle, C., Volz, H. P., Nowak, H., Sauer, H. (1997). Abnormalities of auditory evoked magnetic fields and structural changes in the left hemisphere of male schizophrenics- a magnetoencephalographic- magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 42, 609-616.
- Harrison, P. J. (1997). Schizophrenia: a disorder of neurodevelopment? *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 285-289.
- Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.

- Harrison, P. J., Eastwood S. L. (2003). Vesicular glutamate transporter (VGLUT) gene expression provides further evidence for glutamatergic synaptic pathology in the hippocampus in schizophrenia (Abstract). *Schizophrenia Research*, 60, 62-63.
- Harrison, P. J., Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: On the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10, 40-68.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, U., Calabrese, P., Deisinger, K., Kessler, J. (2000). *Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R)*. Bern: Huber
- Harvey, P. D., Parrella, M., White, L., Mohs, R. C., Davidson, M., Davis, K. L. (1999a). Convergence of cognitive and adaptive decline in late- life schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35, 77-84.
- He, S.- Q., Drum, R. P., Strick, P. L. (1993). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *Journal of Neuroscience*, 13, 952-980.
- He, S.- Q., Drum, R. P., Strick, P. L. (1995). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *Journal of Neuroscience*, 15, 3284-3306.
- Heaton, R. K., Palmer, B. W. (1998). Neuropsychologically normal schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 220.
- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W. et al. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 24-32.
- Heckers, S., Heinsen, H., Geiger, B., Beckmann, H. (1991b). Hippocampal neuron number in schizophrenia: a stereological study. *Archives of General Psychiatry*, 48, 1002-8.
- Heckers, S., Konradi, C. (2002). Hippocampal neurons in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 109, 891-905.
- Heinrichs, R. W. (1993). Schizophrenia and the brain: conditions for a neuropsychology of madness. *American Psychologist*, 48, 221-233.
- Heinrichs, R. W., Awad, G. (1993). Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 13, 49-58.

- Heinrichs, R. W., Ruttan, L. A., Zakzanis, K. K., Case, D. (1997). Parsing schizophrenia with neurocognitive tests: evidence of stability and validity. *Brain and Cognition*, 35, 207-224.
- Heinrichs, R. W., Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Heinrichs, R. W. (2000). *Schizophrenia: The End of Madness*. Oxford University Press: New York.
- Heller, W. (1993). Gender differences in depression: Perspectives from neuropsychology. *Journal of Affective Disorders*, 29, 129-143.
- Henik, A., Carter, C. S., Salo, R., Chaderjian, M., Kraft, L., Nordahl, T. E. et al. (2002). Attentional control and word inhibition in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110, 137-149.
- Hill, S. K., Schuepbach, D., Herbener, E. S., Keshavan, M. S., Sweeney, J. A. (2004). Pre-treatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 49-63.
- Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F. et al. (1998). Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first- episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1384-1391.
- Hoff, A. L., Riordan, H., Donald, W. et al. (1992). Neuropsychological functioning of first episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychiatry*, 149, 898-903.
- Hoff, A. L., Faustman, W. O., Wieneke, M., Espinoza, S., Costa, M., Wolkowitz, O., Csernansky, J. G. (1996). The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function and clinical management in treatment- refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacology*, 15, 361-396.
- Hoff, A. L., Wieneke, M., Faustman, W. O., Horon, R., Sakuma, M., Blankfeld, H. et al. (1998). Sex differences in neuropsychological functioning of first- episode and chronically ill schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1437-1439.

- Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow- up study of patients with first- episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1336-1341.
- Hoff, A. L., Kremen, W. S. (2003). Neuropsychology in schizophrenia: an update. *Current Opinion in Psychiatry*, 16, 149-155.
- Holthausen, E. A. E., Wiersma, D., Knegtering, E. H., Van den Bosch, R. J. (1999). Psychopathology and cognition in schizophrenia spectrum disorders: the role of depressive symptoms. *Schizophrenia Research*, 39, 65-71.
- Huber, T. J., Borsutzky, M., Schneider, U., Emrich, H. M. (2004). Psychotic disorders and gonadal function: Evidence supporting the oestrogen- hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109, 269-274.
- Huber, T. J., Tettenborn, C., Leifke, E., Emrich, H. M. (2005). Sex hormones in psychotic men. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 111-114.
- Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Mandl, R. C., van Haren, N. E., Koning, H., Collins, D. L., Evans, A. C., Kahn, R. S. (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1118-1125.
- Ikeda, A., Yazawa, S., Kunieda, T., Ohara, S., Kiyohito, T., Mikuni, N., Nagamine, T. et al. (1999). Cognitive motor control in human pre- supplementary motor area studied by subdural recording of discrimination/ selection- related potentials. *Brain*, 122, 915-931.
- Jack Jr, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y., O'Brien, P. S., Smith, G. W., Ivnik, R. J. et al. (1998). Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 51, 993 - 999.
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Vaituzis, A. C. (1996). Temporal lobe morphology in childhood- onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 355-361.
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Berquin, P. C., Krain, A. L., Hamburger, S. D, Kumra, S., Rapoport, J. L. (1997). Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood- onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1663-1669.
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Castellanos, F. X. et al. (1998). Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood- onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 678-685.

- Jaskiw, G. E., Juliano, D. M., Goldberg, T. E., Hertzman, M., Urow- Hamell, E., Weinberger, D. R. (1994). Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow- up study. *Schizophrenia Research*, 14, 23-28.
- Jeste, D. V., Lohr, J. B. (1989). Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1019-1024.
- Jeste, D. V., Lohr, J. B., Manley, M. (1992). Study of neuropathologic changes in the striatum following 4, 8, and 12 month of treatment with fluphenazine in rats. *Psychopharmacology*, 106, 154-160.
- Johnson, D. (1990). The families experience of living with mental illness. In H. P. Lefley & D. J. Johnson (Eds.), *Families as allies in the treatment of the mentally ill* (pp. 31 -64). Washington DC, *American Psychiatric Association*.
- Jordan, K., Wustenberg, T., Heinze, H. F., Peters, M., Jancke, L. (2002). Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. *Neuropsychologia*, 40, 2397-2408.
- Jutila, L., Ylinen, A., Partanen, K., Alafuzoff, I., Mervaala, E., Partnenen, J. et al. (2001). MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, 22, 1490-1501.
- Joyce, J. N., Shane, A., Lexow, N., Winokur, A., Casanova, M., Kleinman, J. E. (1993). Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 8, 315-336.
- Kaneda, Y., Fujii, A. (2000). Effects of chronic neuroleptic administration on the hypothalamo- pituitary- gonadal axis of male schizophrenics. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 24, 251-258.
- Karoumi, B., Ventre- Dominey, J., Vighetto, A., Dalery, J., d'Amato, T. (1998). Saccadic eye movement in schizophrenia patients, *Psychiatry Research*, 77, 9-19.
- Kay, S. R., Oplerr, L. A., Fiszbein, A. (1987). PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) übersetzt von M. Gerhold, M. Huss, M. Luecke (1999). *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Keefe, R. S. E. (2000). Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: Sharma, T., Harvey, P. (Eds.). *Cognition in schizophrenia*:

- Impairments, Importance and Treatment Strategies, New York, NY: Oxford University Press, 16, 50.
- Keilp, J. G., Sweeney, J. A., Jacobsen, P., Solomon, C., St Louis, L., Deck, M. et al. (1988). Cognitive impairment in schizophrenia: specific relations to ventricular size and negative symptomatology. *Biological Psychiatry*, 24, 47-55.
- Kelsoe Jr., J. R., Cadet, J. L., Pickar, D., Weinberger, D. R. (1988). Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. A controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 45, 533-541.
- Kendler, K. S., Walsh, D. (1995). Gender and schizophrenia: results of an epidemiologically- based family study, *British Journal of Psychiatry*, 167, 184-192.
- Keteszi, A., Polk, M. Black, S. E., Howell, J. (1990). Sex, handedness, and the morphometry of cerebral asymmetries on magnetic resonance imaging. *Brain Research*, 530, 40-48.
- Kerwin, R. W., Patel, S., Meldrum, B. S., Czudek, C., Reynolds, G. P. (1988). Asymmetrical loss of glutamate binding sites in the hippocampus formation in normal and schizophrenic brain post mortem. *Neuroscience*, 39, 25-32.
- Keshavan, M. S., Dick, E., Mankowski, I., Haronski, K. et al. (2002). Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 58, 173-183.
- Killgore, W. D., Yurgelun- Todd, D. A. (2001). Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect. *Neuroreport*, 12, 2543-2547.
- Kimura, D. (1969). Spatial localization in left and right visual fields, *Canadian Journal of Psychology*, 23, 445- 458.
- Kimura, D. (1992). Sex differences in the brain. *Scientific American*, 267, 118-125.
- Kimura, D. (1996). Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 259-263.
- King, D. J. (1990). The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *British Journal of Psychiatry*, 157, 799-811.
- Koh, S. D. (1978). Remembering of verbal materials by schizophrenic young adults. In: *Language and Cognition in Schizophrenia*. Schwartz, S. (Ed.). Erlbaum, N. J., USA.

- Kopola, L., Clark, C., Hurwitz, T. A. (1989). Sex differences in olfactory function in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1320-1322.
- Kovelmann, J. A., Scheibel, A. B. (1984). A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 19, 1601-1621.
- Kraepelin E., 1919-1971. Dementia praecox. *Churchill Livingstone Inc*, New York.
- Kraepelin, E. (1919). In: Barclay, R. M., Robertson, G. M. (Eds.). Dementia Praecox and Paraphrenia, E 7 S Livingstone, Edinburgh.
- Kremen, W., Seidman, L., Faraone, S., Toomey, R., Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 743-752.
- Kremen, W., Seidman, L., Faraone, S., Tsuang, M. T. (2001). Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers. *Biological Psychiatry*, 50, 453-462.
- Kringelen, E., Cramer, G. (1989). Offspring of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46, 873-877.
- Kubicki, M., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R. et al. (2002). Voxel- based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *NeuroImage*, 17, 1711-1719.
- Kumari, V., Gray, J. A., Honey, G. D., Soni, W., Bullamore, E. T., Williams, S. C. R., Wk Ng, V., Vythelingum, G. B., Soimmons, A., Suckling, J., Corr, P. J., Sharma, T. (2002). Procedural learning in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Schizophrenia Research*, 57, 97-107.
- Kwon, J. S., Shin, Y. W., Kim, C. W., Kim, Y. I., Youn, T., Han, M. H. et al. (2003). Similarity and disparity of obsessive- compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdale complex. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 962-964.
- Laakso, M. P., Vaurio, O., Savolainen, L., Repo, E., Soininen, I. I., Aronen, H. J. et al. (2000). A volumetric MTI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. *Behavioural Brain Research*, 109, 177-186.
- Landro, N. I. (1998). A neuropsychological profile of young schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 29, 58-59.

- Law, A. J., Deakin, J. F. W. (2001). Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuro Rep.*, 12, 2971-74.
- Lawrie, S. M. und Abukmeil, S. S. (1998). Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 172, 110-120.
- Lawson, J. A., Vogrin, S., Bleasel, A. F., Cook, M. J., Bye A. M. (2000). Cerebral and cerebellar volume reduction in children with intractable epilepsy, *Epilepsia*, 41, 1456-1462.
- Leung, A., Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 3-38.
- Levitt, J. J., McCarley, R. W., Nestor, P. G. et al. (1999). Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1105-1107.
- Lewine, R., Burbach, D., Meltzer, H. Y. (1984). Effect of diagnostic criteria on the ratio of male to female schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 141, 84-87.
- Lewine, R. R. J., Seeman, M. V. (1995). Gender, brain and schizophrenia: anatomy of differences/ differences of anatomy, in gender and psychopathology. Edited by Seeman, M. C., Washington, DC. *American Psychiatric Press*, pp. 131-158.
- Lewine, R. R. J., Walker, E. F., Shurett, R., Caudle, J., Haden, C. (1996). Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1178-1184.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment*, 3. Auflage; Oxford University Press, New York Oxford 1995.
- Lichtermand, D., Hovatta, I., Terwilliger, J. D., Peltonen, L., Lonnqvist, J. K. (1989). Concordance for sex and the pseudoautosomal gene hypotheses revisited: no evidence of increased sex concordance in a nationwide Finnish sample of siblings with paternally derived schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1365-1375.
- Lieberman, J. A., Sheitman, B. B., Kinon, B. J. (1997). Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*, 17, 205-229.

- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 15, 145-151.
- Liddle, P. F., Barnes, T. R. E. (1990). Syndromes of chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 157, 558-561.
- Lim, K. O., Sullivan, E. V., Zipursky, R. B., Pfefferbaum, A. (1996). Cortical gray matter volume deficits in schizophrenia: a replication. *Schizophrenia Research*, 20, 157-64.
- Limosin, F., Rouillon, F., Payan, C., Cohen, J. M., Strub, N. (2003). Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107, 331-335.
- Lu, M.-T., Preston, J. B., Strick, P. L. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas of the frontal lobe. *The Journal of Comparative Neurology*, 34, 375-392.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (pre-SMA) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology* 338, 114-140.
- Lussier, I., Stip, E. (2001). Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48, 45-55.
- Maccoby, E., Jacklin, C. N. (1974). *The Psychology of Sex Differences*. Stanford, CY: Stanford University Press.
- Maher, B. A., Manschreck, T. C., Woods, B. T., Yurgelun-Todd, D. A., Tsuang, M. T. (1995). Frontal brain volume and context effects in short-term recall in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 37, 144-150.
- Mannes, J. R., Hopkins, R. O., Squire, L. R. (2003). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 38, 127-133.
- Martin, T. C., Sawrie, S., Hugg, J., Gilliam, F., Faught, E., Kuzniecky, R. (1999). Cognitive correlates of H MRSI-detected hippocampal abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 53, 2052-2058.
- McGlone, J. (1980). Sex differences in human brain asymmetry: a critical survey. *Behav Brain Sci*, 3, 215-263.
- McGuffin, P., Tandon, K., Corsico, A. (2003). Linkage and association studies of schizophrenia. *Current Psychiatry Report*, 5, 121-127.

- McKenna, P. J., Tamlyn, D., Lund, C. E., Mortimer, A. M., Hammond, S., Baddeley, D. (1990). Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20, 967-972.
- McKenna, P. J. (1995). Schizophrenia; in: *Handbook of Memory Disorders*; hrsg. v. Baddeley, A. et al.; Wiley and Sons; Chichester, 271-292.
- Medoff, D. R., Holomb, H. H., Lathi, A. C., Tamminga, C. A. (2001). Probing the human hippocampus using rCBF: contrasts in schizophrenia. *Hippocampus* 11, 543-550.
- Meltzer, H. Y., Thompson, P. A., Lee, M. A., Ranjan, R. (1996). Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*, 14, 27-33.
- Meltzer, H. Y., McGurk, S. R. (1999). The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 233-255.
- Merikangas, K. R., Risch, N. (2003). Will the genomics revolution revolutionize psychiatry? *American Journal of Psychiatry*, 160, 625-635.
- Mesulam, M. M. (1986). Patterns in behavioural neuroanatomy: Association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In Mesulam, M. M., *Principles of Behavioural Neurology*, Davis, Philadelphia, pp. 1 -70.
- Mesulam, M. M. (1990). Large- scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, 28, 597-613.
- Mikami, T., Naruse, N., Fukura, Y., Ohkubo, H., Ohkubo, T., Matsuura, M., Moriya, H., Nishikawa, T., Kojima, T. (2003). Determining vulnerability to schizophrenia in metamphetamine psychosis using exploratory eye movements. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57 (4), 433-440.
- Miller, K. J., Conney, J. C., Rasgon, N. L., Fairbanks, L. A., Small, G. W. (2002). Mood symptoms and cognitive performance in women estrogen users and non-users and men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50, 1826-1830.
- Milner, B., (1968). Visual recognition and recall after temporal lobe excision in man. *Neuropsychologia*, 6, 191-209.

- Mohamed, S., Paulsen. J. S., O'Leary, D. et al. (1999). Generalised cognitive deficits in schizophrenia, study of first- episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56, 749-754.
- Moritz, S., Andresen, B., Jacobsen, D., Mersmann, K., Wilke, U., Lambert, N. et al. (2001). Neuropsychological correlates of schizophrenic syndromes in patients treated with atypical neuroleptics, *European Psychiatry*, 16, 354-361.
- Moritz, S., Andresen, B., Perro, C. et al. (2002). Neurocognitive performance in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 33-37.
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., Andersen, P. K., Melbye, M. (1999). Effects of family history and place and season on birth on the risk of schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 340, 603-608.
- Muesser, K. T., McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *Lancet*, 363, 2063-2072.
- Murray, R. M., Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, 295, 681-682.
- Murray, R. M., Woodruff, P. W. R. (1995). Developmental Insanity or Dementia Praecox: A New Perspective on an old Debate. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. Springer International.
- Nair, T. R., Chistensen, J. D., Kingsbury S. J. et al. (1997). Progression of cerebro-ventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia, *Psychiatry Research*, 74, 141-150.
- Narr, K., Thompson, P., Sharma, T., Moussai, J., Zoumalan, C., Rayman, J. et al. (2001). Three- dimensional mapping of gyral shape and cortical surface asymmetries in schizophrenia: gender effects. *American Journal of Psychiatry*, 158, 244-255.
- Nathaniel- James, D. A., Brown, R., Ron, M. A. (1996). Memory impairment in schizophrenia: Its relationship to executive function. *Schizophrenia Research*, 21, 85-96.
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., Riordan, H. J. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta - analytic study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 433-440.

- Niemann, K., Hammers, A., Coenen, V. A. et al. (2000). Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects (in process citation). *Psychiatry Research*, 99, 93-110.
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., de Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and Neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatry Research*, 35, 119-125.
- Nopoulos, P., Flaum, M., Andreasen, N. C. (1997). Sex differences in brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1648-1654.
- Nopoulos, P. C., Ceilley, J. W., Gailis E. A., Andreasen, N. C. (1999). An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biological Psychiatry*, 46, 703-711.
- Norman, R. M. G., Malla, A. K., Morrison - Stewart, S. L., Helmes, E., Willianson, P. C., Thomas, J., Cortese, L. (1997). Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia, *British Journal of Psychiatry*, 170, 134-139.
- Norris, S. D., Krishnan, K. R, Ahearn, E. (1997). Structural changes in the brain of patients with bipolar disorder by MRI: a review of the literature. *Progress in Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry*, 21, 1323-1337.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 160-203.
- O'Carroll, R. (1992). Neuropsychology of psychosis. *Current Opinion in Psychiatry*, 5, 38-44.
- O'Leary, D. S., Flaum, N., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 4-15.
- Osterlund, M. K., Grandien, K., Keller, E., Hurd, Y. L. (2000a). The human brain has distinct regional expression patterns of estrogen receptor alpha mRNA isoforms derived from alternative promoters. *J Neurochem*, 75, 1390-1397.

- Osterlund, M. K., Gustafsson, J. A., Keller, E., Hurd, Y. L. (2000b). Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger RNA expression within the human forebrain: Distinct distribution pattern to ER alpha mRNA. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 3840-3846.
- Osterlund, M. K., Keller, E., Hurd, Y. L. (2000c). The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: High levels in the amygdaloid complex. *Neurosci*, 95, 175-180.
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Gottesmann, I. I. (Eds.) (2002). Schizophrenia. Psychiatric genetics and genomics. *Oxford: Oxford Press*, pp. 247-266.
- Ozcan, M. E., Banoglu, R. (2003). Gonadal hormones in schizophrenia and mood disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253, 193-196.
- Palmer, B., Heaton, R. K., Kuck, J., Braff, D. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsych* 11, 437-446.
- Park, S. & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, 49, 975-982.
- Park, S., Holzman, P. S. (1993). Association of working memory deficit and eye tracking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 11, 55-61.
- Paulsen, J. S., Heaton, R. K., Sadek, J. R., Perrry, W., Delis, D. C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S., Jeste, D. V. (1995). The nature of learning and memory impairment in schizophrenia. *J Int Neuropsych Soc*, 1, 88-99.
- Pearlson, G. D., Aylward, E. H., Li, Q., Augustine, A. M., Davis, A., Velasquez, D. Y. et al. (1998). Brain MRI changes in schizophrenia- effects of sex and specificity. *Biological Psychiatry*, 43, 117.
- Pearlson, G. D., Marsh, L. (1999). Structural brain imaging in schizophrenia: A selective review. *Biological Psychiatry*, 46, 627-649.
- Pegues, M. P., Rogers, L. J., Amend, D., Vinogradov, S., Deicken, R. F. (2003). Anterior hippocampal volume reduction in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 60, 105-115.
- Perlick, D., Mattis, S., Stastny, P., Teresi, J. (1992). Gender differences in cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 8, 69-73.

- Perlman, W. R., Webster, M. J., Kleinmann, J. E., Weickert, C. S. (2004). Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness, *Biological Psychiatry*, 56, 844-852.
- Perlman, W. R., Matsumoto, M., Beltaifa, S., Hyde, T. M., Saunders, R. C., Webster, M. J. et al. (2005). Expression of estrogen receptor alpha exon-deleted mRNA variants in the human and non-human primate frontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 134, 81-95.
- Perlman, W. R., Tomaskovic- Cook, E., Montague, D. M., Webster, M. J., Rubinow, D. R., Kleinman, J. E., Weickert, C. S. (2005). Alteration in Estrogen Receptor alpha mRNA levels in frontal cortex and hippocampus of patients with major mental illness. *Biological Psychiatry*, 58, 812-824.
- Perry, W., Light, G. A., Davis, H., Braff, D. L. (2000). Schizophrenia patients demonstrate a dissociation on declarative and non- declarative memory tests, *Schizophrenia Research*, 46, 167-174.
- Philips, L. J., Velakoulis, D., Pantelis, C., Wood, S., Yuen, H. P., Yung, A. R. et al. (2002). Non- reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, 58, 145-158.
- Portas, C. M., Goldstein, J. M., Shenton, M. E., Hokama, H. H., Wible, C. G., Fischer, I. Kikinis, R., Donnino, R., Jolesz, F. A., McCarley, R. W. (1998). Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 43, 649-659.
- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N. et al. (2000). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: Minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral Cortex*, 10, 433-42.
- Purcell, D. W., Lewine, R. R. J., Caudle, J., Price, L. R. (1998). Sex differences in verbal IQ- performance: IQ discrepancies among patients with schizophrenia and normal volunteers. *Journal of Abnormal Psychology*, 107, 161-165.
- Raine, A. Lencz, T., Reynolds, G. P. et al. (1992). An evaluation of structural and functional prefrontal deficits in schizophrenia: MRI and neuro- psychological measures. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 45, 123-137.

- Rajarethinam, R., De Quardo, J. R., Nalepa, R., Tandon, R. (2000). Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric MRI study. *Schizophrenia Research*, 41, 303-312.
- Rajarethinam, R., De Quardo, J. R., Miedler, J., Arndt, S., Kirbat, R., Brunberg, J. A., Tandon, R. (2001). Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Research*, 108, 79-87.
- Randolph, C., Gold, J. M., Carpenter, C., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R. (1993). Implicit memory in patients with schizophrenia and normal controls: FX of task demands on susceptibility to priming. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 853-66.
- Rehn, A. E., Rees, S. M. (2005). Investigating the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32, 687-696.
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test. Manual for administration and scoring*. South Tucson : AZ : Reitan Neuropsychological Laboratory.
- Reite, M., Sheeder, J., Teale, P., Adams, M., Richardson, D., Simon, J. et al. (1997). Magnetic source imaging evidence of sex differences in cerebral lateralization in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 433-440.
- Reynolds, G. P., Czudek, C., Andrews, H. B. (1990). Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 27, 1038-1044.
- Ring, N., Tantum, D., Montague, L., Newby, D. Balck, D. Morris, J. (1991). Gender differences in the incidence of definite schizophrenia and atypical psychosis: Focus on negative symptoms of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84, 489-496.
- Roberts, G. W., Colter, N., Lofthouse, R., Bogerts, B., Zech, M., Crow, T. J. (1986). Gliosis in schizophrenia: a survey. *Biological Psychiatry*, 21, 1043-1050.
- Roberts, G. W., Royston, M. C., Weinberger, D. R. (1997). *Schizophrenia*. In: Graham, D. I., Lantos, P. L., editors. *Greenfield's neuropathology*. 6th ed. London: Edward Arnold, pp. 897-929.

- Rogowska, J., Gruber, S. A., Yurgelund- Todd, D. A. (2004). Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: cortical response to motor stimulation. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 130, 227-243.
- Rossi, A., Stratta, P., Mancini, F., Cataldo, S. D., Casacchia, M. (1993). Cerebellar vermal size in schizophrenia: A male effect. *Biological Psychiatry*, 33, 354-357.
- Rossi, A., Stratta, P., Mancini, F., Gallucci, M., Mattei, P., Core, L., DiMichele, V., Casacchia, M. (1994). Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 52, 43-53.
- Sachdev, P., Brodaty, H., Cheang, D., Cathcart, S. (2000). Hippocampus and amygdala volumes in elderly schizophrenic patients as assessed by magnetic resonance imaging. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 54, 105-113.
- Sanfilippo, M., Lafargue, T., Rusine, H., Arena, L., Loneragan, C., Lautin, A. et al. (2002). Cognitive performance in schizophrenia: Relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Research*, 116, 1-23.
- Sapir, A., Henik, A., Dobrusin, M., Hochman, E. Y. (2001). Attentional asymmetry in schizophrenia: Disengagement and inhibition of return deficits. *Neuropsychology*, 15, 361-370.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, D., Mozley, L. H. et al. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618-624.
- Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B. et al. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naïve patients with first episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 124-131.
- Schatz, J. (1998). Cognitive processing efficiency in schizophrenia: generalized vs. domain specific deficits. *Schizophrenia Research*, 30, 41-49.
- Schlaepfer, T. E., Harris, G. J., Tien, A. Y. et al. (1994). Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 15, 842-848.
- Schlaepfer, T. E., Harris, G. J., Tien, A. Y., Peng, L., Lee, S., Pearlson, G. D. (1995). Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 61, 129-135.

- Schlosser, R., Hutchinson, M., Joseffer, S., Rusinek, H., Saarimaki, A., Stevenson, J., Dewey, S. L., Brodie, J. D. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 492-498.
- Schmahmann, J. D. (1996). From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human Brain Mapping*, 4, 174-198.
- Schmidt, P. J., Murphy, J. H., Haq, N., Danaceau, M. A., St Clair, L. (2002). Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 907-920.
- Schroeder, M., Wenz, F., Schad, L. R., Baudendistel, K., Knopp, M. V. (1995). Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 167, 197-201.
- Schuepbach, D., Keshaven, M. S., Kmiec, J. A., Sweeney, J. A. (2002). Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 53, 249-261.
- Schultz, S. K., Miller, D. D., Oliver, S. E., Arndt, S., Flaum, M., Andreasen, N. C. (1997). The life course of schizophrenia: age and symptom dimensions. *Schizophrenia Research*, 23, 15-23.
- Schwartz, B. L., Howard, D. V., Howard, J. H. Jr., Hovaguimian, A., Deutsch, S. I. (2003). Implicit learning of visuospatial sequences in schizophrenia. *Neuropsychology*, 17, 517-533.
- Seidman, L. J., Yurgelun-Todd, D., Kremen, W. S. et al. (1994). Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35, 235-246.
- Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Koren, D., Turner, W., M., Faraone, S. V. et al. (1997). Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: Relationship to attention and verbal ability. *Biological Psychiatry*, 42, 104-115.
- Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Makris, N. N. et al. (2000). Subcortical brain abnormalities in patients with schizophrenia: an MRI morphometric study. *Biological Psychiatry*, 47, 941-954.

- Seidman, L. J., Faraone, S. V., Goldstein, J. N., Kremen, W. S., Horton, N. J., Makris, N., Toomey, R., Kennedy, D., Caviness, V. S., Tsuang, M. T. (2002). Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of non psychotic first- degree relatives. *Archives of General Psychiatry*, 59, 839-849.
- Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Constable, R. T., Skudlarski, P., Fulbright, R. K. et al. (1995). Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*, 373, 607-609.
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression, *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 93, 3908-3913.
- Shenton, M. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Pollak, S. D., LeMay, M., Wible, C. G. et al. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *The New England Journal of Medicine*, 327, 604–12.
- Shenton, M. W., Wible, C. G., McCarley, R. W.: A review of magnetic resonance imaging of brain abnormalities in schizophrenia; in: *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*, Marcel Dekker, New York, 1997, 297-380.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.
- Shtasel, D. L., Gur, R. E., Gallagher, F., Heimberg, C., Gur, R. C. (1992) Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 7, 225-231.
- Shirts, B. H., Nimgaonkar, V. (2004). The genes for schizophrenia: finally a breakthrough? *Current Psychiatry Reports*, 6, 303-312.
- Simpson, M. D. C., Slater, P., Deakin J. F. W. (1998). Comparison of glutamate and Gamma- aminobutyric acid uptake binding sites in frontal and temporal lobes in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44, 423-427.
- Smit, F., Bolier, L., Cuijpers, P. (2004). Cannabis use and the later risk of schizophrenia. A review. *Addiction*, 99 (4), 425-430.

- Smith, D. A., Mar, C. M., Turoff, M. D. (1998). The structure of schizophrenic symptoms: a meta-analytic confirmatory factor analysis. *Schizophrenia Research*, 31, 57-70.
- Soares, J. C., Mann, J. J. (1997). The anatomy of mood disorders: review of structural neuroimaging studies *Biological Psychiatry*, 41, 86-106.
- Southard, E. E. (1910). A study of the dementia praecox group in the light of certain cases showing anomalies or scleroses in particular brain regions. *American Journal of Insanity*, 67, 119-176.
- Southard, E. E. (1915). On the topographical distribution of cortex lesions and anomalies in dementia praecox, with some account of their functional significance. *American Journal of Insanity*, 17, 603-671.
- Speck, O., Ernst, T., Braun, J., Koch, C., Miller E., Chang, L. (2000). Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. *Neuroreport*, 1, 2581-85.
- Spohn, H. E., Strauss, M. E. (1989). Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia, *J Abnorm Psychol*, 98, 367-380.
- Squire, L. R. (1987). The organization and neural substrates of human memory. *International Journal of Neurology*, 21-22, 218-222.
- Squire, L. R., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Videen, T. O., Raichle, M. E. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory, *Proceedings of the National Academy of Science*, 89, 1837-1841.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 17-177.
- Starkman, M. N., Gebarski, S. S., Berent, S. et al. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biological Psychiatry*, 32, 756-765.
- Steffens, D. C., Krishnan, D. R. (1998). Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings. Implications for classification and future directions, *Biological Psychiatry*, 46, 705-712.
- Stevens, J. R. (1982). Neuropathology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1131-1139.

- Stevens, J. R. (1996). Applied multivariate statistics for the social sciences. NJ: Mawah, S.238.
- Stolar, N., Berenbaum, H., Banich, M. T., Barch, D. (1994). Neuropsychological correlates of alogia and affective flattening in schizophrenia, *Biological Psychiatry*, 35, 164-172.
- Strange, B., Dolan, R. (1999). Functional segregation within the human hippocampus *Molecular Psychiatry*, 4, 508-511.
- Strange, B. A., Fletcher P. C., Henson, R. N., Friston, K., J., Dolan R. J. (1999). Segregating the functions of human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 96, 4034-4039.
- Strange, B., Dolan, R. (2001). Adaptive anterior hippocampal responses to oddball stimuli. *Hippocampus*, 11, 690-698.
- Suddath R. L., Christison, G. W., Torrey, E. F., Casanove, M. F., Weinberger, D. R. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia, *The New England Journal of Medicine*, 322, 789-794.
- Sullivan, E. V., Shear, P. K., Lim, K. O., Zipursky, R. B., Pfefferbaum, A. (1996). Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39, 234-240.
- Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., Swan, G. W., Carmelli, D. (2001). Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus*, 11, 754-762.
- Suzuki, M., Zhou, S.-Y., Takahashi T., Hagino, H., Kawasaki, Y., Niu, L., Matsui, M., Seto, H., Kurachi, M. (2005). Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain*, 128, 2109-2122.
- Swanson, L. W. (1983). The hippocampus and the concept of limbic system, in Seifert, W. (ed), *Neurobiology of the Hippocampus*. London: Academic Press, pp. 3-19.
- Swayze, V. W. II, Andreasen, N. C., Alliger, R. J., Yuh, W. T., Ehrhardt, J. C. (1992). Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 31, 221-240.
- Sweatt, J. D. (2004). Hippocampal function in cognition. *Psychopharmacology*, 174, 99-110.

- Szesko, P. R., Gunning- Dixon, F., Goldman, R. S., Bates, J. Ashtari, M., Snyder, P. J. et al. (2003). Lack of normal association between cerebellar volume and neuropsychological functions in first- episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 106, 1884-1887.
- Takei, N., O'Callaghan, E., Sham, P. C., Glover, G., Murray, R. M. (1993). Does prenatal influenza divert susceptible females from later affective psychosis to schizophrenia? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 328-336.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). Co- Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3- Dimensional Proportional Sytem: An Approach to Cerebral Imaging. *Thieme*.
- Tamminga, C. A., Thaker, G. K., Buchanan, R., Kirkpatrick, B., Alphs, L. D., Chase, T. N., Charpenter, W. T. (1992). Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomogramphy with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 49, 522-530.
- Taylor, D. C. (1969). Differential rates of cerebral maturation between the sexes and between hemispheres. *Lancet*, II, 140-142.
- Teipel, S. J., Bayer, W., Alexander, G. E., Bokde, A. L., Zebuhr, Y., Teichberg, D. et al. (2003). Regional pattern of hippocampus and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease in relation to dementia severity: evidence for early neocortical degeneration. *Neurobiolgy and Aging*, 24, 477-485.
- Tewes, U. (1991) *Hamburg- Wechsler- Intelligenztest für Erwachsene- Revision 1991*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Thornton, A. E., Van Snellenberg, J. X., Sepehry, A. A., Honer, W. G. (2006). The impact of atypical antipsychotic medications on long- term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a quantitative review. *Journal of Psychopharmacology*, 20, 335-346.
- Tkachev, D., Mimmack, M. L., Ryan, M. M. et al. (2003). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, 362, 798-805.
- Tochigi, M., Okazaki, Y., Kato, N., Sasaki, T. (2004). What causes seasonability of birth in schizophrenia? *Neuroscience Research*, 48, 1-11.
- Tracy, J. I., Mattson R., King, C. et al. (2001). A comparison of memory for verbal and nonverbal material in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 50, 199-211.

- Turetsky, B. Cowell, P. E., Gur, R. C., Grossman R. I., Shtasel, D. E., Gur, R. E. (1995). Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1061-1070.
- Van den Bosch, R. J., Ronbouts, R. P., van Asma, M. J. (1996). What determines continuous performance task performance? *Schizophrenia Bulletin*, 22, 643-651.
- Velakoulis, D., Pantelis, C., McGorry, P. et al. (1999). Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 56, 133-140.
- Velligan, D. I., Bow-Thomas, C. C. (1999). Executive function in schizophrenia. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 4, 24-33.
- Vinogradova, O. S. (2001). Hippocampus as comparator: role of two input and output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*, 11, 578-598.
- Vita, A., Dieci, M., Giobbio, G. M., Tenconi, F., Invernizzi, G. (1997). Time course of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia supports the hypothesis of its neurodevelopmental nature. *Schizophrenia Research*, 23, 25-30.
- Voruganti, L. N. P., Heslegrave, R. J., Awad, A. G. (1997). Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia, *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 1066 -1071.
- Walker, E., Harvery, P. (1986). Positive and negative symptoms in schizophrenia: attentional performance correlates. *Psychopathology*, 19, 294-302.
- Wassink, T. H., Andreasen, N. C., Nopoulos, P. et al. (1999). Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 41-48.
- Weickert, C. S., Hyde, T. M., Lipska, B. K., Herman, M. M., Weinberger, D. R., Kleinman, J. E. (2003). Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 8, 592-610.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., Zech, R. F. (1986). Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow (rCBF) evidence, *Archives of General Psychiatry*, 43, 114-124.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 660-669.

- Weinberger, D. R., Berman, K. F., Suddath, R., Torrey, E. F. (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontal- limbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*, 149, 890.
- Weinberger, D. R., Aloia, M. S., Goldberg, T. R., Berman, K. F. (1994). The frontal lobes and schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6, 419-427.
- Weinberger, D. R. (1995). From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*, 346, 552-557.
- Weinberger, D. R. (1999). Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 395-402.
- Weinberger, D. R., McClure, R. K. (2002). Neurotoxicity, neuroplasticity and magnetic resonance imaging morphometry; What is happening in the schizophrenic brain? *Archives of General Psychiatry*, 59, 553-558.
- Wenninger, G. (2005). Online- Lexikon der Psychologie, 2005, www.wissenschaft-online.de/artikel/110571
- Whitworth, A. B., Honeder, M., Kremser, C., Kemmler, G., Felber, S., Hausmann, A., Wanko, C., Wechdorn, H., Aichner, F, Stuppaeck, C. H., Fleischhacker, W. W. (1998). Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients, *Schizophrenia Research*, 31, 73-81.
- Witelson, S. F., Kigar, D. L. (1992). Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: Bilateral differences in relation to handedness in men. *The Journal of Comparative Neurology*, 323, 326-340.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. Fydrich, T. (1997). Strukturiertes klinisches Interview für DSM- IV: SKID; Achse I und II. Göttingen (u. a.) : Hogrefe.
- Wong, M., Thompson, T. L., Moss, R. L. (1996). Non-genomic actions of estrogen in the brain: physiological significance and cellular mechanisms. *Critical Reviews in Neurobiology*, 10, 189-203.
- Woodruff, P. W., Wright, I. C., Shuriquie, N., Russouw, H., Rushe, T., Howard, R. J., Graves, M., Bullmore, E. R., Murray, R. M. (1997). Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflect fronto- temporal dissociation, *Psychological Medicine*, 27, 1257-1266.

- Woods, B. T., Yurgelun- Todd, D., Goldstein, J., Seidman, L. J., Tsuang, M. T. (1996). MRI brain abnormalities in chronic schizophrenia: one process or more? *Biological Psychiatry*, 40, 585-596.
- Woods, B. T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1661-1670.
- Wright, I. C., Rabe- Heskett, S., Woodruff, P. W. R., David, A. S., Bullmore, E. T. (2000). Meta- analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 16-25.
- Young, C. E., Arima, K., Xie, J. et al. (1998). SNAP- 25 deficit and hippocampal connectivity in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 8, 261-268.
- Zaidel, D. W., Esiri, M. M., Eastwood, S. L., Harrison, P. J. (1995). Asymmetrical hippocampal circuitry and schizophrenia. *Lancet*, 345, 656-657.
- Zaidel, D. W., Esiri, M. M., Harrison, P. J. (1997a). Size, shape and orientation of neurons in the left and right hippocampus: Investigations of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 812-818.
- Zakzanis, K. K., Heinrichs, R. W. (1999). Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 556-566.
- Zhou, S.- Y., Suzuki, M., Hagino, H., Takahashi, T., Kawasaki, Y., Matsui, M., Seto, H., Kurachi, M. (2005). Volumetric analysis of sulci/ gyri- defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia: prefrontal gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 139, 127-139.
- Zimmermann, P., Fimm, B. (1993). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*. Freiburg : Psytest.
- Zipursky, R. B., Marsh, L., Lim, K. O., DeMent, S., Shear, P. K., Sullivan, E. V., Murphy, G. M., Csernansky, J. G., Pfefferbaum, A. (1994). Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35, 501-516.
- Zipursky, R. B., Seeman, M. V., Bury, A., Langevin, R., Wortzman, G., Katz, R. (1997). Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 26, 85-92.

Zuffante, P., Leonard, C. M., Kuldau, J. M., Bauer, R. M., Doty, E. G., Bilder, R. M. (2001). Working memory deficits in schizophrenia are not necessarily specific or associated with MRI- based estimates of area 46 volumes. *Psychiatry Research*, 108,187-209.

Anhang

A1: Auszug aus der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10)

Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen (F20-F29)

F20 Schizophrenie

Die schizophrenen Störungen sind im allgemeinen durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affekte gekennzeichnet. Die Bewusstseinsklarheit und intellektuellen Fähigkeiten sind in der Regel nicht beeinträchtigt, obwohl sich im Laufe der Zeit gewisse kognitive Defizite entwickeln können. Die wichtigsten psychopathologischen Phänomene sind Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn oder das Gefühl des Gemachten, Stimmen, die in der dritten Person den Patienten kommentieren oder über ihn sprechen, Denkstörungen und Negativsymptome.

Der Verlauf der schizophrenen Störungen kann entweder kontinuierlich episodisch mit zunehmenden oder stabilen Defiziten sein, oder es können eine oder mehrere Episoden mit vollständiger oder unvollständiger Remission auftreten.

Die Diagnose Schizophrenie soll bei ausgeprägten depressiven oder manischen Symptomen nicht gestellt werden, es sei denn, schizophrene Symptome wären der affektiven Störung vorausgegangen. Ebenso wenig ist eine Schizophrenie bei eindeutiger Gehirnerkrankung, während einer Intoxikation oder während eines Entzugssyndroms zu diagnostizieren. Ähnliche Störungen bei Epilepsie oder anderen Hirnerkrankungen sollen unter F06.2 kodiert werden, die durch psychotrope Substanzen bedingten psychotischen Störungen unter F10-F19, vierte Stelle .5.

Exkl.: Schizophrene Reaktion (F23.2)

Schizophrenie:

· akut (undifferenziert) (F23.2)

· zyklisch (F25.2)

Schizotype Störung (F21)

F20.0 Paranoide Schizophrenie

Die paranoide Schizophrenie ist durch beständige, häufig paranoide Wahnvorstellungen gekennzeichnet, meist begleitet von akustischen Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen. Störungen der Stimmung, des Antriebs und der Sprache, katatone Symptome fehlen entweder oder sind wenig auffallend.

Paraphrene Schizophrenie

Exkl.: Paranoia (F22.0)

Paranoider Involutionenzustand (F22.8)

F20.1 Hebephrene Schizophrenie

Eine Form der Schizophrenie, bei der die affektiven Veränderungen im Vordergrund stehen, Wahnvorstellungen und Halluzinationen flüchtig und bruchstückhaft auftreten, das Verhalten verantwortungslos und unvorhersehbar ist und Manierismen häufig sind. Die Stimmung ist flach und unangemessen. Das Denken ist desorganisiert, die Sprache zerfahren. Der Kranke neigt dazu, sich sozial zu isolieren. Wegen der schnellen Entwicklung der Minussymptomatik, besonders von Affektverflachung und Antriebsverlust, ist die Prognose zumeist schlecht. Eine Hebephrenie soll in aller Regel nur bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen diagnostiziert werden.

Desintegrative Schizophrenie

Hebephrenie

F20.2 Katatone Schizophrenie

Die katatone Schizophrenie ist gekennzeichnet von den im Vordergrund stehenden psychomotorischen Störungen, die zwischen Extremen wie Erregung und Stupor sowie Befehlsautomatismus und Negativismus alternieren können. Zwangshaltungen und -stellungen können lange Zeit beibehalten werden. Episodenhafte schwere Erregungszustände können ein Charakteristikum dieses Krankheitsbildes sein. Die katatonen Phänomene können mit einem traumähnlichen (oneiroiden) Zustand mit lebhaften szenischen Halluzinationen verbunden sein.

Katatoner Stupor

Schizophren:

- Flexibilitas cerea
- Katalepsie
- Katatonie

F20.3 Undifferenzierte Schizophrenie

Diese Kategorie soll für psychotische Zustandsbilder verwendet werden, welche die allgemeinen diagnostischen Kriterien der Schizophrenie (F20) erfüllen, ohne einer der Unterformen von F20.0-F20.2 zu entsprechen, oder die Merkmale von mehr als einer aufweisen, ohne dass bestimmte diagnostische Charakteristika eindeutig überwiegen.

Atypische Schizophrenie

Exkl.: Akute schizophreiforme psychotische Störung (F23.2)

Chronische undifferenzierte Schizophrenie (F20.5)

Postschizophrene Depression (F20.4)

F20.4 Postschizophrene Depression

Eine unter Umständen länger anhaltende depressive Episode, die im Anschluss an eine schizophrene Krankheit auftritt. Einige "positive" oder "negative" schizophrene Symptome müssen noch vorhanden sein, beherrschen aber das klinische Bild nicht mehr. Diese depressiven Zustände sind mit einem erhöhten Suizidrisiko verbunden.

Wenn der Patient keine schizophrenen Symptome mehr aufweist, sollte eine depressive Episode diagnostiziert werden (F32.-). Wenn floride schizophrene Symptome noch im Vordergrund stehen, sollte die entsprechende schizophrene Unterform (F20.0-F20.3) diagnostiziert werden.

F20.5 Schizophrenes Residuum

Ein chronisches Stadium in der Entwicklung einer schizophrenen Krankheit, bei welchem eine eindeutige Verschlechterung von einem frühen zu einem späteren Stadium vorliegt und das durch langandauernde, jedoch nicht unbedingt irreversible "negative" Symptome charakterisiert ist. Hierzu gehören psychomotorische Verlangsamung, verminderte Aktivität, Affektverflachung, Passivität und Initiativmangel, qualitative und quantitative Sprachverarmung, geringe nonverbale Kommunikation durch Gesichtsausdruck, Blickkontakt, Modulation der Stimme und Körperhaltung, Vernachlässigung der Körperpflege und nachlassende soziale Leistungsfähigkeit.

Chronische undifferenzierte Schizophrenie

Restzustand

Schizophrener Residualzustand

F20.6 Schizophrenia simplex

Eine Störung mit schleichender Progredienz von merkwürdigem Verhalten, mit einer Einschränkung, gesellschaftliche Anforderungen zu erfüllen und mit Verschlechterung der allgemeinen Leistungsfähigkeit. Die charakteristische Negativsymptomatik des schizophrenen Residuums (Affektverflachung und Antriebsminderung) entwickelt sich ohne vorhergehende produktive psychotische Symptome.

F20.8 Sonstige Schizophrenie

Schizophreniform:

- Psychose o.n.A.
- Störung o.n.A.

Zönästhetische (zönästhopathische) Schizophrenie

Exkl.: Kurze schizophreiforme Störungen (F23.2)

A 2: Medikation der Patientengruppe

Medikation: Einnahme pro Person	Häufigkeit
Risperdal 3 mg; Akineton 1 Tabl.	1
Risperdal 4 mg; Akineton 1 Tabl.	1
Solian 800 mg; Truxal 30 mg; Cipramil 20 mg	1
Seroquel 600 mg; Zodurat 1 Tabl.	1
Zyprexa 10 mg	1
Risperdal 6 mg; Akineton 2 Tabl.	1
Zyprexa 25 mg; Zodurat 1 Tabl.	1
Risperdal 6 mg; Tavor 3 mg; Tavanic 3 Tabl.	1
Risperdal Depot (37,5 mg/14 d) Ergenyl Chrono 1500 mg; Truxal 100 mg	1
Zyprexa 20 mg; Tavor 2 mg	1
Risperdal 4 mg	1
Zyprexa 15 mg	1
Leponex 200 mg; Solian 200 mg; Ergenyl 1000 mg; Fevarin 100 mg	1
Leponex 250 mg; Fevarin 25 mg; Risperdal 6 mg	1
Solian 1000 mg; Tiapridex 200 mg; Truxal 100 mg; Leponex 50 mg	1
Ximovan 2 Tabl.; Mucosolvan 10 ml; Simbicorr 2 Tabl.	1
Tavor 3 mg; Risperdal 4 mg; Akineton 2 mg; Beloc Zok mite 1 mg	1
Orfiril 2000 mg; Remergil 30 mg; Haldol 3 mg; Zeldox 160 mg	1
Risperdal 6 mg; Taxilan 100 mg	1
Seroquel 1200 mg; Truxal 100 mg	1
Zyprexa 5 mg; Thioridazin 50 mg	1
Solian 400 mg; Leponex 400 mg; Levomepromazin 150 mg; Tavor 10 mg	1
Gesamt	21

Tab. A 2

A 3: Geschlechtsspezifische Unterschiede der Intelligenzleistung, getestet mit HAWIE-R (Untertests Gemeinsamkeitenfinden, Allgemeines Wissen, Mosaiktest, Bilderergänzen)

Gruppe	Geschlecht	Test	N	MW	SD	t	df	p
Schizophren	Weiblich	AW	7	13,29	6,601	-1,187	19	0,250
	Männlich		14	16,21	4,627			
	Weiblich	GF	7	24,14	4,525	-0,027	19	0,978
	Männlich		14	24,21	6,053			
	Weiblich	BE	7	13,57	4,077	-0,209	19	0,837
	Männlich		14	13,86	2,248			
	Weiblich	MT	7	31,71	13,301	-0,122	19	0,904
	Männlich		14	32,36	10,426			
Gesund	Weiblich	AW	8	18,13	3,227	-0,210	19	0,836
	Männlich		13	18,38	2,434			
	Weiblich	GF	8	26,75	3,059	-2,299	19	0,033*
	Männlich		13	29,08	1,605			
	Weiblich	BE	8	15,38	1,685	0,305	19	0,764
	Männlich		13	15,15	1,573			
	Weiblich	MT	8	36,38	8,176	-0,812	19	0,427
	Männlich		13	38,92	6,184			

Tab. A 3: * = $p < 0,05$; AW = Allgemeines Wissen; GF = Gemeinsamkeitenfinden; BE = Bilderergänzen; T = Mosaiktest; N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; bei den Testwerten handelt es sich um Rohwerte in Sekunden

A 4 : Geschlechtsspezifische Unterschiede der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, getestet mit TMT, Teil A und B

Gruppe	Geschlecht	Test	N	MW	SD
Schizophren	Weiblich	TMT, Teil A	6	29,33	11,55
	Männlich		13	32,70	8,84
	Weiblich	TMT, Teil B	6	56,50	34,65
	Männlich		13	58,63	24,06
Gesund	Weiblich	TMT, Teil A	8	20,25	5,09
	Männlich		13	22,15	5,16
	Weiblich	TMT, Teil B	8	34,88	9,30
	Männlich		13	40,77	14,57

Tab. A 4.1: TMT = Trail Making Test; N = Anzahl der Probanden; MW= Mittelwert; SD = Standard – abweichung; bei den Testwerten handelt es sich um Rohwerte in Sekunden

Gruppe	Test	t	df	p
Schizophren	TMT, Teil A	-0,702	17	0,492
	TMT, Teil B	-0,156	17	0,878
Gesund	TMT, Teil A	-0,825	19	0,420
	TMT, Teil B	-1,019	19	0,321

Tab. A 4.2: TMT= Trail Making Test; df = Freiheitsgrade; p = Signifikanz; t = t- Test- Wert

Der Gruppenvergleich zwischen Frauen und Männern bezüglich ihrer Testleistung im TMT, Teil A und B ergab weder in der schizophrenen noch in der gesunden Gruppe signifikante Unterschiede.

A 5 : Korrelation von Hippocampusvolumen und Testleistung des WMS- R mit seinen Untertests ZSV,ZSR, BSV und BSR

			ZSV	ZSR	BSV	BSR
Schizophren	HCR	k	-0,228	-0,046	-0,333	-0,013
		p	0,321	0,842	0,164	0,957
	HCL	k	-0,054	-0,021	-0,200	-0,074
		p	0,816	0,928	0,413	0,765
Gesund	HCR	k	-0,225	-0,178	-0,140	-0,088
		p	0,328	0,440	0,546	0,704
	HCL	k	-0,034	-0,063	-0,107	-0,040
		p	0,885	0,787	0,644	0,842

Tab. A 5: HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; k = Korrelation nach Pearson; p = Signifikanz; ZSV=Zahlenspanne vorwärts; ZSR = Zahlenspanne rückwärts; BSV = Blockspanne vorwärts; BSR = Blockspanne rückwärts

A 6 : Korrelation von Hippocampusvolumen und Testleistung des TMT, Teil A und B

			TMT, Teil A	TMT, Teil B
Schizophren	HCR	k	-0,155	-0,095
		p	0,527	0,698
	HCL	k	-0,121	-0,297
		p	0,623	0,218
Gesund	HCR	k	0,201	0,401
		p	0,383	0,071
	HCL	k	-0,104	0,122
		p	0,654	0,600

Tab. A 6: TMT = Trail Making Test; HCR = Hippocampusvolumen rechts; HCL = Hippocampusvolumen links; k = Korrelation nach Pearson; p = Signifikanz

A 7: Anamnese- und Informationbögen

Informationsblatt für PatientInnen und Kontrollprobanden

Wir haben Sie gefragt, ob Sie zur Teilnahme an einem wissenschaftlichen Forschungsprojekt bereit sind. Das Projekt wird durchgeführt in einer Kooperation der *Arbeitsgruppe für Klinische Psychologie und Psychotherapie der Philipps- Universität Marburg* (Leitung Prof. W. Rief) und der *Christoph- Dornier- Stiftung für Klinische Psychologie*.

Mit diesem Informationsblatt beschreiben wir den Inhalt und Sinn des Forschungsprojektes. Außerdem erklären wir Ihnen, wie die Untersuchungen im Einzelnen ablaufen werden.

Wir möchten Sie ausdrücklich darauf hinweisen, dass Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen, und ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen, Ihre Einwilligung in die Durchführung der Untersuchung widerrufen können.

Alle Untersuchungsergebnisse, Befunde oder sonstige im Verlauf der Untersuchungen erworbenen Erkenntnisse unterstehen der ärztlichen Schweigepflicht und Vertraulichkeit. Alle personenbezogenen Daten werden gemäß den geltenden rechtlichen Bestimmungen (§ 203 StGB) vor unbefugter Offenbarung strikt geschützt.

Kurzbeschreibung des Projektes

Wir möchten gerne erfahren, ob sich verschiedene Menschen Informationen unterschiedlich gut einprägen können und wie das Gehirn mit solchen Informationen arbeitet. Wir wissen bereits, dass Menschen, die wegen akuter psychischer Probleme behandelt werden, manchmal Probleme haben, Informationen aufzunehmen und zu behalten. Wir möchten gerne herausfinden, inwieweit sich die Arbeitsweise des Gehirns von Menschen mit einer akuten psychischen Erkrankung von der Arbeitsweise des Gehirns von gesunden Menschen unterscheidet. Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen sollen uns helfen, bessere Therapiemöglichkeiten zu entwickeln, indem wir mehr über die Mechanismen psychischer Erkrankungen erfahren.

Die Untersuchungen für unser Projekt werden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Der zweite Untersuchungszeitpunkt soll dann stattfinden, wenn es dem Klienten wesentlich besser geht. Oft geht mit einer Besserung des Befindens auch eine Besserung der gedanklichen Leistungen einher.

Im Folgenden wird Ihnen der Ablauf der ersten Untersuchung dargelegt. Sie sind nicht dazu verpflichtet, auch an der zweiten Untersuchung teilzunehmen. Falls Sie jedoch Interesse haben, werden wir zu gegebener Zeit nochmals Kontakt mit Ihnen aufnehmen und Ihnen auch den Inhalt der zweiten Untersuchung ausführlich schildern. Wir können aber jetzt schon sagen, dass die zweite Untersuchung deutlich weniger Zeit in Anspruch nehmen wird als die erste.

Für die Teilnahme an der im Folgenden geschilderten Untersuchung (incl. Kernspin-Aufnahme) erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von **60 Euro**.

Ablauf der ersten Untersuchung

Die erste Untersuchung besteht aus zwei Teilen: einer neuropsychologischen und einer Kernspin- Untersuchung.

1.) Neuropsychologische Untersuchung

In der neuropsychologischen Untersuchung werden mit Testverfahren verschiedene Funktionen des Gehirns wie z. B. Gedächtnis- oder Aufmerksamkeitsfunktionen erfasst. Viele der Tests sind spielerisch getarnt und die Untersuchung beinhaltet keine Belastung, die über das normale Maß einer psychologischen Untersuchung hinausgeht. Ihre Aufgabe besteht lediglich darin, die Aufgaben so gut wie möglich zu bewältigen. Im Sinne der Studie können Sie nichts „falsch machen“ oder „schlecht abschneiden“, denn es geht ja darum, repräsentative Daten zu gewinnen. Die neuropsychologische Untersuchung wird etwa drei bis vier Stunden in Anspruch nehmen und kann auf mehrere Termine verteilt werden.

2.) Kernspin- Untersuchung (Magnetresonanztomographie)

Die magnetresonanztomographische Untersuchung dient dazu, Aufschlüsse über die Struktur und Beschaffenheit des Gehirns zu bekommen. Solche Untersuchungen werden im Bereich der Neurologie und Psychiatrie routinemäßig bei sehr vielen Patienten eingesetzt, um etwaige Hirnerkrankungen auszuschließen. Die Untersuchung dauert ca.15 Minuten. Sie haben jederzeit die Möglichkeit, über Mikrofon mit dem Untersuchungspersonal zu sprechen oder einen Signalknopf zu drücken. Es ist sehr wichtig, dass Sie während der Untersuchung ruhig liegen und vor allem den Kopf nicht bewegen.

Nebenwirkungen und Risiken der Untersuchung:

Für neuropsychologische Untersuchungen sind bei fachgerechter Durchführung keine Risiken bekannt. Die Untersuchung im Magnetresonanztomograph ist ungefährlich. Es wird nicht mit Strahlen gearbeitet. Sondern mit einem starken Magnetfeld. Aufgrund des starken Magnetfeldes darf diese Untersuchung jedoch nicht bei Personen durchgeführt werden, bei denen sich Metallteile (z.B. Herzschrittmacher, Metallplatten, Klammern) im Körper befinden.

Einverständniserklärung

Name: _____ geb.: _____

Wohnhaft: _____

Ich habe das beiliegende Informationsblatt durchgelesen. Ich fühle mich ausführlich aufgeklärt und hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen sowie über den Sinn der Untersuchung zu sprechen. Meine Fragen sind mir zufriedenstellend beantwortet worden. Ich habe genügend Informationen zu den bei mir geplanten Untersuchungen erhalten.

Ich bin mir darüber im Klaren, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Zustimmung zu der Durchführung der Untersuchung widerrufen kann und dass mir daraus keinerlei Nachteile entstehen.

Datum: _____

(Unterschrift)

Anamnesebogen

Pbn.- Nr.: _____

Name: _____

Vorname: _____

Adresse (Strasse, PLZ, Wohnort): _____

Tel. nr.: _____

Geb. datum: _____

Alter: _____

Größe: _____

Geschlecht: _____

Familienstand: _____

1= ledig; 2= verheiratet; 3= geschieden; 4= verwitwet; 5= getrennt lebend

Art der Schulausbildung: _____

1=kein Schulabschluss; 2= Hauptschule; 3= Realschule; 4= Abitur

Berufsausbildung: _____

1= keine abgeschlossene Berufsausbildung; 2= abgeschlossene Lehre; 3= weitere höhere Berufsqualifikation (z. B. Meister); 4= abgeschlossenes Hochschulstudium

Dauer der Ausbildung in Jahren (Schule + Berufsausbildung od. Studium): _____

Aktuelle Berufssituation: _____ seit: _____

Ausbildung des Vaters: _____

Ausbildung der Mutter: _____

Gegenwärtige **somatische** Erkrankungen: (z.B. Diabetes, Asthma, Tumorerkrankungen, Aids):

Vorerkrankungen (somatisch): _____

Gegenwärtige **neurologische** Erkrankungen (z. B. SHT, längere Bewusstlosigkeit, Epilepsie,

MS): _____

Falls eine der oben genannten vorliegt, **Ausschluss!**

Familienanamnese (neurologische/Psychiatrische Erkrankungen): _____

Alkoholkonsum: (Zeit vor Klinikeinweisung; durchschnittl. Konsum/Woche): _____

Zeit des stärksten Alkoholkonsums (Menge/Tag, Zeitraum): _____

Jemals Alkoholabhängigkeit? (Toleranz, Entzugssymptome, Beeinträchtigung der
Leistungsfähigkeit): _____

Ausschluss bei Alkoholabhängigkeit in Vorgeschichte, nicht bei Missbrauch!

Drogenkonsum (aktuell und vorangegangen): _____

Ausschluss bei Entzug/Drogenbehandlung!

Sehprobleme/ Brille/ Farbsehen? _____

Aktuelles Befinden (z. B. Kopfschmerzen)? _____

Schlafprobleme (z. B. letzte Nacht)? _____

Metallteile im Körper (z.B. Schrauben, Herzschrittmacher, Venenklappen)?

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren

Herr PD Dr. Huber

Frau Dr. Exner

Danksagung

Diese Arbeit entstand mit der Hilfe und Unterstützung einiger Menschen, denen ich an dieser Stelle besonders Danken möchte.

Zu aller erst möchte ich den Patienten danken, die sich bereiterklärten, an dieser Studie teilzunehmen sowie den Ärzten der Psychiatrischen Klinik der Universität Marburg.

Ich danke Dr. Martin Huber für die Betreuung während meiner Promotion. Durch seine Hilfe habe ich klinische Erfahrungen auf dem Gebiet der Schizophrenie gesammelt und durfte Patienten kennenlernen, was meinen weiteren (beruflichen) Weg geprägt und beeinflusst hat.

Besonders möchte ich Frau Dr. Cornelia Exner danken, die mir als Betreuerin dieser Arbeit in allen praktischen und inhaltlichen Fragen stets mit großem Engagement zur Seite stand. Sie hat mich mit der Bearbeitung der MRT- Datensätze vertraut gemacht und mich bei deren statistischer Auswertung mit viel Geduld unterstützt.

Frau Prof. Dr. Eva Irle hat mich an der Universität Göttingen in die Feinheiten der Parzellierung des Hippocampus eingewiesen, wofür ich ihr herzlich Danken möchte.

Natürlich haben mich auch meine Freunde bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt. Ihnen danke ich für Motivation und Kritik sowie unschätzbare Hilfe bei der Lösung von Computerproblemen und Layoutfragen.

Ich danke meiner Schwester Friederike Nehr Korn und ihren Mitbewohnern dafür, dass sie mich während meiner letzten Arbeitsphasen an dieser Dissertation in Marburg beherbergt haben.

Mein unendlicher Dank gilt meinen Eltern, Doris und Claus Nehr Korn, die mich während meines gesamten Studiums und bei der Erstellung dieser Arbeit so goßartig unterstützt haben. Ohne sie wäre dies alles nicht möglich gewesen.

Erklärung

Ich, Barbara Nehr Korn, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Hirnmorphometrische Veränderungen bei der Schizophrenie und ihre Assoziation mit kognitiven Leistungsdefiziten“ in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie dem Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie der Philipps- Universität Marburg unter der Leitung von PD Dr. M. Huber und Dr. C. Exner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile dieser Arbeit sind in der Zeitschrift *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* zur Veröffentlichung eingereicht.

Marburg, den _____
(Unterschrift)

