

**Das fronto-temporale Netzwerk bei der paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie.  
Ein multimodaler methodischer Ansatz mittels Magnetresonanztomographie.**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

**doctor rerum naturalium**

**(Dr. rer. nat.)**

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Dipl.-Neurowiss., Dipl.-Psych. Kathrin Zierhut

geb. am 05.11.1979 in Dettelbach

Gutachter: PD Dr. med. Kolja Schiltz

Professor Dr. rer. nat. John-Dylan Haynes

eingereicht am: 25.06.2012

verteidigt am: 27.11.2012

<b>I Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Schizophrenie.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Allgemeine Epidemiologie.....	2
1.1.2 Diagnose nach ICD-10 .....	2
1.1.3 Symptomatik .....	3
1.1.4 Verlauf und Prognose.....	4
1.1.5 Therapiemöglichkeiten.....	5
1.1.6 Neurobiologische Korrelate .....	7
1.1.6.1 Dopamin- und Glutamathypothese der Schizophrenie.....	7
1.1.6.2 Volumenveränderungen .....	9
1.1.6.3 Kognitive Defizite .....	11
<b>1.2 Gedächtnis.....</b>	<b>13</b>
1.2.1 Langzeitgedächtnis.....	13
1.2.1.1 Explizites (deklaratives) Gedächtnis.....	13
1.2.1.2 Implizites (nicht-deklaratives) Gedächtnis.....	14
1.2.1.3 Levels of Processing (LOP) .....	14
1.2.2 Arbeitsgedächtnis („working memory“) .....	15
1.2.2.1 n-back.....	16
<b>II Fragestellung und Hypothesen .....</b>	<b>18</b>
<b>III Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Stichproben.....</b>	<b>21</b>
3.1.1 Studie 1.....	21
3.1.2 Studie 2.....	23
3.1.3 Studie 3.....	24
<b>3.2 Testbatterie .....</b>	<b>25</b>
3.2.1 Wortschatztest (WST).....	26
3.2.2 Edinburgh Handedness Inventory (EHI).....	26
3.2.3 Positive and negative syndrome scale for schizophrenia (PANSS).....	26
<b>3.3 Verhaltensparadigmen.....</b>	<b>27</b>
3.3.1 Vorbefunde: 2-back Arbeitsgedächtnisparadigma .....	27
3.3.2 Vorbefunde: Levels-of-processing (LOP) Langzeitgedächtnisparadigma.....	28
<b>3.4 MRT-Datenverarbeitung.....</b>	<b>30</b>
3.4.1 Voxel-basierte Morphometrie (Studie 1) .....	30
3.4.1.1 Bildakquisition .....	31

3.4.1.2 Hirnextraktion .....	31
3.4.1.3 Biaskorrektur .....	31
3.4.1.4 Prozessierungsschritte der voxel-basierten Morphometrie .....	32
3.4.2 Volumen- und Formanalyse des Hippokampus (Studie 2) .....	34
3.4.2.1 Bildakquisition .....	34
3.4.2.2 Erhebung des Hippokampusvolumens .....	34
3.4.2.3 Vorbefunde: Erhebung der Hippokampusform .....	38
3.4.3 fMRT-Studie (Studie 3) .....	39
3.4.3.1 Bildakquisition .....	39
3.4.3.2 Vorverarbeitung der fMRT-Daten .....	39
<b>3.5 Statistische Datenanalyse.....</b>	<b>41</b>
3.5.1 Voxel-basierte Morphometrie (Studie 1) .....	41
3.5.1.1 Gruppenanalyse der Volumina der grauen Substanz und CSF .....	41
3.5.1.1.1 Korrelationsanalyse – relative Volumina .....	42
3.5.1.2 Vorbefunde: Gruppenanalyse der Verhaltensdaten (2-back) .....	42
3.5.1.3 Gruppenanalyse der VBM-Daten .....	42
3.5.1.3.1 CSF .....	43
3.5.1.3.2 graue Substanz .....	44
3.5.1.3.3 Korrelations- und Regressionsanalyse – graue Substanz .....	45
3.5.2 Volumen- und Formanalyse des Hippokampus (Studie 2) .....	45
3.5.2.1 Gruppenanalyse der Hippokampus Volumen-Daten .....	46
3.5.2.2 Vorbefunde: Gruppenanalyse der Hippokampus Form-Daten .....	46
3.5.2.3 Korrelationsanalyse .....	48
3.5.3 fMRT-Studie (Studie 3) .....	48
3.5.3.1 Vorbefunde: Gruppenanalyse der Verhaltensdaten (LOP) .....	48
3.5.3.2 Vorbefunde: Gruppenanalyse der fMRT-Daten .....	49
3.5.3.3 Zeitverlauf des fMRT-BOLD-Signals im linken Hippokampus .....	49
3.5.3.4 Korrelationsanalyse .....	50
<b>IV Ergebnisse .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1 Studie 1 .....</b>	<b>51</b>
4.1.1 absolute und relative Volumina der grauen Substanz und CSF .....	51
4.1.1.1 Korrelationsanalyse – relative Volumina .....	52
4.1.2 Vorbefunde: Verhaltensdaten 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe .....	53
4.1.3 VBM-Daten .....	56

4.1.3.1 Graue Substanz.....	56
4.1.3.1.1 Vorbefunde: Korrelationsanalyse – graue Substanz .....	61
4.1.3.1.2 Regressionsanalyse – graue Substanz .....	62
4.1.3.2 CSF.....	67
<b>4.2 Studie 2.....</b>	<b>74</b>
4.2.1 Volumendaten .....	74
4.2.2 Vorbefunde: Formanalyse .....	75
4.2.3 Korrelations- und Regressionsanalyse .....	77
<b>4.3 Studie 3.....</b>	<b>79</b>
4.3.1 Vorbefunde: Verhaltensdaten.....	79
4.3.2 Vorbefunde: Gruppenvergleich der fMRT Daten .....	82
4.3.2.1 Zeitverlauf des fMRT-BOLD-Signals des linken Hippokampus.....	84
4.3.3 Korrelationsanalyse.....	86
<b>V Diskussion.....</b>	<b>87</b>
<b>5.1 Studie 1.....</b>	<b>87</b>
5.1.1 Absolute und relative Volumina der grauen Substanz und der CSF.....	87
5.1.2 Vorbefunde: Verhaltensdaten 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe .....	91
5.1.3 VBM-Daten.....	92
5.1.3.1 CSF.....	92
5.1.3.2 Graue Substanz.....	93
5.1.3.2.1 Korrelations- und Regressionsanalyse .....	94
<b>5.2 Studie 2.....</b>	<b>100</b>
5.2.1 Volumendaten .....	100
5.2.2 Vorbefunde: Formanalyse .....	101
5.2.3 Korrelations- und Regressionsanalyse .....	103
<b>5.3 Studie 3.....</b>	<b>107</b>
5.3.1 Vorbefunde: Verhaltensdaten.....	107
5.3.2 Vorbefunde: Gruppenanalyse fMRT-Daten.....	109
5.3.3 Hyperaktivität des linken Hippokampus bei Patienten mit Schizophrenie.....	112
5.3.4 Korrelationsanalyse.....	113
<b>5.4 Limitationen.....</b>	<b>115</b>
<b>5.5 Ausblick.....</b>	<b>118</b>
5.5.1 Studie 1.....	118
5.5.2 Studie 2.....	118



5.5.3 Studie 3.....	119
<b>5.6 Zusammenfassendes Modell.....</b>	<b>120</b>
<b>VI Literaturverzeichnis .....</b>	<b>124</b>
<b>VII Anhang .....</b>	<b>152</b>
<b>7.1 Testbatterie .....</b>	<b>152</b>
7.1.1 WST .....	152
7.1.2 EHI .....	155
7.1.3 PANSS .....	156
<b>7.2 Curriculum Vitae .....</b>	<b>168</b>
<b>7.3 Danksagung.....</b>	<b>172</b>
<b>7.4 Selbständigkeitserklärung .....</b>	<b>173</b>

*Für meine Eltern*

# I Einleitung

## 1.1 Schizophrenie

Vor 101 Jahren wurde der Begriff „Schizophrenie“ zum ersten Mal von Eugen Bleuler verwendet (Bleuler, 1911). Zuvor prägte Emil Kraepelin die Bezeichnung „dementia praecox“, einer eher phänomenologischen Beschreibung des Krankheitsbildes, welches mit früh einsetzenden kognitiven Defiziten („vorzeitige Verblödung“), einem rasch progredienten Verlauf und einer schlechten Prognose einherging (Kraepelin, 1893). Kraepelin unterschied hierbei zwischen klinisch-deskriptiven und psychopathologischen Symptomen (Hoff und Theodoridou, 2008). Auf klinisch-deskriptiver Ebene stehen Grundfunktionen der menschlichen Psyche, wie Wahrnehmung, intellektuelle Operationen, Gefühl und Handeln im Vordergrund. Die psychopathologischen Symptome wiederum beschreiben Sinnestäuschungen und Bewusstseinsveränderungen. Weiterhin differenzierte Kraepelin die „dementia praecox“ anhand dreier Subtypen, die der heutigen Einteilung des Krankheitsbildes sehr ähneln. Diese sind die Hebephrenie, die Katatonie und der paranoid-halluzinatorische Typus.

1911 distanzierte sich Bleuler vom Begriff der „dementia praecox“, da sich zeigte, dass das Spektrum dieser Erkrankung zu unterschiedliche Verlaufsformen und Symptomklassen vereinte, als dass es sich mit einen so einfachen Begriff wie „Verblödung“ beschreiben ließe. Der Begriff „Schizophrenie“ entstammte dem Griechischen „schizein“ (spalten) und „phren“ (Geist), welches von Bleuler mit „Spaltungsirresein“ übersetzt wurde. Er unterschied hierbei Grund- (Assoziationsstörungen, Affektstörungen, Autismus, Ambivalenz) und akzessorische Symptome (Wahn, Halluzinationen), wobei Letztere nicht zwingend zum klinischen Bild gehören mussten.

90 Jahre später führte Kurt Schneider die Unterscheidung von Symptomen 1. und 2. Ranges ein, die der symptomatischen Differenzierung Bleulers sehr ähnelten (Schneider, 1992). Zu den Erstrangsymptomen zählten Gedankenlautwerden, akustische Halluzinationen, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankenentzug, Gedankenlautwerden und Wahnwahrnehmungen. Zweitrangsymptome wurden durch Wahneinfälle, Ratlosigkeit, depressive oder frohe Verstimmung sowie Gefühlsverarmung definiert.

### **1.1.1 Allgemeine Epidemiologie**

Die Wahrscheinlichkeit in seinem Leben an einer Schizophrenie zu erkranken liegt weltweit bei 0,5 bis 1 %. Der Anteil an Neuerkrankungen in der Gesamtbevölkerung beträgt 0,05 % (Saha et al., 2005). Die Auftretenswahrscheinlichkeit ist bei beiden Geschlechtern gleich, jedoch erkranken männliche Patienten durchschnittlich 5 Jahre früher (Häfner, 1995, 2000). Das Prädilektionsalter liegt bei Männern bei 24,5 Jahren. Hierbei bricht die Erkrankung in 90 % der Fälle vor dem 30. Lebensjahr aus. Frauen dagegen erkranken im Mittel mit 26 Jahren, jedoch nur 66 % aller Frauen erkranken vor dem 30. Lebensjahr (Möller et al., 2005). Eine genetische Ursache für die Erkrankung wurde in den letzten Jahren häufig diskutiert. So steigt das Erkrankungsrisiko mit dem Grad der Verwandtschaft mit einem an Schizophrenie erkrankten Menschen deutlich an. Kinder schizophrener Eltern weisen ein Lebenszeitrisko von ~ 40 % auf, während Kinder mit nur einem erkrankten Elternteil ein Lebenszeitrisko von „nur“ der Hälfte haben (McGue und Gottesman, 1991).

10 % aller an Schizophrenie Erkrankten begehen Suizid, davon ereignen sich 50 % der Fälle während einer akuten Psychose und 50 % als Folge eines schizophrenen Residuums und der damit vom Patienten erlebten Ausweg- und Hoffnungslosigkeit auf Besserung.

### **1.1.2 Diagnose nach ICD-10**

Die Diagnose einer Schizophrenie erfolgt anhand exakt definierter diagnostischer Kriterien, welche europaweit in operationalisierten Katalogen der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10), Revision 2011 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>) festgelegt sind. Tabelle 1 zeigt die Symptomkategorien für das Krankheitsbild der Schizophrenie.

**Tabelle 1:**

Symptomkategorien der Schizophrenie nach ICD-10.

Symptomkategorien	
1	Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
2	Kontroll- oder Beeinflussungswahn
3	Kommentierende oder dialogisierende Stimmen
4	Anhaltend, kulturell unangemessener, bizarrer Wahn
5	Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, Wahngedanken
6	Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden, Neologismen, Einschiebungen
7	Katatone Symptome: Erregung, Haltungstereotypien/wächserne Biagsamkeit, Negativismus, Mutismus, Stupor
8	Negative Symptome: Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte

Nach ICD-10 muss für die Diagnose „Schizophrenie“ mindestens ein eindeutiges Symptom der Kategorien 1-4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5-8 vorliegen. Die Symptome müssen länger als einen Monat vorherrschen. Bei kürzerer Symptombdauer ist eine akute schizophreieformne psychotische Störung zu diagnostizieren.

Ausschlusskriterien für die Diagnose einer Schizophrenie sind:

- ausgeprägte depressive oder manische Symptome
- Gehirnerkrankungen
- Intoxikation
- Drogeneinfluss
- Entzugsdelir

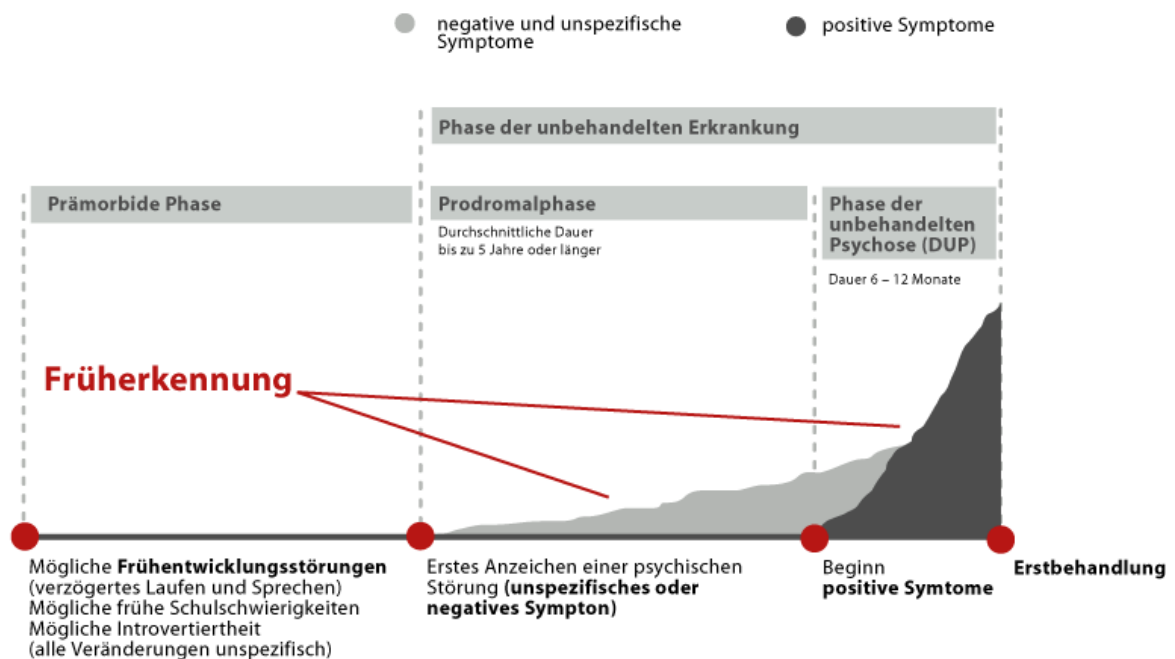
### 1.1.3 Symptomatik

Das heterogene Erscheinungsbild einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis wird symptomatisch eingeteilt in eine Positiv- und eine Negativsymptomatik. Meist geht dieser Art der Kernsymptomatik eine Phase unspezifischer Symptome voraus, der so genannten Prodromalphase.

Unter dem Begriff „Positivsymptomatik“ subsumieren sich solche Symptome, die zusätzlich zum Normalzustand auftreten. Diese sind Störungen der Wahrnehmung

(Halluzinationen, Wahnphänomene), formale Denkstörungen und bizarres oder desorganisiertes Verhalten. Negativsymptome dagegen beschreiben Beeinträchtigungen eines hypothetischen Normalzustandes und beinhalten Affektverflachung, Apathie, Anhedonie/Asozialität, Aufmerksamkeitsstörungen und Alogie (Häfner, 2000).

Die folgende Abbildung 1 verdeutlicht den zeitlichen Verlauf der unterschiedlichen Kernsymptome.



**Abbildung 1:**

Modell der Psychoseentwicklung nach Häfner et al. (2002), von den ersten unspezifischen Symptomen (Prodromalphase), dem Auftreten erster Positivsymptome (psychotische Vorphase) bis hin zum Ausbruch der ersten manifesten Psychose.

### 1.1.4 Verlauf und Prognose

Analog zur Heterogenität in der Symptomatik zeigt die Schizophrenie einen individuell sehr unterschiedlichen Verlauf. Im Allgemeinen lässt sich der Krankheitsverlauf in drei Phasen einteilen, die sich auf Symptomebene und im zeitlichen Verlauf voneinander abgrenzen lassen. Die Prodromalphase beginnt ein bis fünf Jahre vor Beginn erster psychotischer Symptome und ist durch eine Vielzahl unspezifischer Symptome gekennzeichnet. Dieser folgt die akute Krankheitsphase, welche vorrangig durch eine Positivsymptomatik gekennzeichnet

ist. Die abschließende Residualphase ähnelt symptomatisch der Prodromalphase und ist vorwiegend durch eine ausgeprägte Negativsymptomatik gekennzeichnet (Braus, 2005).

Bezüglich der Prognose einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis zeigt sich anhand der so genannten Drittelregel folgendes Bild (Marneros et al., 1991):

**Tabelle 2:**

Prozentuale Verteilung der prognostischen Verläufe schizophrener Erkrankungen (Marneros et al., 1991).

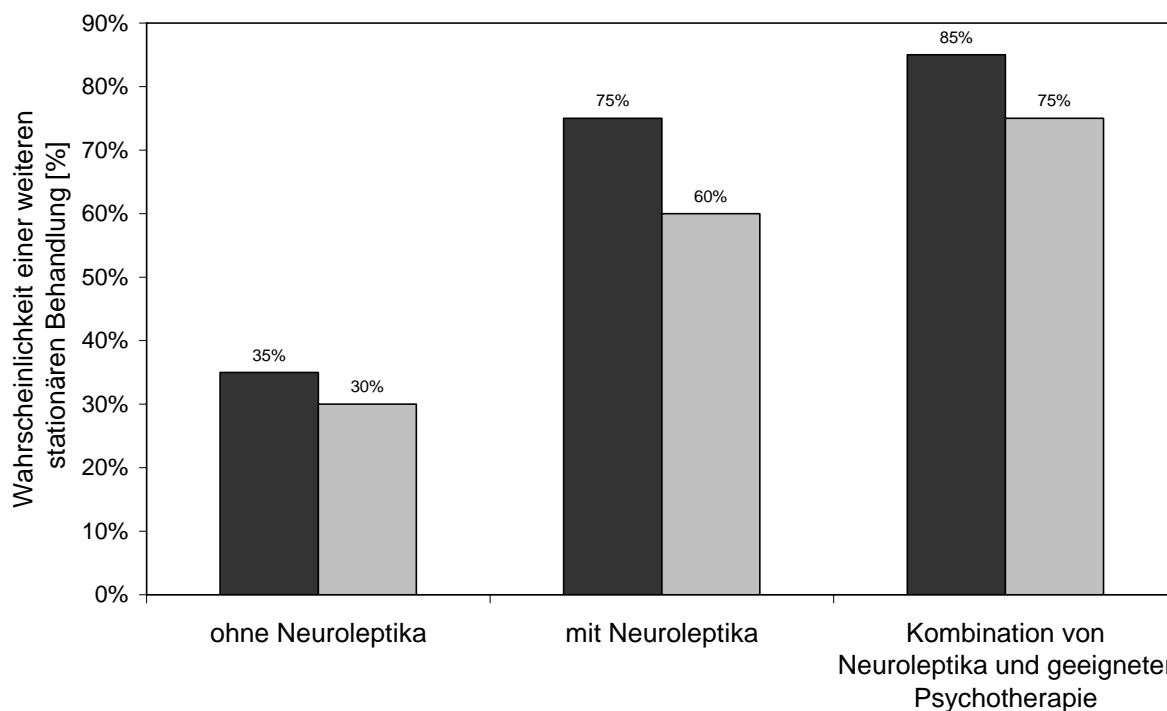
Anzahl akuter Krankheitsphasen	Anteil der Patienten [%]
1 Episode	8,8
> 2 Episoden	31,8
> 4 Episoden	23,6

Soziale Faktoren, wie ein stabiles soziales Funktionsniveau und soziale Unterstützung, spielen bei der Vorhersage des Verlaufes schizophrener Erkrankungen eine übergeordnete Rolle. So besteht vor allem dann eine bessere Prognose, wenn krankheitsauslösende Ereignisse ermittelt werden können und wenig Residual- und Negativsymptome vorhanden sind.

### 1.1.5 Therapiemöglichkeiten

Zentrales Ziel der Therapie schizophrener Erkrankungen ist den Patienten ein selbstbestimmtes, unabhängiges Leben mit der Wiedererlangung beruflicher und sozialer Leistungsfähigkeit zu ermöglichen (Gaebel et al., 2010). Basis der Therapie stellt hierbei die Pharmakotherapie dar. Daneben werden aber auch psycho- und soziotherapeutische Verfahren eingesetzt.

Unten stehende Abbildung (Abbildung 2) betont die Wichtigkeit der Pharmakotherapie mit Neuroleptika für die Rezidivprophylaxe. Eine Kombination von Neuroleptika und geeigneter Psychotherapie stellt sich als am wirksamsten dar und wird entsprechend in den Leitlinien S3 der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN) ausdrücklich empfohlen (Gaebel und Falkai, 2006).



**Abbildung 2:**

Wahrscheinlichkeit einer erneuten stationären Behandlung [%] ein (dunkelgrau) bzw. zwei Jahre (hellgrau) nach dem letzten stationären Aufenthalt in Abhängigkeit von der Art der Behandlung (Klingberg et al., 2003).

Bei der Pharmakotherapie unterscheidet man zwischen klassischen und atypischen Neuroleptika. Während die Wirkung der klassischen Neuroleptika auf der Blockade von Dopaminrezeptoren vom Typ  $D_2$  im mesolimbischen und mesokortikalen Dopaminsystem beruht, basiert die Wirkung der atypischen Neuroleptika auf der Blockade unterschiedlicher Dopamin-Rezeptor-Typen ( $D_1$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ) sowie von Rezeptoren anderer relevanter Neurotransmitter, wie Serotonin (für eine detaillierte Übersicht siehe auch Gründer et al., 2009). Der Vorteil der atypischen Neuroleptika besteht darin, dass sie nebenwirkungsärmer sind. So treten Nebenwirkungen, wie extrapyramidalmotorische Störungen weitaus seltener auf als bei klassischen Neuroleptika.

Der psychotherapeutische Ansatz verfolgt unterschiedliche Behandlungsaufgaben in den verschiedenen Krankheitsphasen. Diese bestehen unter anderem in der Psychoedukation, der Förderung der Compliance, der Arbeit am individuellen Krankheitskonzept sowie dem Aufbau relevanter sozialer Kompetenzen. Dabei kommen klassische Interventionen aus der kognitiven Verhaltenstherapie zum Einsatz (Verhaltensbeobachtung, Realitätsüberprüfung, kognitive Umstrukturierung).



Zentrale Prinzipien der Beziehungsgestaltung sind hierbei:

- Respekt vor der Autonomie des Patienten
- Transparenz in Bezug auf Entscheidungen
- Rückzugsmöglichkeit des Patienten
- Selbstwertschonung
- Einbeziehung der Angehörigen

### **1.1.6 Neurobiologische Korrelate**

Um die Ursachen der Schizophrenie zu ermitteln, wurden in den letzten Jahrzehnten unterschiedliche Forschungsansätze verfolgt. Diese reichen von genetischen Untersuchungen über morphologische Studien bis hin zu funktionellen Verhaltensuntersuchungen. Hierbei kommen unterschiedliche methodische Ansätze zur Anwendung, wie die Analyse von DNA- (Desoxyribonukleinsäure) Sequenzen, immunologische Analysen von Blutserum, immunhistochemische post-mortem Untersuchungen oder auch hochauflösende strukturelle und funktionelle Aufnahmen mittels Magnetresonanztomographie (MRT).

Aufgrund der bereits erwähnten Heterogenität der Erkrankung sind neurobiologische Korrelate bisher jedoch nur im Ansatz zu erkennen. Im Folgenden werden ausgewählte, für diese Arbeit relevante neurobiologische Korrelate, näher erläutert.

#### **1.1.6.1 Dopamin- und Glutamathypothese der Schizophrenie**

Die klassische Dopaminhypothese der Schizophrenie wurde 1967 von Carlson (1967) erstmals postuliert. Diese beruht auf der Beobachtung, dass durch die Blockade von Dopaminrezeptoren schizophrenie-spezifische Symptome reduziert werden können (Gründer et al., 2009). Die Hypothese besagt weiterhin, dass bei der Schizophrenie eine Überaktivierung der dopaminergen Transmission am D<sub>2</sub>-Rezeptor in Form einer erhöhten Bindung von Dopamin an diesen Rezeptor vorliegt (Abi-Dargham und Moore, 2003; Abi-Dargham et al., 2000). Diese Überaktivität wird als Ursache für die Entstehung der Positivsymptomatik angesehen. Evidenz für eine solche dopaminerge Dysregulation bei der Schizophrenie basiert unter anderem auf Studien, die zeigen, dass Patienten mit Schizophrenie auf die Gabe von Amphetaminen mit einer exzessiven Dopaminausschüttung im Striatum reagieren, welche zusätzlich mit der Entwicklung psychoseähnlicher Symptome korreliert (Laruelle, 1989).

Diese klassische Version der Dopaminhypothese erklärt jedoch nur die Entstehung der Positivsymptomatik. Negativsymptome und kognitive Defizite, die ebenfalls bei der Schizophrenie auftreten, können durch die Gabe konventioneller Neuroleptika kaum bis gar nicht reduziert werden. Aus diesem Grund wurde die klassische Dopaminhypothese erweitert. FMRT-Studien belegen, dass bei der Schizophrenie neben der striatalen dopaminergen Hyperaktivität eine Hypoaktivität im präfrontalen Kortex vorliegt und dass diese auf einer gestörten Dopamintransmission am D1 Rezeptor im präfrontalen Kortex beruht (Goldman-Rakic et al., 2000; Weinberger et al., 1986). Diese Transmission im präfrontalen Kortex scheint für die Entstehung der Negativsymptomatik, wie auch der kognitiven Defizite bei der Schizophrenie verantwortlich zu sein (Davis et al., 1991; Weinberger, 1987).

Folge der reduzierten präfrontalen Dopaminaktivität ist eine Erhöhung der Dopaminsensitivität für phasisch feuernde subkortikale Neurone, welche zu einem striatalen Dopaminüberschuss führt. Diese übermäßige Verfügbarkeit von Dopamin im Striatum wiederum bewirkt einen Dopaminüberschuss in mesolimbischen Strukturen, welche die charakteristische Symptomatik der Schizophrenie hervorrufen könnte (Davis et al., 1991; Grace, 1991; Schultz, 1998; Weinberger, 1987).

Ein weiteres für die Pathophysiologie der Schizophrenie relevantes Neurotransmittersystem ist das glutamaterge System. Glutamat ist der bedeutendste exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem (ZNS) und zeigt, ähnlich wie das Dopaminsystem, ein spezifisches Verteilungsmuster seiner Rezeptoren. Die unterschiedlichen Glutamatrezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat (NMDA),  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionat (AMPA) und Kainat) sind sowohl an der sensorischen Signalübertragung, als auch an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sowohl eine Über-, als auch eine Unteraktivität des Glutamatsystems neurotoxische Prozesse im ZNS auslösen kann (Olney und Farber, 1995).

Bei der Schizophrenie scheint diesbezüglich eine verminderte Glutamatkonzentration im Liquor vorzuliegen (Kim, 1980). Auch wurde von einer reduzierten Rezeptordichte im Hippokampus schizophrener Patienten berichtet (Kerwin et al., 1990). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Gabe von NMDA-Antagonisten wie Ketamin oder Phencyclidin schizophrenie-ähnliche Symptome bei Gesunden hervorrufen kann (Javitt und Zukin, 1991).

Dopamin- und Glutamatsystem sind funktionell eng miteinander verbunden. So modulieren glutamaterg innervierte Kortexareale die subkortikale Dopaminaktivität und umgekehrt. Bei einer reduzierten glutamatergen Modulation subkortikaler dopaminergener Neurone kann es somit zu einer Übererregbarkeit des mesolimbischen Dopaminsystems

kommen, welches – wie oben bereits erläutert – die charakteristischen Symptome einer Schizophrenie hervorrufen könnte (Carlsson und Carlsson, 1990; Grace, 1991).

### **1.1.6.2 Volumenveränderungen**

Sowohl post-mortem Techniken, als auch strukturelle MR-basierte Methoden, wie die voxel-basierte Morphometrie (VBM) finden häufig bei der Erforschung hirnmorphologischer Veränderungen bei der Schizophrenie ihre Anwendung. Hierbei zeigen sich teils übereinstimmende, teils aber auch widersprüchliche Befunde.

Post-mortem Studien belegen insbesondere morphologische Veränderungen im Bereich des Hippokampus, der Amygdala, des entorhinalen und parahippokampalen Kortex sowie des Cingulums (Bogerts, 1984; 1985; Falkai und Bogerts, 1986; Heckers, 1997). Meta-Analysen von VBM-Studien beschreiben Veränderungen in Form von Volumenminderungen der grauen Substanz in frontalen (orbitofrontal, Cingulum), temporalen (Insula, superior temporaler Kortex) und limbischen Bereichen (Hippokampus, Amygdala) (Honea et al., 2005; Wright et al., 2000). Auch subkortikale Regionen wie der Thalamus, der Nucleus Caudatus und das Cerebellum scheinen betroffen (Honea et al., 2005).

Wright und Kollegen schätzen die globale Volumenminderung an grauer Substanz bei Patienten mit Schizophrenie auf ca. 2 %. Diese Volumenveränderungen scheinen bereits zu Beginn der Erkrankung vorzuliegen (Steen et al., 2006). Eine Progredienz gilt als äußerst wahrscheinlich (DeLisi, 1999). Weiterhin ist neben Volumenreduktionen der grauen Substanz auch eine Erhöhung des Volumens an Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) bei Patienten mit Schizophrenie beschrieben worden. In diesem Zusammenhang gilt insbesondere eine Erweiterung des Ventrikelsystems bei der Schizophrenie als gesicherter Befund (Chua und McKenna, 1995; McCarley et al., 1999; Wright et al., 2000). Chua und Kollegen (2007) berichten von einer Erhöhung des CSF-Volumens bei unmedizierten, ersterkrankten, schizophrenen Patienten von durchschnittlich 19,8 %. Diese Volumenerhöhung betrifft vorwiegend die Seitenventrikel und die Sylvische Furche sowie frontale Sulci. Ähnliche Befunde zeigen sich auch bei chronisch schizophrenen Patienten (Shenton et al., 2001; Vita et al., 2006; Wright et al., 2000). Hulshoff-Pol und Kollegen (2002) differenzieren die Volumenerweiterung bei schizophrenen Patienten wie folgt: Volumenerhöhung der lateralen Ventrikel = 27 %, des 3. Ventrikels = 30 % sowie des peripheren CSF-Volumens = 11 %.

Eine der am häufigsten replizierten Forschungsbefunde, Volumenminderungen einer distinkten Hirnregion bei der Schizophrenie betreffend, ist die des Hippokampus.

---

Volumenreduktionen des Hippokampus wurden sowohl bei ersterkrankten als auch chronisch schizophrenen Patienten berichtet (Bilder et al., 1995; Bogerts et al., 1990b; Sumich et al., 2002; Velakoulis et al., 1999). Auch Verwandte ersten Grades schizophrener Patienten scheinen betroffen (Baare et al., 2001; Lawrie et al., 1999; Narr et al., 2002b; Seidman et al., 1999). Meta-Analysen zeigen bei Patienten mit Schizophrenie eine durchschnittliche hippokampale Volumenreduktion von ca. 5 %. Diese Volumenminderungen scheinen in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsverlaufes eine (vorzugsweise links) oder beide Hemisphären zu betreffen (Bogerts et al., 1993). Regionale Veränderungen innerhalb des Hippokampus wurden insbesondere für den anterioren (Csernansky et al., 1998b; Narr et al., 2001a; 2002b; Szeszko et al., 2003) und den posterioren Teil beschrieben. Narr und Kollegen beschreiben in ersterkrankten, schizophrenen Patienten hippokampale Formveränderung, die spezifisch der Cornu Ammonis (CA) Region 1 und 2 des Hippokampus zugeordnet werden konnten. Eine Konsistenz in den Befunden lässt sich jedoch nur bedingt feststellen. Dies kann sowohl an unterschiedlichen Segmentierungstechniken, aber auch an den ausgewählten Stichproben liegen, da der Hippokampus bereits bei Gesunden eine hohe individuelle Variabilität aufweist.

Viele der hier bereits erwähnten hirnmorphologischen Veränderungen sind mit der Psychopathologie der Schizophrenie assoziiert. So konnte gezeigt werden, dass Veränderungen in temporo- limbischen Kortexarealen mit der Ausprägung der Positivsymptomatik bei der Schizophrenie assoziiert ist (Besson et al., 1987; Bogerts et al., 1993; Degreef et al., 1992; McCarley et al., 1989). Ein vermindertes Volumen des Gyrus temporalis superior (STG) geht beispielsweise mit akustischen Halluzinationen einher (Levitan et al., 1999; Rajarethinam et al., 2000). Gaser und Kollegen (2004) konnten Assoziationen zwischen dem Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik und morphologischen Veränderungen im orbitofrontalen Kortex, der Insula, dem Temporalpol und dem STG bei Patienten mit Schizophrenie zeigen. Negativsymptome gehen mit Volumenreduktionen im anterioren Cingulum, der Insula, dem STG, dem limbischen System als auch inferio-temporalen Kortexarealen einher (Koutsouleris et al., 2008).

Ähnliche Assoziationen sind ebenfalls für das Volumen der CSF belegt. Gur konnte zeigen, dass ein erhöhtes CSF-Volumen im Sinne einer Ventrikelerweiterung positiv mit der Ausprägung der Negativsymptomatik korreliert (Gur et al., 1994). In einer aktuellen Studie von Arango und Kollegen (2012) wurde beschrieben, dass insbesondere frontale und parietale Ventrikelerweiterungen mit dem Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik einhergehen.

Eine geringere Erweiterung der Seitenventrikel scheint im Verlauf mit einer Verbesserung der Negativsymptomatik assoziiert zu sein (Lieberman, 1995).

Kognitive Defizite der Schizophrenie sind mit temporo-limbischen (Gur et al., 2000b; Szeszko et al., 2002) und präfrontalen (Gur et al., 2000a; Szeszko et al., 2000) Volumenminderungen assoziiert. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Ausprägung der kognitiven Defizite vom Grad der hirnmorphologischen Veränderungen insbesondere des präfrontalen Kortex abhängt (Bonilha et al., 2008; Salgado-Pineda et al., 2003).

Allgemein bleibt zu erwähnen, dass die hier aufgeführten Studien nur einen kleinen Überblick über die vielen häufig auch inkonsistenten Befunde morphologischer Veränderungen und möglicher Assoziationen zum Krankheitsbild der Schizophrenie liefern können. Dies hängt größtenteils an unterschiedlichen methodischen Verfahren, der Art der statistischen Auswertung und der Auswahl der Patienten- und deren Vergleichsgruppe.

Aus diesem Grund war es Ziel der hier vorliegenden Arbeit, die oben beschriebenen morphologischen Befunde und deren Zusammenhänge mit der Psychopathologie der Schizophrenie an einer einzelnen homogenen Stichprobe schizophrener Patienten zu untersuchen, um ein konsistentes Modell der Pathophysiologie spezifischer Defizite bei der Schizophrenie zu formulieren.

### **1.1.6.3 Kognitive Defizite**

Die Mehrheit der schizophrenen Patienten zeigen kognitive Defizite in Bereichen der Visomotorik, exekutiver Funktionen (Albus et al., 1996; Bilder et al., 2000; Carter et al., 1998; Hutton et al., 1998), wie auch in der Lern- und Gedächtnisleistung (Albus et al., 2006; Hoff et al., 1999; Saykin et al., 1994). Störungen der Aufmerksamkeit, Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses, Probleme bei der Lösung von Assoziationsaufgaben und Störungen des Langzeitgedächtnisses, insbesondere des episodischen Gedächtnisses, sind ebenfalls zu nennen (Ragland et al., 2004; 2003). All diese kognitiven Prozesse gehen vorwiegend mit neuronaler Aktivität im präfrontalen Kortex einher. So konnte eine verminderte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) während des Lösen von Arbeitsgedächtnisaufgaben vielfach bei Patienten mit Schizophrenie belegt werden (Barch et al., 2003; Menon et al., 2001; Perlstein et al., 2001). Eine Minderaktivierung des DLPFC, des anterioren Cingulums sowie temporalen Kortexareale wurde während des Enkodierens von Wörtern bei schizophrenen Patienten beschrieben. Auch während des Wiedererkennens zeigte sich eine verminderte neuronale Aktivierung präfrontaler und temporalen Bereiche (Hofer et

al., 2003). Jessen, wie auch Weis und Kollegen konnten zeigen, dass sowohl während der Wortenkodierung, als auch der Wiedererkennung der linke Hippokampus bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden weniger aktiv ist (Jessen et al., 2003; Weiss et al., 2004).

Kognitive Defizite sind ebenfalls mit der Positiv- und Negativsymptomatik der Schizophrenie assoziiert. So zeigen Carter, wie auch Szendi und Kollegen (Carter et al., 1998; Szendi et al., 2006) signifikante Korrelationen zwischen der Arbeitsgedächtniskapazität schizophrener Patienten und der Ausprägung der Positiv- wie auch der Negativsymptomatik. Hierbei scheinen Negativsymptome einen modulierenden Einfluss auf die Leistung und Geschwindigkeit beim Lösen von Arbeitsgedächtnisaufgaben zu haben (Lipkovich et al., 2009). Korrelationen zwischen räumlichem Gedächtnis und Exekutivfunktionen mit der Negativsymptomatik wurden ebenfalls belegt (Carter et al., 1996).

Zusammengenommen zeigen die hier aufgeführten Forschungsbefunde ein recht unklares Bild der Genese kognitiver Defizite bei der Schizophrenie. Somit war es ein weiteres Vorhaben dieser Arbeit, sowohl die Arbeits-, als auch die Langzeitgedächtnisperformanz bei Patienten mit Schizophrenie mit schizophrenie-spezifischen Veränderungen auf funktionaler und morphologischer Ebene in einen Zusammenhang zu setzen. Dies hatte insbesondere zum Ziel – auf neuronaler wie auch auf Symptomebene – mögliche Ursachen für die Entstehung distinkter kognitiver Defizite zu ermitteln und zu diskutieren.

## 1.2 Gedächtnis

Das Wort „Gedächtnis“ beschreibt allgemein die Fähigkeit Informationen aufzunehmen (Enkodierung), zu behalten (Abspeicherung) und wieder abzurufen (Abruf). Man geht davon aus, dass diesen unterschiedlichen Gedächtnisprozessen auch unterschiedliche neuronale Korrelate zugrunde liegen (Düzel et al., 2001).

Während früher eine Differenzierung o.g. Gedächtnisprozesse anhand unterschiedlich großer Speicherkapazitäten erfolgte, unterscheidet man heute – basierend auf verschiedenen Verarbeitungskapazitäten – zwischen Arbeits- und Langzeitgedächtnis.

Im Folgenden wird zunächst auf die Funktion des Langzeitgedächtnisses eingegangen sowie das Langzeitgedächtnisparadigma „Levels-of-Processing“ (LOP) gesondert vorgestellt. Anschließend wird das Arbeitsgedächtnis („working memory“) und das damit assoziierte Paradigma des 2-back näher erläutert.

### 1.2.1 Langzeitgedächtnis

Das Langzeitgedächtnis beinhaltet die Prozesse des Einspeicherns und Abrufens relevanter Informationen. Es umfasst sowohl explizite (Wissen Was?), als auch implizite (Wissen Wie?) Gedächtnisinhalte. Explizite Gedächtnisinhalte werden bewusst angeeignet und prozessiert, während das implizite Gedächtnis dem Erlernen reflexartiger Bewegungs- oder Wahrnehmungsfähigkeiten entspricht. Auf neuronaler Ebene unterscheiden sich explizites und implizites Gedächtnis ebenfalls. Während das explizite Gedächtnis vorwiegend auf Prozessen des Temporallappens (mittlerer Temporallappen, parahippokampaler, entorhinaler und perirhinaler Kortex, Hippokampus) beruht, basiert das implizite Gedächtnis auf der neuronalen Integrität sensorischer und motorischer Systeme (Striatum, Rückenmark), aber auch des Cerebellums und der Amygdala (Kandel et al., 2000).

#### 1.2.1.1 Explizites (deklaratives) Gedächtnis

Das explizite oder auch deklarative Gedächtnis umfasst das gesamte Faktenwissen über Personen, Ereignisse und Erlebnisse eines Menschen.

Eine weitere Unterteilung des expliziten Gedächtnisses erfolgt nach Tulving und Schacter (Tulving und Schacter, 1990) in einen semantischen und einen episodischen Teil. Hierbei beinhaltet das semantische Gedächtnis das Wissen über Fakten, Objekte und Wörter

sowie deren Bedeutung und wird anhand von Assoziationen bebildet. Je nachdem wie sinnvoll diese Assoziationen generiert werden, erfolgt ein mehr oder weniger erfolgreicher Abruf entsprechender Gedächtnisinhalte. Das semantische Gedächtnis ist nicht in einem einzelnen Gehirnareal repräsentiert, sondern basiert vielmehr auf der Integration definierter Hirnregionen, aus denen dann die vollständige Information zusammengesetzt wird.

Das episodische Gedächtnis repräsentiert biographische Gedächtnisinhalte. Ein Abruf solcher Gedächtnisinhalte erfolgt, basierend auf dem Zwei-Prozess-Modell von Jacoby (1991), über die Rekollektion (Yonelinas et al., 1998), an welcher insbesondere der Hippokampus und der inferiore präfrontale Kortex beteiligt sind (Düzel et al., 2001).

### **1.2.1.2 Implizites (nicht-deklaratives) Gedächtnis**

Das implizite oder nicht-deklarative Gedächtnis beinhaltet die kognitiven Prozesse des Primings, der Konditionierung, der Habituation und Sensibilisierung. Während die Habituation und Sensibilisierung unter dem Begriff nicht-assoziatives implizites Gedächtnis zusammengefasst werden, beinhaltet das assoziative implizite Gedächtnis insbesondere Vorgänge des klassischen und operanten Konditionierens. Wichtigste neuronale Korrelate sind hierbei die Basalganglien, welche Projektionen aus allen Gebieten des Kortex und der Substantia nigra empfangen und über den Globus Pallidus mit dem ventralen Thalamus und dem prämotorischen Kortex verbunden sind.

### **1.2.1.3 Levels of Processing (LOP)**

Eine Möglichkeit das Langzeitgedächtnis zu untersuchen basiert auf dem Modell der Verarbeitungstiefe („levels of processing“) nach Craik und Lockhart (Craik, 2002; Craik und Lockhart, 1972). Dieses Modell fußt auf der Annahme, dass nur dann eine Überführung von Gedächtnisinhalten in das Langzeitgedächtnis erfolgen kann, wenn die zu speichernde Information gemeinsam mit anderen Gedächtnisinhalten oder zusätzlichen Stimuli verarbeitet wird. Erfolgt lediglich eine stetige Wiederholung der Information ohne eine tiefere Verarbeitung, wird diese nicht in das Langzeitgedächtnis transferiert. Diese „flache“ (englisch „shallow“) Verarbeitung von Stimuli basiert somit lediglich auf perzeptuellen Charakteristika des Stimulus, während die „tiefe“ (englisch „deep“) Verarbeitung semantische Stimulusmerkmale in den Verarbeitungsprozess integriert. Craik und Lockhart gehen in ihrem Modell von einem positiven Zusammenhang zwischen der Verarbeitungstiefe und der Gedächtnisleistung aus. Bereits 1972 konnten sie zeigen, dass Probanden solche Wörter



besser wieder erinnern konnten, die sie zuvor semantisch (hier: Beurteilung, ob das vorgegebene Wort in einen vorgegebenen Satz passt oder nicht.) verarbeitet hatten. Dieser Effekt wurde LOP-Effekt genannt.

### **1.2.2 Arbeitsgedächtnis („working memory“)**

In einem der ältesten Modelle zum damals noch „Kurzzeitgedächtnis“ genannten Arbeitsgedächtnis wurde angenommen, dass dieses im Vergleich zum Langzeitgedächtnis eine nur sehr geringe Speicherkapazität besitzt. Das Kurzzeitgedächtnis wurde auf eine Gedächtnisspanne von sieben plus bzw. minus zwei Elemente und eine Zeitspanne von 30 Sekunden beschränkt (Miller, 1956). Anhand dieser Theorie konnten nur solche Informationen in das Langzeitgedächtnis transferiert werden, die einer ständigen Wiederholung unterzogen wurden.

1974 beschrieben Baddeley und Hitch (Baddeley, 1986) ein so genanntes Multikomponenten Modell des Arbeitsgedächtnisses („multicomponent modell of working memory“), welches besagt, dass eingehende Informationen im Arbeitsgedächtnis nicht nur verfügbar gehalten werden, sondern auch sortiert, manipuliert und umorganisiert werden können, bevor ausgewählte Informationen in das Langzeitgedächtnis überführt werden. Das heißt, die Überführung einer Information in das Langzeitgedächtnis ist nicht mehr abhängig von der Anzahl an Wiederholungen, sondern von der Art der Verarbeitung während des Enkodierungsprozesses.

Nach dem Modell von Baddeley sind zwei so genannte Sklavensysteme für die kurzzeitige Aufrechterhaltung der eingehenden Information verantwortlich, während die so genannte zentrale Exekutive zum einen die Integration dieser Information supervidiert und zum anderen die beiden Sklavensysteme koordiniert. Das eine Sklavensystem, die phonologische Schleife („phonological loop“), speichert phonologische Informationen. Diese können so lange im Gedächtnis behalten werden, wie sie im Geist ständig wiederholt werden. Das zweite Sklavensystem ist der räumlich-visuelle Notizblock („visuo-spatial sketch pad“). Dieses speichert visuelle und räumliche Informationen und wird für die Konstruktion und Manipulation von Bildern und mentalen Landkarten benötigt. Der zentralen Exekutive kommt hierbei die Aufgabe zu die Aufmerksamkeit auf relevante Informationen zu lenken und irrelevante Informationen zu unterdrücken. Nur dadurch ist es möglich unangebrachte Handlungen zu verhindern und mehrere kognitive Aufgaben nebeneinander auszuführen.

Im Jahr 2001 (Baddeley, 2001) erfuhr das Modell zusätzlich eine Erweiterung um einen Ereignisspeicher („episodic buffer“). Dieser beinhaltet solche Informationen, die nicht von den beiden Sklavensystemen abgedeckt werden, wie beispielsweise episodische Informationen.

### **1.2.2.1 n-back**

Eine Möglichkeit die Funktionsweise des Arbeitsgedächtnisses zu untersuchen ist die Durchführung einer so genannten n-back Aufgabe. Die n-back Aufgabe entspricht hierbei einem kontinuierlichen Leistungstest („continuous performance task“), der insbesondere in der funktionellen Bildgebung Verwendung findet, um arbeitsgedächtnisrelevante Hirnaktivität zu untersuchen (Kirchner, 1958). Während einer n-back Aufgabe werden einer Versuchsperson eine Serie von Stimuli gezeigt. Hierbei muss der Proband immer dann reagieren, wenn der gerade präsentierte Stimulus dem Stimulus n Stimuli zuvor entspricht. Der Platzhalter n ist eine zuvor festgelegte Zahl, normaler Weise zwischen 1 und 3. Anhand der Größe von n kann somit die Schwierigkeit der Aufgabe variiert werden (1 = geringe Schwierigkeit, 3 = hohe Schwierigkeit).

Die Durchführung einer solchen n-back Aufgabe benötigt viele arbeitsgedächtnisrelevante Prozesse. Diese sind das ständige Überwachen, die Aktualisierung und die Manipulation der zu erinnernden Informationen. Aus diesem Grund eignet sich die n-back Aufgabe hervorragend eine Großzahl von Kernprozessen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses zu untersuchen. Als Stimulusmaterial können Stimuli aller Sinnesmodalitäten herangezogen werden, um hierbei ebenfalls unterschiedliche Systeme auf Sinnesebene zu untersuchen.

Verschiedene fMRT-Studien konnten zeigen, dass die Bearbeitung einer n-back Aufgabe mit einer erhöhten neuronalen Aktivität in dorsolateralen und ventrolateralen Regionen des präfrontalen Kortex einhergeht und dass diese Aktivität mit der Schwierigkeit der n-back Aufgabe ( $n = 3 > n = 1$ ) positiv korreliert (Braver et al., 1997; Manoach et al., 1997; Ragland et al., 2002). Auf Verhaltensebene konnte gezeigt werden, dass die n-back Aufgabe zwischen Patienten mit einer neuronalen Dysfunktion des präfrontalen Kortex, wie sie vermutlich auch bei der Schizophrenie vorliegt, und gesunden Probanden diskriminieren kann (Perlstein et al., 2001). Dieses Ergebnis impliziert, dass die n-back Aufgabe besonders geeignet ist, die Integrität des präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten zu untersuchen. Aus diesem Grund wurden die Performanzdaten eines 2-back Arbeits-

gedächtnisparadigmas mit Gesichtern als Arbeitsgedächtnisparadigma in diese Arbeit integriert.

## II Fragestellung und Hypothesen

Ziel der Arbeit war es mittels eines multimodalen methodischen Ansatzes charakteristische Gehirnstrukturen – insbesondere das fronto-temporale Netzwerk – bei der Schizophrenie zu untersuchen. Hierbei wurde stufenweise vorgegangen, von einem globaleren Maß der Anteile grauer Substanz und der CSF, einem spezifischeren Vergleich grauer Substanz und CSF in distinkten Kortexarealen, einer manuellen Segmentierung des Hippokampus bis hin zur Untersuchung der funktionalen Integrität derselben Areale anhand eines Arbeits- und eines Langzeitgedächtnisparadigmas.

Aus dieser Gliederung ergaben sich drei unterschiedliche Studien, deren Ergebnisse zum Teil aufeinander aufbauen. Studie 1 basierte auf Berechnungen einer VBM T1-gewichteter struktureller 3D-Sätze. Studie 2 untersuchte Volumen- und Formunterschiede des Hippokampus und deren exakte Lokalisierung in spezifischen Subregionen. In die Studien 1 und 2 wurden der aktuelle psychopathologische Status der Patienten, wie auch Ergebnisse eines Arbeitsgedächtnisparadigmas eingebunden. Hierbei umfasste der psychopathologische Status neben der Symptomatik auch die aktuelle neuroleptische Medikation. Studie 3 untersuchte schließlich mittels fMRT den Zusammenhang zwischen der Langzeitgedächtnisleistung, der Aktivierung des Hippokampus während der Bearbeitung eines entsprechenden Paradigmas und der aktuellen schizophrenie-spezifischen Symptomatik bei Patienten mit paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie.

Aus diesem Grund lautet der Titel der Arbeit:

### **Das fronto-temporale Netzwerk bei der paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie. Ein multimodaler methodischer Ansatz mittels Magnetresonanztomographie.**

In Studie 1 werden folgende Hypothesen untersucht:

- 1.1 Das relative Gesamtvolumen an grauer Substanz ist bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert, während das Volumen der CSF erhöht ist.
  - 1.1.1 Bei Patienten mit Schizophrenie besteht ein negativer Zusammenhang zwischen dem relativen Volumen der grauen Substanz und der CSF.
  - 1.1.2 Das relative Volumen der CSF ist mit der Ausprägung der Negativsymptomatik assoziiert.

- 1.2 Patienten mit Schizophrenie zeigen ein erhöhtes CSF-Volumen in frontalen und mediotemporalen Bereichen.
  - 1.2.1 Diese Volumenerweiterungen der CSF sind mit benachbarten Volumensminderungen der grauen Substanz assoziiert.
  
- 1.3 Bei Patienten mit Schizophrenie lassen sich zwei distinkte Pathomechanismen der Positiv- und Negativsymptomatik auch auf einem statistisch sehr konservativen Niveau unterscheiden, die zusätzlich Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit nehmen.
  - 1.3.1 Es besteht ein kausaler Zusammenhang – im Sinne eines distinkten Pathomechanismus der Positivsymptomatik – zwischen einem bereits zuvor beschriebenen reduzierten Volumen temporaler Kortexareale und der Ausprägung der Positivsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*)
  - 1.3.2 Es besteht ein kausaler Zusammenhang – im Sinne eines distinkten Pathomechanismus der Negativsymptomatik – zwischen einem bereits zuvor beschriebenen reduzierten Volumen präfrontaler Kortexareale und der Ausprägung der Negativsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

In Studie 2 werden folgende Hypothesen untersucht:

- 2.1 Das Volumen des Hippokampus ist bei Patienten mit Schizophrenie bilateral reduziert.
- 2.2 Bereits zuvor beschriebene distinkte Formunterschiede in der CA1-Region des Hippokampus bei Patienten mit Schizophrenie (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*) sind mit der Ausprägung der Positivsymptomatik assoziiert.
- 2.3 Volumen- und Formunterschiede des Hippokampus sind bei Patienten mit Schizophrenie mit deren aktueller neuroleptischen Medikation assoziiert.

In Studie 3 werden folgende Hypothesen untersucht:

- 3.1 Es besteht ein Unterschied im Verlauf des fMRT-BOLD-Signals (blood oxygenation level dependent, BOLD) des Hippokampus während der

semantischen Enkodierung – im Sinne einer Hyperaktivität – zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden.

- 3.1.1 Diese hippokampale Hyperaktivität bei Patienten mit Schizophrenie ist mit der Ausprägung der Positivsymptomatik und Langzeitgedächtnisperformanz assoziiert.

## III Material und Methoden

### 3.1 Stichproben

Im Folgenden werden die Stichproben der drei Studien näher beschrieben und auf deren demographische Charakteristika eingegangen. Vor Beginn jeder MRT-Messung wurden die Probanden mittels Fragebogen auf MRT-Tauglichkeit geprüft. Die Aufklärung über den Ablauf und die Ziele der Studien erfolgte mittels eines von der Ethikkommission der Universität Magdeburg bewilligten Aufklärungsbogens. Die Teilnehmer aller drei Studien gaben Deutsch als ihre Muttersprache an. Die Studien 1 und 2 basierten auf einer gemeinsamen Stichprobe, wobei für Studie 2 vier Probanden ausgeschlossen werden mussten. Für die Stichprobe der 3. Studie wurden sowohl andere Patienten, als auch andere Kontrollprobanden herangezogen. Die Daten der Studie 3 wurden im Rahmen der Diplomarbeit im Fach Neurowissenschaften (Zierhut, 2005) erhoben und für die vorliegende Arbeit entsprechend weiter prozessiert.

Die Diagnose „paranoid-halluzinatorische Schizophrenie“ wurde von einem Facharzt der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie vergeben und erfolgte nach ICD-10 Kriterien anhand des psychopathologischen Diagnosesystems der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP) (Bobon und Anseau, 1986).

Sämtliche Kontrollprobanden der drei Studien entstammten aus der Probandenkartei der Abteilung für Kognitive Neurologie der Universitätsklinik für Neurologie. Im Rahmen der Aufnahme in diese Kartei erfolgte standardgemäß eine Befragung über bestehende neurologische und/oder psychiatrische Erkrankungen sowie Drogenkonsum als Ausschlusskriterium.

Zusätzlich erfasste Parameter für beide Versuchsgruppen sind die Anzahl absolvierter Schuljahre, das prämorbid verbale Intelligenzniveau und die Händigkeit. In den Patientengruppen wurde weiterhin die aktuelle Symptomatik, die momentane Dosis an Neuroleptika in Chlorpromazinäquivalenzeinheiten, das Ersterkrankungsalter und die Krankheitsdauer erhoben. In allen drei Studien wurde auf eine strikte Gleichverteilung von Alter, Geschlecht und Händigkeit zwischen den Versuchsgruppen geachtet.

#### 3.1.1 Studie 1

An dieser Studie nahmen insgesamt 70 Versuchspersonen teil. Diese teilten sich auf in 34 Patienten mit einer nach ICD-10 diagnostizierten paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie (12 weiblich, Durchschnittsalter 34,6 Jahre) und 36 gesunde Kontrollprobanden (15 weiblich,

Durchschnittsalter 31,0 Jahre). Zwischen den Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Anzahl absolvierter Schuljahre und im verbalen IQ (Tabelle 3).

Der Erkrankungsbeginn der Patientengruppe lag bei durchschnittlich 26 Jahren, wobei männliche Patienten ca. vier Jahre früher erkrankten als die weiblichen Patienten. Im Mittel zeigte sich eine Krankheitsdauer von zehn Jahren. Basierend auf den Daten der „positive and negative syndrome scale for schizophrenia“ (PANSS) (Kay et al., 1987; Kay und Opler, 1987) befanden sich die Patienten zum Zeitpunkt der Messungen in einem remittierten Zustand, in welchem vermehrt Negativsymptome im Sinne einer Residualsymptomatik auftraten.

Eine genaue Übersicht über die demographischen Daten beider Versuchsgruppen von Studie 1 sowie den psychopathologischen Status der Patientengruppe liefert Tabelle 3.

### Tabelle 3:

Demographische und klinische Daten beider Versuchsgruppen der Studie 1 dargestellt als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). \* einfaktorielles ANOVA:  $F_{1,68} = 45,699$ ;  $p < 0,001$ ; † einfaktorielles ANOVA:  $F_{1,68} = 14,450$ ;  $p < 0,001$ .

	Probanden		Patienten	
	MW	SD	MW	SD
Alter	30,97	7,06	34,59	8,84
Anzahl absolvierter Schuljahre	12,42	0,97	10,59*	1,28
Verbaler IQ	107,83	7,77	101,62†	7,80
Chlorpromazinäquivalent [mg/Tag]			487,38	402,37
Krankheitsdauer [Jahren]			10,03	8,63
weiblich			12,67	10,41
männlich			8,59	7,36
Erkrankungsalter			25,53	6,83
weiblich			28,33	8,74
männlich			24,00	5,13
PANSS Gesamtskalenwert			71,09	21,15
PANSS Positivsubskala			16,39	6,72
PANSS Negativsubskala			18,97	8,60
PANSS allgemeine Psychopathologiesubskala			35,73	10,32
Mediansplit PANSS Subgruppen:				
PANSS Positivsubskalawert > 17 Punkte			22,12	3,43
PANSS Positivsubskalawert < 17 Punkte			10,31	2,68
PANSS Negativsubskalawert > 16,5 Punkte			25,35	7,26
PANSS Negativsubskalawert < 16,5 Punkte			12,19	2,34



Von den hier dargestellten 70 Versuchspersonen nahmen 52 Probanden zusätzlich an dem 2-back Arbeitsgedächtnisparadigma teil. Die Subgruppe teilte sich auf in 26 Patienten (9 weiblich, Durchschnittsalter 33,3 Jahre) und 26 Kontrollprobanden (11 weiblich, Durchschnittsalter 31,1 Jahre) (Tabelle 4). Das 2-back Arbeitsgedächtnisparadigma wurde im Rahmen einer zweiten MRT-Messung durchgeführt und wurde bereits in der Diplomarbeit im Fach Psychologie veröffentlicht (Zierhut, 2010). Eine Weiterprozessierung dieser Vorbefunde erfolgte im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation.

Analog zur Gesamtstichprobe zeigte sich auch in dieser Auswahl an Versuchsteilnehmern ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der absolvierten Schuljahre und im verbalen IQ (Tabelle 4).

#### **Tabelle 4:**

Demographische and klinische Daten beider Versuchsgruppen des 2-back Arbeitsgedächtnisparadigmas dargestellt als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) (Zierhut, 2010).

\* einfaktorielle ANOVA:  $F_{1,50} = 28,97$ ;  $p < 0,001$ ; † einfaktorielle ANOVA:  $F_{1,50} = 7,75$ ;  $p < 0,01$ .

	Probanden		Patienten	
	MW	SD	MW	SD
Alter	31,08	6,97	33,27	7,59
Anzahl absolvierter Schuljahre	12,42	0,99	10,66*	1,35
Verbaler IQ	107,81	6,29	102,00†	8,57
Chlorpromazinäquivalent [mg/Tag]			450,20	401,54
Krankheitsdauer [Jahren]			9,50	8,50
			weiblich	12,44
			männlich	7,94
Erkrankungsalter			24,61	6,45
			weiblich	27,44
			männlich	23,12
PANSS Gesamtskalenwert			68,31	23,31
PANSS Positivsubskala			15,46	6,50
PANSS Negativsubskala			18,35	9,05
PANSS allgemeine Psychopathologiesubskala			34,50	11,35

### **3.1.2 Studie 2**

An Studie 2 nahmen insgesamt 66 Probanden teil. Aus der ursprünglichen Stichprobe mit 70 Teilnehmern mussten für die manuelle Segmentierung des Hippokampus jeweils zwei Personen pro Gruppe ausgeschlossen werden, weil die exakte Abgrenzung der hippokampalen

Grenzstrukturen aufgrund von Bewegungsartefakten nicht möglich war. Somit gingen in die Analyse der Daten für Studie 2 Datensätze von 32 Patienten (11 weiblich, Durchschnittsalter 34,47 Jahre) und 34 gesunden Kontrollprobanden (14 weiblich, Durchschnittsalter 30,71 Jahre) ein. Auch hier war ein signifikanter Unterschied in der Anzahl absolvierter Schuljahre und im verbalen IQ zwischen den beiden Versuchsgruppen evident (Tabelle 5).

**Tabelle 5:**

Demographische and klinische Daten beider Versuchsgruppen der Studie 2 dargestellt als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). \* einfaktorielle ANOVA:  $F_{1,64} = 39,286$ ;  $p < 0,001$ ; † einfaktorielle ANOVA:  $F_{1,64} = 12,339$ ;  $p = 0,001$ .

	Probanden		Patienten	
	MW	SD	MW	SD
Alter	30,71	7,10	34,47	8,63
Anzahl absolvierter Schuljahre	12,41	0,99	10,63*	1,31
Verbaler IQ	107,88	5,95	101,84†	7,93
Chlorpromazinäquivalent [mg/Tag]			460,24	389,35
Krankheitsdauer [Jahren]			10,41	8,73
weiblich			13,18	10,76
männlich			8,95	7,34
Erkrankungsalter			25,03	6,37
weiblich			27,10	7,98
männlich			23,95	5,25
PANSS Gesamtskalenwert			71,47	21,61
PANSS Positivsubskala			16,75	6,67
PANSS Negativsubskala			18,75	8,72
PANSS allgemeine Psychopathologiesubskala			36,03	11,03

**3.1.3 Studie 3**

An Studie 3, welche zeitlich vor den Studien 1 und 2 im Rahmen der Diplomarbeit im Fach Neurowissenschaften (Zierhut, 2005) durchgeführt wurde, nahmen insgesamt 28 Versuchspersonen teil. Diese setzte sich aus elf Patienten mit einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie (4 weiblich, Durchschnittsalter 29 Jahre) und 17 gesunden Kontrollprobanden (6 weiblich, Durchschnittsalter 25 Jahre) zusammen. Von den 17 Kontrollprobanden mussten aufgrund technischer Probleme während der MRT-Datenerhebung vier Datensätze verworfen werden. Somit gingen für Studie 3 Datensätze von 13 Kontrollprobanden ein. Auch in dieser Stichprobe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Anzahl absolvierter Schuljahre und im verbalen IQ zwischen den beiden

Versuchsgruppen (Tabelle 6). Der Erkrankungsbeginn bei der Patientengruppe lag bei durchschnittlich 25 Jahren. Erneut erkrankten männliche Patienten ca. vier Jahre früher als die weiblichen Patienten. Basierend auf den Daten der PANSS (Kay et al., 1987; Kay und Opler, 1987) befanden sich auch die Patienten dieser Studie in einem weitestgehend remittierten Zustand mit vermehrter Negativsymptomatik im Sinne einer Residualsymptomatik.

### **Tabelle 6:**

Demographische and klinische Daten beider Versuchsgruppen der Studie 3 dargestellt als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). \* einfaktorische ANOVA:  $F_{1,22} = 11,903$ ;  $p < 0,01$ ; † einfaktorische ANOVA:  $F_{1,22} = 11,340$ ;  $p < 0,01$  (Zierhut, 2005).

	Probanden		Patienten	
	MW	SD	MW	SD
Alter	25,00	4,67	29,00	10,98
Anzahl absolvierter Schuljahre	12,80	0,43	10,82*	1,78
Verbaler IQ	111,38	6,86	100,64†	8,78
Chlorpromazinäquivalent [mg/Tag]			449,78	232,33
Erkrankungsalter			22,91	7,46
weiblich			21,43	4,79
männlich			25,50	11,21
PANSS Gesamtskalenwert			79,91	23,58
PANSS Positivsubskala			16,82	7,19
PANSS Negativsubskala			24,27	7,71
PANSS allgemeine Psychopathologiesubskala			38,82	15,12

### **3.2 Testbatterie**

Bei allen drei durchgeführten Studien wurden unterschiedliche Tests zur Erhebung wichtiger Parameter durchgeführt. Diese sind, zur Abschätzung des allgemeinen verbalen Intelligenzniveaus, der Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992) sowie, zur Gleichverteilung der Händigkeit zwischen den Gruppen, das Edinburgh Handedness Inventory (EHI) (Oldfield, 1971). In den Patientengruppen wurde, zur Abschätzung des aktuellen psychopathologischen Status, das klinisch strukturierte Interview der PANSS (Kay et al., 1987; Kay und Opler, 1987) durchgeführt. Sämtliche Tests sind im Anhang als Anlage beigefügt.

### **3.2.1 Wortschatztest (WST)**

Der Wortschatztest (WST) von Schmidt und Metzler (1992) dient der schnellen Erhebung des verbalen Intelligenzniveaus im Sinne eines prämorbidem Intelligenzstatus sowie der allgemeinen Beurteilung des Sprachverständnisses. Weiterhin wird der WST zur Erfassung der Progredienz eines dementiellen Syndroms und anderer hirnganischer Störungen eingesetzt. Er kann sowohl als Gruppen-, als auch als Einzeltest angewendet werden. Der WST besteht aus 40 Items, welche in steigender Schwierigkeit angeordnet sind. Ein Item besteht aus einem Zielwort und jeweils fünf Distraktoren. Der Proband hat die Aufgabe jeweils das Zielwort aus den Distraktoren herauszusuchen und entsprechend zu markieren. Eine Zeitbeschränkung besteht hierbei nicht. Allgemein dauert die Durchführung des WST zwischen 10 und 20 Minuten. Anhand einer Normwerttabelle wird anschließend die Anzahl richtig erkannter Wörter (Rohwerte) für jeden Probanden in Standard- (Z-)Zahlen und IQ-Werte für verbale Intelligenz umgewandelt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der WST zum Ausschluss einer Intelligenzminderung bei allen teilnehmenden Probanden durchgeführt.

### **3.2.2 Edinburgh Handedness Inventory (EHI)**

Das Edinburgh Handedness Inventory (EHI) von Oldfield (1971) wird zur Erfassung der dominanten Hand eines jeden Probanden herangezogen. Hierfür muss der Proband Fragen darüber beantworten, mit welcher Hand er bevorzugt alltägliche Dinge, wie das Zähneputzen oder das Kehren mit einem Besen, durchführt (Antwortformat: „rechts“, „links“, „beide“). Insgesamt besteht der EHI aus zehn solcher Fragen. Auf der Basis der Antworten kann anschließend auf die Händigkeit des Probanden geschlossen werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der EHI zur Gleichverteilung der Händigkeit zwischen den beiden Versuchsgruppen herangezogen.

### **3.2.3 Positive and negative syndrome scale for schizophrenia (PANSS)**

Mittels des strukturierten klinischen Interviews der „positive and negative syndrome scale for schizophrenia“ (PANSS) (Kay et al., 1987; Kay und Opler, 1987) erfolgte die Erfassung der aktuellen Symptomatik aller teilnehmenden Patienten. Die Durchführung des Interviews der PANSS anhand vorformulierter Fragen dauerte in der Regel 40 bis 45 Minuten. Nach dem Interview wurde die Fremdbeurteilung des Ausprägungsgrades der Positiv- und Negativsymptomatik (jeweils 7 Items) sowie der allgemeinen Psychopathologie (16 Items)

anhand einer siebenfachen Abstufung von 1 = „nicht vorhanden“ bis 7 = „extrem“ vorgenommen. Zusätzlich ließ sich aus der Summe der drei Subskalen (Positivsyndrom-, Negativsyndrom- und allgemeine Psychopathologieskala) ein Gesamtskalenwert errechnen.

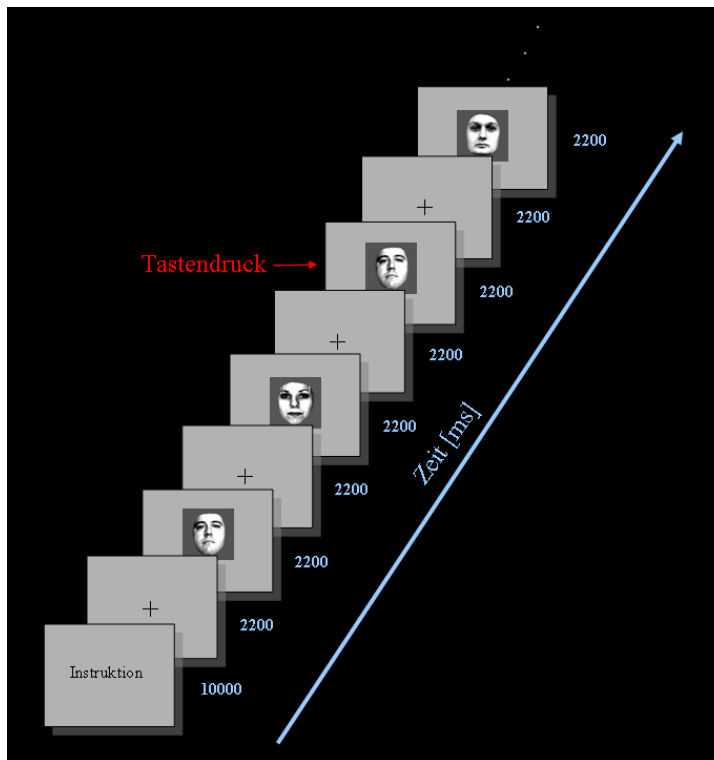
Die PANSS gilt als Standardverfahren in der Erfassung der Ausprägung der Psychopathologie schizophrener Störungen und zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität (Split-half- und Restreliabilität) aus (Kay und Opler, 1987).

### **3.3 Verhaltensparadigmen**

Um die Arbeits- und Langzeitgedächtnisperformanz schizophrener Patienten in die Analysen dieser Arbeit einbeziehen zu können, wurden Vorbefunde aus bereits zuvor publizierten Diplomarbeiten (Zierhut, 2005, 2010) herangezogen und in weiterführende Analysen dieser Arbeit integriert (Zierhut et al., 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). Beide Paradigmata wurden mittels der Präsentationssoftware „Presentation“ (Neurobehavioral Systems, <http://www.nbs.neuro-bs.com>) programmiert und im MRT gezeigt.

#### **3.3.1 Vorbefunde: 2-back Arbeitsgedächtnisparadigma**

Wie bereits eingangs erwähnt, eignen sich n-back Aufgaben hervorragend zur Untersuchung verschiedener Arbeitsgedächtnisprozesse. Des Weiteren kann mittels dieses Paradigmas eine Diskrimination zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen erfolgen. Bei Zierhut (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*) wurde ein klassischer 2-back mit Gesichtern gezeigt. Die Bilder dafür stammten aus der „Psychological Image Collections at Stirling“ (PICS; <http://pics.psych.stir.ac.uk>). Das Paradigma wurde analog einer Publikation von Menzies und Kollegen (2007) mit einer Stimuluspräsentationsdauer und einem Interstimulusintervall von jeweils 2200 ms programmiert. Das 2-back Paradigma bestand hierbei aus zwei Durchgängen mit einer Länge von zehn bzw. sechs Minuten. Die Versuchspersonen hatten die Aufgabe immer dann per Tastendruck mit dem rechten Zeigefinger zu reagieren, wenn das präsentierte Gesicht dem vorletzten Gesicht entspricht (siehe dazu auch Abbildung 3). Der 10-Minuten-Durchgang enthielt 26, der 6-Minuten-Durchgang 20 solcher Ereignisse.



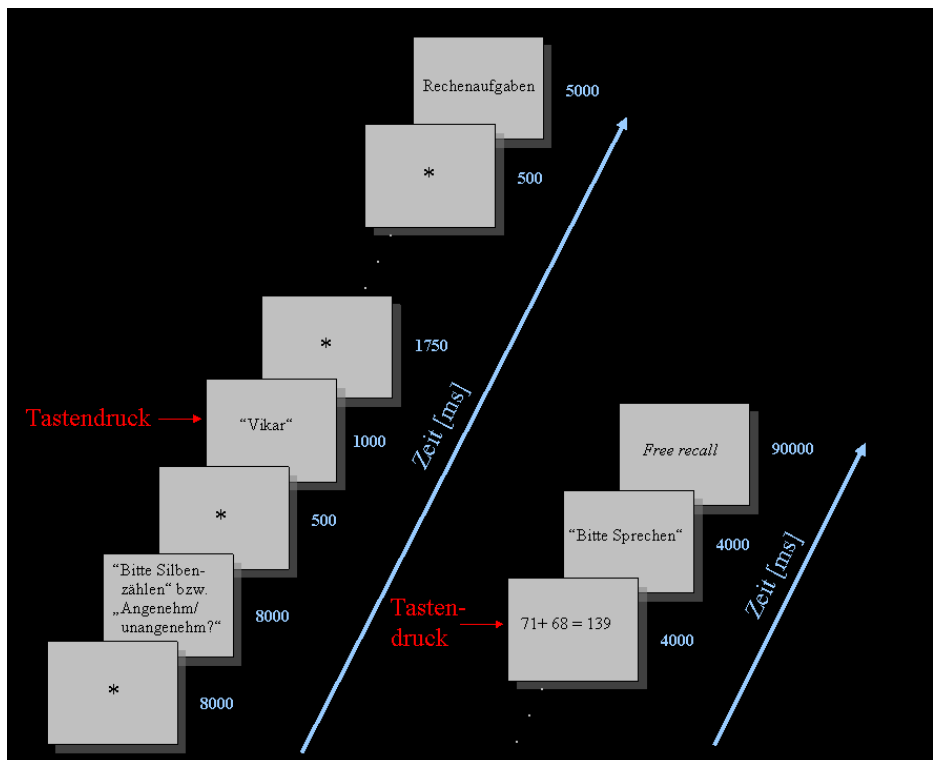
**Abbildung 3:**

Schematische Darstellung des durchgeführten 2-back Arbeitsgedächtnisparadigmas nach Menzies und Kollegen (Menzies et al., 2007; Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

### 3.3.2 Vorbefunde: Levels-of-processing (LOP) Langzeitgedächtnisparadigma

Das von Zierhut (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010) verwendete LOP-Paradigma bestand aus zwei unterschiedlichen Versuchsanordnungen. Versuch 1 entsprach einem klassischen LOP-Paradigma mit freiem Abruf und fand im MRT statt (Schott et al., 2004; Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010). Versuch 2 bestand aus einer einfachen Wiedererkennungsaufgabe und wurde 24 Stunden nach dem eigentlichen LOP-Paradigma außerhalb des MRT durchgeführt. Den Versuchspersonen wurden insgesamt 360 Wörter (180 Wörter für die semantische und 180 Wörter für die perzeptuelle Verarbeitung), aufgeteilt auf sechs Durchgänge, gezeigt. Hierbei hatten sie die Aufgabe das präsentierte Wort per Tastendruck entweder in angenehm oder unangenehm zu kategorisieren oder die Silben zu zählen. Die Beurteilung, ob das Wort für den Probanden eine angenehme oder unangenehme Valenz besaß, entsprach hierbei einer tiefen, semantischen Verarbeitung, während das Silbenzählen einer oberflächlich, perzeptuellen Enkodierung entsprach. Die Präsentationsdauer der Wörter betrug 1000 ms, das Interstimulusinterval 500 ms. Nach der Präsentation von 20 Wörtern folgte eine

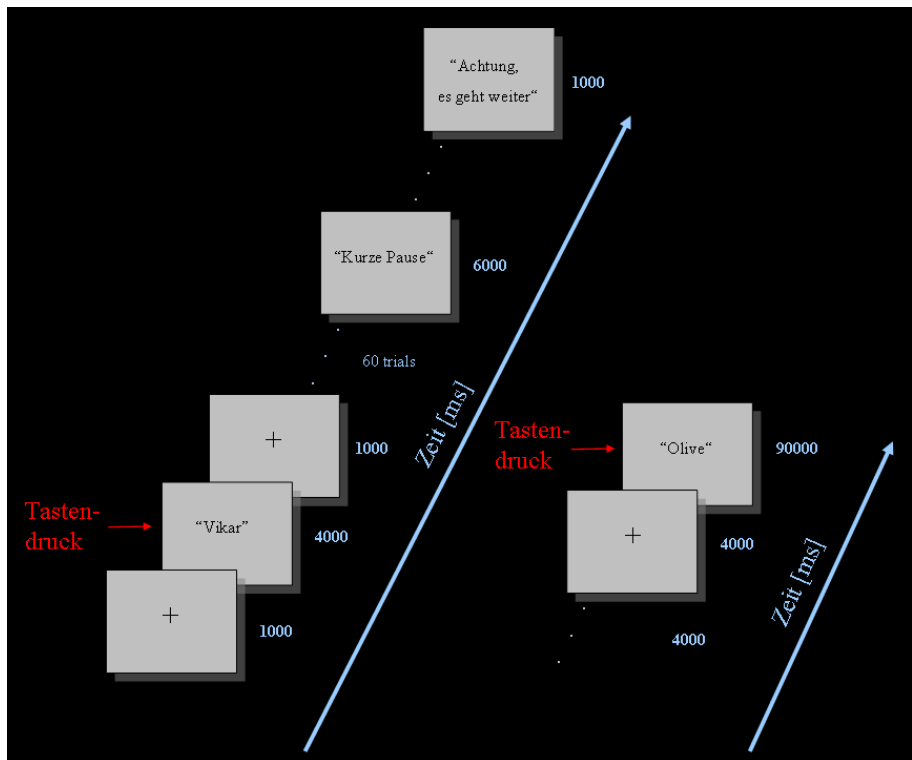
Distraktoraufgabe in Form von vier Rechenaufgaben. Anschließend wurde die Versuchsperson aufgefordert sich innerhalb von 90 Sekunden an die zuvor präsentierten 20 Wörter zu erinnern und diese in ein Mikrofon zu sprechen. Für jede Art der Verarbeitung (semantisch und perzeptuell) wurden insgesamt drei Durchgänge in sich abwechselnder Reihenfolge gezeigt (siehe Abbildung 4). Ein Durchgang dauerte ca. 20 Minuten.



**Abbildung 4:**

Schematische Darstellung des Versuchablaufes des LOP Langzeitgedächtnisparadigmas (Schott et al., 2004; Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

Die Wiedererkennungsaufgabe des zweiten Versuches fand 24 Stunden nach der Präsentation der Wörter im Rahmen der MRT-Messung statt (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010). Hierbei wurden dem Probanden insgesamt 540 Wörter auf einem Bildschirm gezeigt. Der Proband hatte die Aufgabe per Tastendruck zu beurteilen, ob er das gerade präsentierte Wort im Versuch des Vortages gesehen hatte („alt“) oder nicht („neu“). Die 540 Wörter bestanden aus 360 Wörtern (180 zuvor semantisch und 180 zuvor perzeptuell verarbeitete Wörter) aus dem eigentlichen LOP-Paradigma und 180 neuen Wörtern (Abbildung 5). Die Gesamtdauer dieses Versuches betrug ca. 35 Minuten.



**Abbildung 5:**

Schematische Darstellung des Versuchablaufes der Wiedererkennungsaufgabe von Studie 3 (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

### 3.4 MRT-Datenverarbeitung

Die MRT-Daten der Studien 1 und 2 wurden an einem 3 Tesla Siemens MAGNETOM Trio Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer 8-Kanal Kopfspule erstellt. Die Daten der fMRT-Studie (Studie 3) wurden mit einem General Electrics Signa Horizon LX 1,5 Tesla Kernspintomographen erhoben.

Im Folgenden wird zunächst die Voranalyse der strukturellen bzw. funktionellen MR-Daten der einzelnen Studien erläutert und anschließend auf die damit verbundene statistische Weiterverarbeitung eingegangen.

#### 3.4.1 Voxel-basierte Morphometrie (Studie 1)

In die Vorverarbeitung der VBM gingen strukturelle T1-gewichtete 3D-Datensätze von insgesamt 70 Probanden ein. Die einzelnen durchgeführten Schritte beinhalteten Prozesse der Hirnextraktion, der Bias-Korrektur sowie der Segmentierung (segmentation), Normalisierung (normalization) und räumlichen Glättung (smoothing).



### 3.4.1.1 Bildakquisition

Im Rahmen einer 1,5-stündigen MR-Sitzung wurden hochauflösende T1-gewichtete 3D-Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) Sequenzen des gesamten Gehirns aufgenommen. Die Repetitionszeit (TR) betrug 2,5 s, die Echozeit (TE) 4,77 ms (Kippwinkel  $\alpha = 7^\circ$ , Bandbreite = 140 Hz/pixel, Matrix = 256 x 256 x 192). Die Auflösung (isometrische Voxelgröße) betrug 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>. Die Schichten wurden parallel zur Achse zwischen der anterioren und posterioren Kommissur (AC-PC) gelegt. Mittels der Matlab-Applikation (*Mathworks Inc., Natick, MA, USA, <http://www.mathworks.com/products/matlab>*) Statistical Parametric Mapping, Version 5 (SPM5) (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London) wurden die MR-Rohdaten unter Verwendung der DICOM-Import-Funktion in das header- und image-Format umgewandelt. Anschließend wurde mittels MRIcron (Neuropsychology Lab, Georgia Tech, Atlanta; [www.MRIcro.com](http://www.MRIcro.com)) der Nullpunkt ( $x = 0$ ;  $y = 0$ ;  $z = 0$ ) eines jeden 3D-Datensatzes auf die anteriore Kommissur gesetzt.

### 3.4.1.2 Hirnextraktion

Um solche Bildpunkte zu entfernen, die nicht zu den drei Gewebekompartimenten (graue und weiße Substanz, CSF) zählen (z.B. duraler, venöser Sinus, Kopfhaut, kraniales Knochenmark, Substantia spongiosa des Schädeldaches) wurden diese mittels des Hirnextraktionsalgorithmus von Jenkinson und Kollegen (2005) (brain extraction tool Version 2, BET2) entfernt. Dadurch wurde vermieden, dass Voxel mit ähnlichen Intensitäten wie der grauen oder der weißen Substanz eingeschlossen wurden. Durch dieses Korrekturverfahren konnte eine genauere automatisierte Segmentierung der T1-gewichteten 3D-Aufnahmen in graue, weiße Substanz und CSF erfolgen, sodass fehlerhafte Zuordnungen zu den drei Kompartimenten weniger wahrscheinlich wurden.

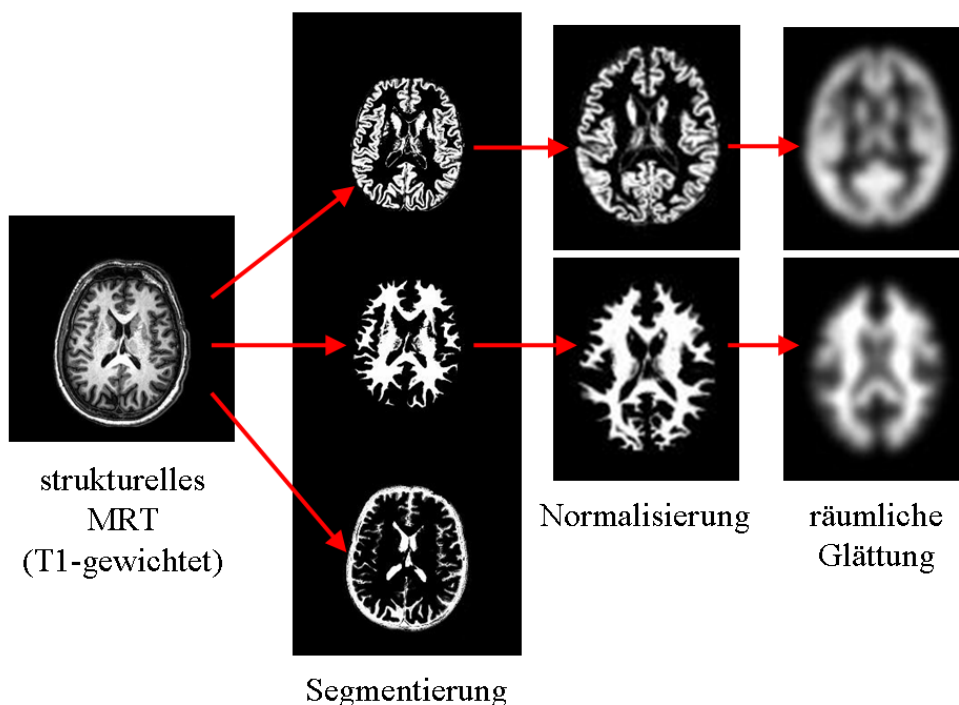
### 3.4.1.3 Biaskorrektur

Als weiteres Verfahren, um die Genauigkeit der Segmentierung der 3D-Daten zu verbessern, wurde die so genannte Biaskorrektur nach Sled und Kollegen (1998) angewendet. Grund für diese zweite notwendige Korrektur war die Tatsache, dass Artefakte, wie die so genannten „center brightening artefacts“, d.h. artifiziell hellere Grauwerte in der Bildmitte, bei 3 Tesla MR-Tomographen sechsfach häufiger auftreten als bei MR-Tomographen mit nur 1,5 Tesla

Feldstärke. Die hier verwendete Biaskorrektur ist die nicht-parametrische Inhomogenitäts-Intensitätsnormalisierung („non-parametric non-uniformity intensity normalization“, N3), welche aus folgenden drei Schritten besteht: dem so genannten „histogramm sharpening“, der „bias field estimation“ und dem „B-spline smoothing“ (Sled et al., 1998).

### 3.4.1.4 Prozessierungsschritte der voxel-basierten Morphometrie

Abbildung 6 stellt die drei Prozessierungsschritte der VBM dar, wie sie von Ashburner und Friston beschrieben und in dieser Arbeit verwendet wurden (Ashburner und Friston, 2000; Good et al., 2001).



#### Abbildung 6:

Die drei Standardprozessierungsschritte der VBM nach Ashburner und Friston (Ashburner und Friston, 2000): Segmentierung, Normalisierung, räumliche Glättung.

#### Schritt 1 – Segmentierung

Während der Segmentierung wurden die 3D-Daten in graue und weiße Substanz sowie den Anteil an CSF aufgeschlüsselt (siehe Abbildung 6). Dies geschah einerseits anhand einer Modellanalyse, um die Voxel mit unterschiedlichen Grauwerten (Intensitäten) der entsprechenden Substanz zuordnen zu können, und andererseits mittels

Wahrscheinlichkeitsmasken, die die räumliche Verteilung der drei Gewebearten beinhaltet. Hierbei wurde von dem „Prinzip benachbarter Voxel“ ausgegangen, das besagt, dass die Wahrscheinlichkeit eines Voxels zu einem bestimmten Kompartiment zu gehören dann sehr hoch ist, wenn die umliegenden benachbarten Voxel ebenfalls zu diesem Kompartiment zugeordnet worden sind (Friston und Holmes, 1995).

Zusätzlich wurde während dieses Verarbeitungsschritts eine weitere Intensitäts-homogenisierung durchgeführt. Hier wurden solche Signalunterschiede korrigiert, die aufgrund unterschiedlicher Positionierungen kranialer Strukturen innerhalb der Kopfspule entstehen können.

#### Schritt 2 – Normalisierung

Während der Normalisierung wurden alle 70 3D-Datensätze in denselben stereotaktischen Raum transformiert. Hierzu wurde ein Standardhirn (Template) des Montreal Neurological Institute (MNI) in Anlehnung an den Atlas von Talairach und Tournoux definierten Standardraum (Voxelgröße:  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ) herangezogen (Ashburner und Friston, 2000; Evans et al., 1994). Die räumliche Normalisierung basierte auf zwei distinkten Schritten, zum einen einer linearen (affinen) Transformation bei der morphologische Unterschiede bezüglich der Ausrichtung und Größe des Gehirns korrigiert wurden und zum anderen einer nicht-linearen Transformation, die lokale anatomische Varianzen ausgleicht (Abell et al., 1999; Ashburner et al., 1997).

#### Schritt 3 – räumliche Glättung

Bei der räumlichen Glättung wurden die segmentierten und normalisierten Kompartimente mittels eines Gaußfilters in alle drei Raumrichtungen geglättet. Dadurch wurden räumliche Signalsprünge ausgeglichen, die räumliche Varianz verringert und somit das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht. Durch den Glättungsprozess wurden die Daten einer Normalverteilung angenähert, sodass nun die Voraussetzung für die Durchführung varianzanalytischer statistischer Verfahren gegeben war. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein isotropischer Gaußfilter von 8 mm FWHM (full-width at half-maximum) verwendet um eine ausreichend hohe Sensitivität und eine verhältnismäßig hohe Spezifität zu gewährleisten.

### 3.4.2 Volumen- und Formanalyse des Hippokampus (Studie 2)

In die Volumen- und Formanalyse des Hippokampus von Studie 2 gingen strukturelle T1-gewichtete 3D-Datensätze von insgesamt 66 Probanden ein. Die einzelnen durchgeführten Schritte beinhalteten die manuelle Segmentierung der Hippokampi beider Hemisphären sowie die Konturbestimmung dessen, welche von Graßmann (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*) durchgeführt wurde.

#### 3.4.2.1 Bildakquisition

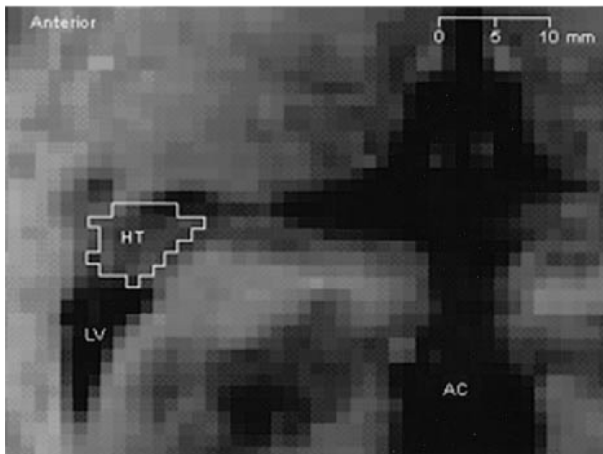
Die Bildakquisition erfolgte analog zu Studie 1.

#### 3.4.2.2 Erhebung des Hippokampusvolumens

Die manuelle Segmentierung des Hippokampusvolumens wurde mittels MRIcron anhand eines Standardprotokolls von Prüssner und Kollegen (2001; 2000) bevorzugt in koronarer Ansicht von anterior nach posterior durchgeführt. Für eine genaue Abgrenzung des Hippokampus von benachbarten subkortikalen Strukturen, wie zum Beispiel der Amygdala oder dem Gyrus parahippocampalis, wurde zusätzlich auf die sagittale und horizontale Ansicht zurückgegriffen (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

Der Hippokampus (HC) lässt sich anatomisch in einen Kopf- (Hippokampus head, HH), einen Körper- (Hippokampus body, HB) und einen Schwanzbereich (Hippokampus tail, HT) einteilen. Die Abbildungen 7 bis 11 verdeutlichen die Abgrenzung des Hippokampus von benachbarten Strukturen (Prüssner et al., 2000).

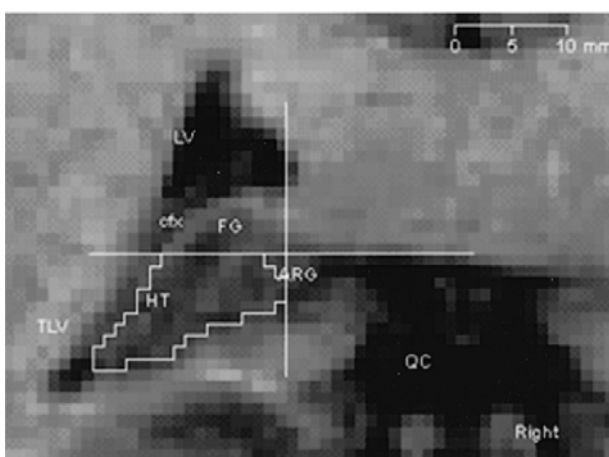
Prüssner definiert den Schwanzbereich des Hippokampus (HT) durch den Gyrus dentatus, die Regionen des Cornu Ammonis (CA), den an die CA-Regionen angrenzenden Gyrus fascicularis, den Alveus und die Fimbria. Der Andreas Retzius Gyrus (ARG) sowie der an diesen angrenzende Teil des Gyrus fascicularis (FG) sowie die Crus fornicis (cfx) wurden hierbei von der Segmentierung des HT ausgeschlossen. Das posteriore Ende des HT grenzt direkt an den Seitenventrikel. Um eine exakte Abgrenzung zu diesem zu gewährleisten, wurden jeweils zwei Voxelreihen lateral ausgeschlossen. Die Abgrenzung des HT nach medial erfolgte anhand des Übergangs von grauer zu weißer Substanz (siehe Abbildung 7). Um den HT von den ebenfalls als graue Substanz erscheinenden FG und ARG abzugrenzen, ziehen Prüssner und Kollegen (2000) eine Gerade vom medialen Ende des Seitenventrikels zum Gyrus parahippocampalis.



**Abbildung 7:**

Dargestellt ist die Abgrenzung des HT nach medial. LV = Seitenventrikel, AC = Cisterna ambiens nach Prüssner (2000).

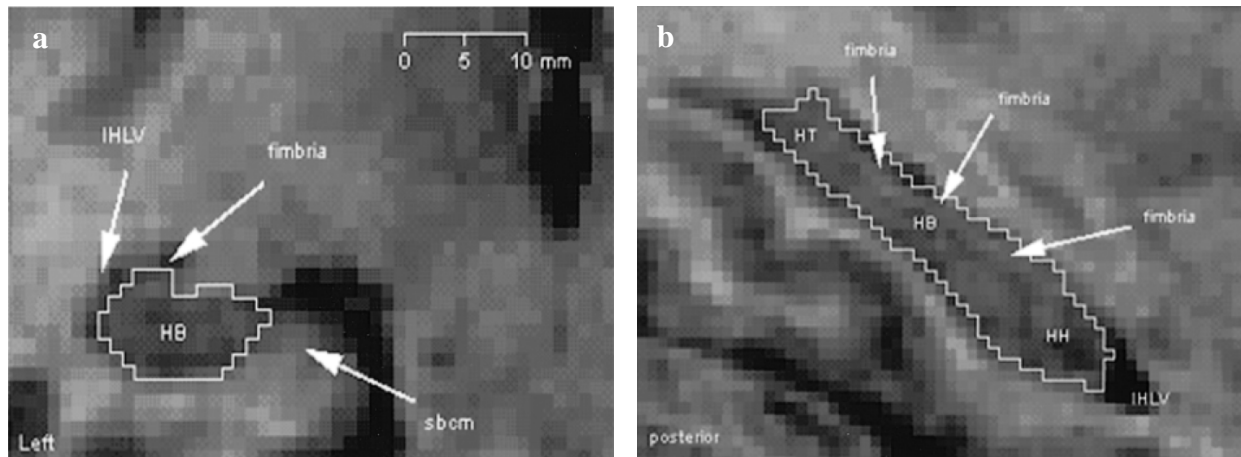
Die superiore Abgrenzung des HT, unter Ausschluss des cfx, wurde durch das Ziehen einer horizontalen Linie von der superioren Grenze des vierten Ventrikels zum Seitenventrikel gewährleistet (siehe Abbildung 8). Die inferiore Grenze des HT ist deutlich durch den Übergang von grauer zu weißer Substanz definiert. Um eine Abgrenzung des lateralen HT vom inferioren Horn des Seitenventrikels und dem lateralen Teil des Nucleus caudatus zu gewährleisten, wurden lateral zwei Voxelreihen grauer Substanz konsistent ausgespart (Abbildung 8).



**Abbildung 8:**

Dargestellt ist die superiore Abgrenzung des HT von der superioren Grenze des vierten Ventrikels zum Seitenventrikel (horizontale Linie) nach Prüssner (2000).

Die superioren und inferioren Grenzen des Hippokampuskörpers (HB) sind in der sagittalen Ansicht besonders gut darstellbar (Abbildung 9b). In der Koronaransicht zeigt sich, dass der HB und der entorhinale Kortex (EC) eine invertierte s-förmige Struktur ergeben (Abbildung 9a). Von inferior nach superior schließt diese das Subiculum, die CA-Regionen, den Gyrus dentatus und die Fimbria ein. Hierbei stellen sich das Subiculum, die CA-Regionen und der Gyrus dentatus als graue, die Fimbria als weiße Substanz dar.



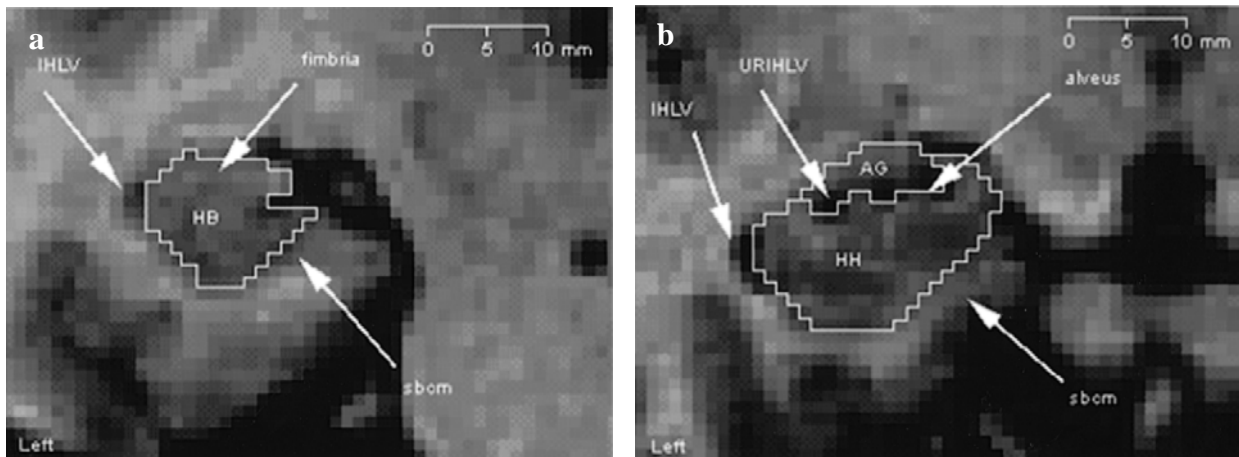
**Abbildung 9a und b:**

Darstellung der superioren und inferioren Grenzen des Hippokampuskörpers (HB) nach Prüssner (2000). IHLV = inferiores Horn des Seitenventrikels, sbcm = Subiculum.

Inferior geht der Hippokampus in den Gyrus parahippocampalis über. Aus diesem Grund ist eine korrekte Abgrenzung dieser Strukturen nicht immer gegeben. Prüssner und Kollegen (2000) verwenden deshalb folgende Orientierungspunkte (landmarks):

1. Die inferior-lateral am besten sichtbare Schicht an grauer Substanz bleibt ausgespart.
2. Die Fimbria, welche sich als weiße Substanz darstellt, wird dem HB zugeordnet.
3. Sobald superior zur Fimbria graue Substanz erscheint, wird diese ebenfalls zum HB gerechnet.
4. Der Gyrus dentatus, die CA-Regionen und das Subiculum werden dem HB zugeordnet.

Auf Grund fehlender Intensitäts- und somit auch Grauwertunterschiede von Subiculum und EC ist eine Abgrenzung dieser beiden Strukturen nur sehr schwer möglich. Um eine konsistente Segmentierung dennoch zu gewährleisten, wurde eine 45°-Linie vom inferioren Teil des HB medial zum Ventrikel gezogen (Abbildung 9a und 10a,b).



**Abbildung 10 a und b:**

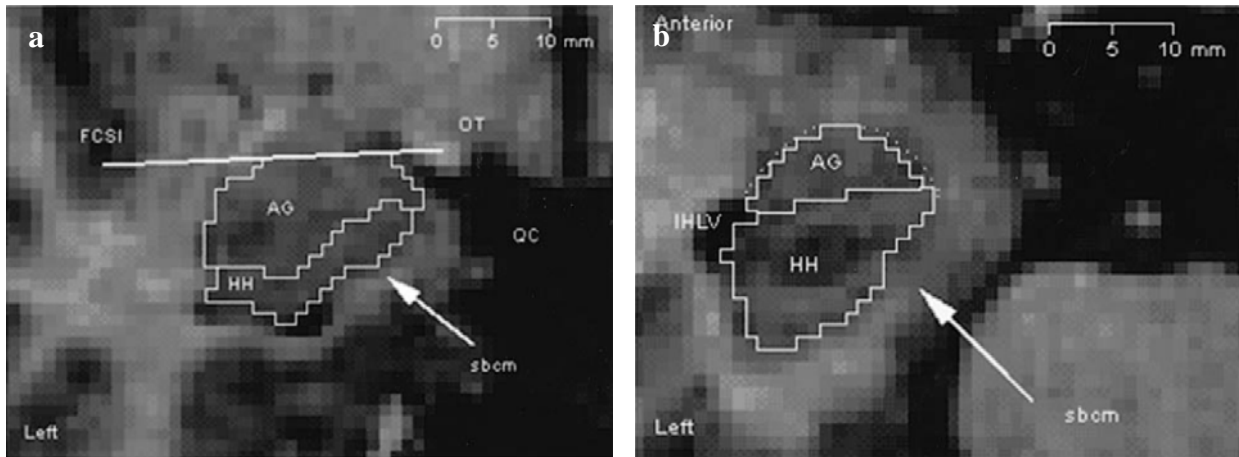
Darstellung der lateralen Abgrenzung des HB nach Prüssner (2000). AG = Amygdala, URIHLV = Recessus uncinatus des inferioren Horns des Seitenventrikels, IHLV = inferiores Horn des Seitenventrikels, sbcm = Subiculum.

Die laterale Grenze des HB wurde durch das inferiore Horn des Seitenventrikels definiert. Auch hier wurde eine Voxelreihe der grauen Substanz ausgespart, um eine exakte und konsistente Abgrenzung zu gewährleisten (Abbildung 10a,b). Häufig stellt der 4. Ventrikel die natürliche Grenze nach superior dar. Erneut wurde eine Voxelreihe zur Einhaltung der Konsistenz ausgespart.

Der Kopf des Hippokampus (HH) wird in koronarer Ansicht gemeinsam mit dem Temporalhorn des Seitenventrikels erstmals sichtbar. Eine Abgrenzung des Hippokampus nach lateral, superior und anterior erfolgt anhand des inferioren Horns des Seitenventrikels. Der Alveus dient ebenfalls als Orientierungspunkt für die superiores und anterioren Grenzen (Abbildung 10b) und lässt sich besonders gut in der sagittalen Orientierung darstellen. Hierbei wird eine zusätzliche Voxelreihe anterior zum Alveus zum HH gezählt.

Zusätzlich zur sagittalen und koronaren Ansicht, wurde die horizontale Perspektive für die Abgrenzung der anterioren und medialen Grenzen des HC herangezogen (Abbildung 11b). Die medialen und inferioren Grenzen des HH, wie auch das Subiculum, die CA-Regionen und der Gyrus Dentatus wurden analog der Grenzen des HB bestimmt.





**Abbildung 11 a und b:**

Darstellung der anterioren und medialen Grenzen des HC nach Prüssner (2000). IHLV = inferiores Horn des Seitenventrikels, sbcm = Subiculum.

### 3.4.2.3 Vorbefunde: Erhebung der Hippokampusform

Die Formanalyse der Hippokampi erfolgte mittels der Java-Applikation MultiTracer (Laboratory of Neuro Imaging, LONI, University college Los angeles, UCLA School of Medicine) auf Basis der manuell segmentierten Hippokampi aller 66 Probanden und wurde im Rahmen der Diplomarbeit von Ralf Graßmann durchgeführt (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*). Hierfür wurden die image-Dateien der einzelnen Hippokampi geladen und in koronarer Schichtführung posterior beginnend markiert und im ucf-Format (ucf = uniform contour file) gespeichert. Das ucf-Format beinhaltet Informationen über die Oberfläche der Hippokampi in Form von Außenkonturen sowie allgemein die Matrixgröße und Schichtanzahl, welche in unterschiedlichen Spalten abgelegt sind. Im Anschluss wurde die Schwerpunktlinie der Konturen schichtweise mittels der Java-Applikation MedialDistance berechnet und als zusätzliche Spalte in der ucf-Datei gespeichert. Die so für jeden Hippokampus ermittelten Distanzinformationen wurden zum einen für die Berechnung eines mittleren rechten und linken Hippokampus über alle 66 Probanden hinweg und zum anderen für die weiterführende statistische Analyse in Form einer Gruppenanalyse verwendet. Für die Gruppenanalyse wurden die Distanzinformationen in 2-D Bilddaten (100 x 150 Bildpunkte) in unterschiedliche Grauwerte konvertiert und im image-Format gespeichert (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).



### **3.4.3 fMRT-Studie (Studie 3)**

Die fMRT-Daten für Studie 3 wurden, wie bereits erwähnt, im Rahmen der Diplomarbeit im Fach Neurowissenschaften (Zierhut, 2005) mit einem General Electrics Signa Horizon LX 1,5 Tesla Kernspintomographen aufgenommen. Es nahmen insgesamt 28 Probanden an dieser Studie teil.

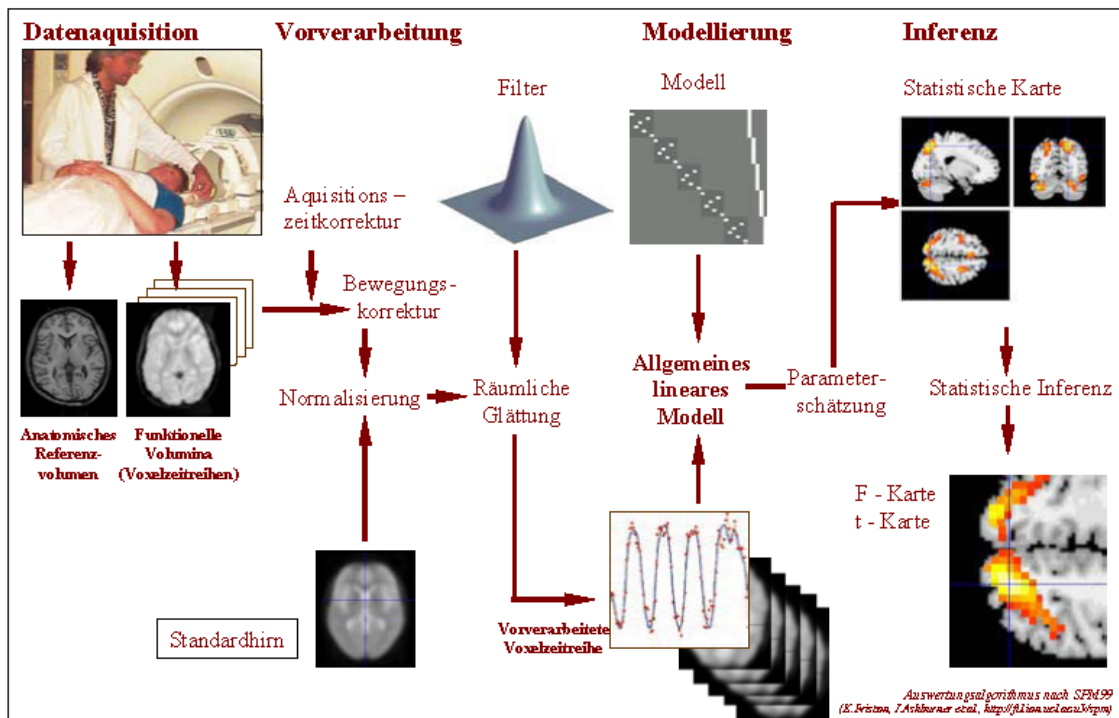
#### **3.4.3.1 Bildakquisition**

Für die Erhebung der fMRT-Daten wurde eine Echoplanarsequenz eingesetzt ( $TR = 2$  ms,  $TE = 35$  ms, Kippwinkel  $\alpha = 80^\circ$ ). Es wurden insgesamt 23 Schichten mit einer Schichtdicke von 5 mm und einem Schichtabstand von 1 mm verwendet. Hierbei wurden die 23 Schichten parallel zur Linie zwischen der AC und der PC gelegt. Pro Durchgang wurden 548 Volumen aufgenommen, von denen die ersten vier Bildserien verworfen wurden.

#### **3.4.3.2 Vorverarbeitung der fMRT-Daten**

Der Vorgang des so genannten Preprocessing beinhaltet eine Akquisitionszeitkorrektur, eine Bewegungskorrektur (realignment), die Transformation der individuellen Anatomie in einen standardisierten anatomischen Raum (normalization) und eine räumliche Glättung (smoothing). Das Preprocessing wurde mittels Matlab 6.1 und SPM2 durchgeführt.

Abbildung 12 verdeutlicht graphisch die notwendigen Vorverarbeitungsschritte bei der Analyse von fMRT-Daten nach Frackowiack et al. (Frackowiack et al., 1997).



**Abbildung 12:**

Dargestellt sind die einzelnen notwendigen Schritte für eine standardmäßige Verarbeitung von fMRT-Daten von der Vorverarbeitung der Daten über die Modellierung bis hin zur statistischen Analyse (Frackowiak et al., 1997).

Im Folgenden werden die einzelnen Vorverarbeitungsschritte näher erläutert:

### 1. Schritt: Akquisitionszeitkorrektur

Da bei der Akquisition der MR-Bilder die einzelnen Schichten nicht nacheinander von 1-23 aufgenommen wurden, sondern in Zwischenschritten beginnend mit den ungeraden Schichtzahlen, erfolgte im Rahmen des „slice timing“ die richtige Ordnung der einzelnen Schichten. Bei der Reorientierung wurden schließlich die MR-Bilder über eine Rotation in allen drei Schnittebenen (sagittal, horizontal und koronar) in eine einheitliche Orientierung gebracht.

### 2. Schritt: Bewegungskorrektur

Die Bewegungskorrektur war erforderlich um Kopfbewegungen aber auch physiologische Reaktionen wie Atmung und Puls der Probanden auszugleichen, da diese zu Artefakten in den Voxelzeitreihen führen können. Bei der Bewegungskorrektur wurden alle Bilder auf ein so genanntes Referenzbild einer Zeitreihe angepasst. Hierbei wurden die Parameter der

Relativbewegungen (jeweils drei Translationen und Rotationen) für jedes Bild bestimmt und mit einberechnet.

### 3. Schritt: räumliche Normalisierung

Analog zum Normalisierungsschritt bei der VBM wurden auch die fMRT-Daten in einen standardisierten anatomischen Raum überführt. Dies hatte zum Ziel die Varianz der hirnanatomischen Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden zu minimieren. Auch hier wurde als Referenzraum das MNI-Template (Voxelgröße:  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ ) verwendet. Mit Hilfe von linearen (affinen) und nicht-linearen Transformationen erfolgte die Angleichung der individuellen fMRT-Daten im Hinblick auf Ausrichtung und Größe des Gesamtgehirns sowie lokale anatomische Unterschiede.

### 4. Schritt: räumliche Glättung

Ebenfalls analog zur räumlichen Glättung bei der VBM, wurden die fMRT-Daten mittels eines Gaußfilters in alle drei Raurichtungen so geglättet, dass sie einer Normalverteilung ähneln. Dadurch wurden Signalschwankungen und somit Signalunterschiede benachbarter Voxel ausgeglichen und das Signal-Rauschverhältnis erhöht. Im Rahmen dieser Studie wurde ein isotropischer Gaußfilter von 8 mm FWHM verwendet.

## 3.5 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse der Studien 1 und 2 wurde mittels SPSS Version 15 oder SPM5 durchgeführt. Die Datenanalyse von Studie 3 mit SPSS Version 11 und SPM2.

### 3.5.1 Voxel-basierte Morphometrie (Studie 1)

#### 3.5.1.1 Gruppenanalyse der Volumina der grauen Substanz und CSF

Das Gesamtvolumen der beiden Kompartimente graue Substanz und CSF wurde über die ermittelten binären Masken aus der Segmentierung bestimmt. Hierzu wurde für jede Maske die Anzahl der Voxel aufsummiert und gruppenweise miteinander mittels einfaktorieller ANOVA verglichen.

Um die Volumina für individuelle Unterschiede des Gesamthirnvolumens zu korrigieren, wurde zusätzlich das relative Volumen berechnet:  $\text{absolutes Volumen (graue Substanz bzw. CSF)} / \text{Gesamthirnvolumen (graue Substanz + weiße Substanz + CSF)} * 100$

(Okugawa et al., 2007). Auch diese Werte wurden mittels einfaktorieller ANOVA gruppenweise miteinander verglichen (Zierhut et al., in Vorbereitung).

### **3.5.1.1.1 Korrelationsanalyse – relative Volumina**

Zusätzlich wurden die relativen Volumina der Patientengruppe einer Korrelationsanalyse (Pearson bzw. Spearman Rho Korrelationskoeffizient) unterzogen. Hierzu wurden folgende Variablen verwendet: relatives Volumen der grauen Substanz und der CSF, Alter der Patienten, Summenwert der Subskala Negativsymptomatik der PANSS sowie dessen Einzelitems N1 bis N7 (Zierhut et al., in Vorbereitung).

### **3.5.1.2 Vorbefunde: Gruppenanalyse der Verhaltensdaten (2-back)**

Für den Gruppenvergleich der Verhaltensdaten der 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde bereits bei Zierhut (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*) eine einfaktorielle ANOVA (Faktor = Gruppe) durchgeführt. In diese Analyse gingen die Anzahl der Treffer, Fehler und falscher Alarme sowie die Reaktionszeiten für Treffer und falsche Alarme ein.

### **3.5.1.3 Gruppenanalyse der VBM-Daten**

Für die Gruppenanalyse der VBM-Daten der grauen Substanz und der CSF wurde eine einfaktorielle ANCOVA verwendet (Faktor = Gruppe, Kovariaten: Alter, Geschlecht, Gesamthirnvolumen, WBV). Dafür wurden jeweils die räumlich geglätteten Bilder eingeschlossen.

Das Signifikanzniveau für die Gruppenanalyse der VBM-Daten (graue Substanz und CSF) wurde auf  $\alpha < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche mittels der false discovery rate (FDR), festgesetzt. Es wurden nur solche Cluster mit einer Größe von mindestens fünf Voxeln dargestellt. Da VBM-Daten höchst ortsveränderlich (englisch „nonstationary“) sein können, wurde die räumliche Glättung der Daten mittels des Korrekturalgorithmus von Hayasaka und Nichols entsprechend angepasst (Hayasaka und Nichols, 2003). Dies ergab für die VBM-Daten der grauen Substanz einen konstanten Term von 5,230 mm FWHM, für die der CSF von 4,883 mm FWHM (Zierhut et al., in Vorbereitung; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

Die Korrektur für multiple Vergleiche erfolgte anhand eines FDR-Korrekturalgorithmus von Storey und Kollegen, adaptiert für VBM-Daten von Chen und Kollegen (Chen et al., 2009; Storey, 2002; Storey und Tibshirani, 2003a, 2003b).

Bei der ursprünglichen Berechnung der FDR nach Benjamini und Hochberg (1995), wie sie ebenfalls in SPM5 ihre Anwendung findet, wird die FDR insbesondere bei VBM-Daten mit dem Faktor  $1/\pi(0)$  überkontrolliert ( $\pi(0) = \text{Anzahl nicht-signifikanter Voxel} / \text{Gesamtzahl aller Voxel}$ ), was dazu führt, dass weniger signifikante Voxel detektiert werden und damit die statistische Power sinkt. Diese Überschätzung ist bei VBM-Daten insbesondere dann der Fall, wenn strukturelle Veränderungen auf einer sehr globalen Ebene vorliegen. Das heißt, es gibt wenige Voxel für die die Nullhypothese gilt. Zusätzlich kann eine Überschätzung der FDR dann auftreten, wenn, wie auch in der vorliegenden Arbeit geschehen, hypothesengeleitet eine small volume correction (SVC) mittels einer spezifischen region of interest (ROI) durchgeführt wird (s.u.).

Die Folge einer solchen Überschätzung ist, dass die Proportion solcher Voxel für die die Nullhypothese gilt, sehr klein wird, d.h.  $\pi(0) < 1$ . Bei fMRI-Daten beispielsweise ist diese Proportion sehr viel größer ( $\pi(0)$  geht gegen 1), da es sich hierbei um kleinere lokale Veränderungen handelt. Aus diesem Grund ist die Anzahl der Voxel, für die die Nullhypothese gilt, sehr viel größer. Deshalb eignet sich die FDR-Korrektur in SPM5 mit einem festgesetzten  $\pi(0) = 1$  nur für fMRT-, aber nicht für VBM-Daten.

Mittels des Korrekturalgorithmus von Chen und Storey erfolgt eine exakte Berechnung des  $\pi(0)$ , sodass sich diese auch für VBM-Daten eignet, was eine Steigerung der statistischen Power zur Folge hat (Chen et al., 2009; Storey, 2002; Storey und Tibshirani, 2003a, 2003b).

### 3.5.1.3.1 CSF

Die Gruppenanalyse der CSF-Daten erfolgte mittels einer Volumenanalyse auf Gesamthirnebene. Das Signifikanzniveau wurde erneut auf  $\alpha < 0,05$  (FDR-korrigiert für VBM-Daten, s.o.), festgesetzt. Auch hier wurde die Grenze zur Darstellung signifikanter Cluster auf mindestens fünf Voxel begrenzt.

Zusätzlich erfolgte für die signifikanten CSF-Regionen, die sich in unmittelbarer Nähe der ermittelten Volumendefizite der grauen Substanz befanden (Kontrast: „Patienten > Kontrollen“) eine Extraktion der  $\beta$ -Koeffizienten mittels der SPM-Applikation MarsBar (MARSeille Boîte À Région d'Intérêt) (Brett et al., 2002). Die so für jeden Probanden extrahierten  $\beta$ -Koeffizienten entsprechen dem mittleren Grauwert innerhalb des statistischen Clusters und bilden somit das gemittelte Volumen innerhalb des Bereichs in dem der Gruppenunterschied besteht ab. Diese Werte wurden anschließend mit den  $\beta$ -Koeffizienten

der VBM-Analyse der grauen Substanz mittels einer partiellen Korrelation (Kovariate: totales intrakranielles Volumen, TIV) korreliert (Zierhut et al., in Vorbereitung).

### 3.5.1.3.2 graue Substanz

Basierend auf Vorbefunden (Ellison-Wright et al., 2008; Honea et al., 2005; Shenton et al., 2001; Zierhut, 2010) wurde für die Gruppenanalyse der grauen Substanz eine SVC-Analyse mittels einer spezifischen ROI durchgeführt. Hierzu wurden für den Kontrast „Kontrollen > Patienten“ von insgesamt sieben Hirnregionen beider Hemisphären (anteriores Cingulum, ACC, Cuneus, STG, superior temporaler Sulcus, Insula, ventrolateraler präfrontaler Kortex, VLPFC und DLPFC) MNI-ROIs aus MarsBar (Brett et al., 2002) in eine einzelne Maske mittels der SPM Applikation „imcalc“ zusammengefasst. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 0,05$  (FDR-korrigiert für VBM-Daten, s.o.), gesetzt und die Grenze zur Darstellung signifikanter Cluster auf mindestens fünf Voxel begrenzt.

Um ein Maß für die Volumenveränderung der einzelnen Hirnregionen aus dem Gruppenvergleich zu erhalten, wurde ebenfalls mittels der SPM-Applikation MarsBar (MARSeille Boîte À Région d'Intérêt) (Brett et al., 2002) eine Extraktion der  $\beta$ -Koeffizienten für den Kontrast „Kontrollen > Patienten“ durchgeführt (s.o.). Diese Werte wurden anschließend als Variablen in die Regressionsanalyse integriert.

Um Unterschiede in der grauen Substanz zwischen Patienten mit ausgeprägter und weniger ausgeprägter Positiv- und Negativsymptomatik zu ermitteln, wurde ein Mediansplit der Patientengruppe anhand der Summenwerte der Subskalen Positiv- und Negativsymptomatik der PANSS durchgeführt. Anschließend wurden die Gruppen (Positivsymptomatik > 17 Punkte vs. Positivsymptomatik < 17 Punkte; Negativsymptomatik > 16,5 Punkte vs. Negativsymptomatik < 16,5 Punkte, siehe auch Tabelle 3) in einer einfaktoriellen ANOVA verglichen (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). Auch hier wurde eine Korrektur der räumlichen Glättung nach Hayasaka und Nichols (2003) durchgeführt (Positivsymptomatik: 5,9361 mm FWHM; Negativsymptomatik: 4,3404 mm FWHM). Eine Korrektur des Signifikanzniveaus für multiple Vergleiche mittels FDR nach Storey bzw. Chen und Kollegen (Chen et al., 2009; Storey, 2002; Storey und Tibshirani, 2003a, 2003b) war hier nicht erforderlich, da das berechnete  $\pi(0) = 0,9719$  betrug und somit nahezu dem in SPM5 festgesetzten  $\pi(0) = 1$  entsprach. Auch hier das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 0,05$  (FDR-korrigiert), gesetzt und die Grenze zur Darstellung signifikanter Cluster auf mindestens fünf Voxel begrenzt.

### 3.5.1.3.3 Korrelations- und Regressionsanalyse – graue Substanz

Basierend auf Vorbefunden der Korrelationsanalyse (Zierhut, 2010), wurden zusätzlich Regressionsanalysen durchgeführt. Zum einen erfolgte eine Regressionsanalyse mittels der extrahierten  $\beta$ -Koeffizienten. In diese wurden – analog zur Korrelationsanalyse – folgende acht Variablen eingeschlossen: Summenwert der Subskala Positivsymptomatik der PANSS, Summenwert der Subskala Negativsymptomatik der PANSS, Trefferrate und Reaktionszeit der 2-back Aufgabe sowie  $\beta$ -Koeffizienten der grauen Substanz des VLPFC, STG, Insula und ACC. Um das Signifikanzniveau für multiple Vergleiche zu korrigieren, wurde sowohl für die als Vorbefund vorliegende Korrelationsanalyse, als auch für die erste Regression (insgesamt 28 Korrelationen bzw. Regressionen) eine  $\alpha$ -Adjustierung mittels FDR nach Benjamini und Hochberg (1995) durchgeführt. Das korrigierte Signifikanzniveau betrug  $\leq 0,021$ .

Um die Ergebnisse der o.g. Regressionsanalyse gegen eine mögliche Zirkularität (Kriegeskorte et al., 2009) und auf einem statistisch konservativeren Niveau abzusichern, erfolgten zusätzlich zwei weitere Regressionsanalysen, welche mittels SPM5 und einer SVC (ROI s.o.) berechnet wurden. Hierbei wurde mit den VBM-Daten der grauen Substanz separat für den Summenwert der Subskala der Positivsymptomatik und der Negativsymptomatik der PANSS eine multiple lineare Regression (Kovariaten: Alter, Geschlecht) berechnet. Eine entsprechende Korrektur der räumlichen Glättung nach Hayasaka und Nichols (2003) ergab für die Regression der Positivsymptomatik einen korrigierten Term von 5,3081 mm FWHM, für die Regression der Negativsymptomatik von 5,3993 mm FWHM. Auch hier war eine Korrektur des Signifikanzniveaus für multiple Vergleiche mittels FDR nach Storey bzw. Chen und Kollegen (Chen et al., 2009; Storey, 2002; Storey und Tibshirani, 2003a, 2003b) nicht erforderlich, da das berechnete  $\pi(0) = 0,7450$  betrug und somit eine nur unwesentliche Veränderung der p-Werte zu erwarten war. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 0,05$  (FDR-korrigiert) gesetzt und die Grenze zur Darstellung signifikanter Cluster auf mindestens fünf Voxel begrenzt.

### 3.5.2 Volumen- und Formanalyse des Hippokampus (Studie 2)

Um die Reliabilität der manuellen Segmentierung zu überprüfen, wurde sowohl eine Inter-, als auch eine Intraraterreliabilität mittels des Interklassenkoeffizienten (ICC) durchgeführt. Hierzu wurden acht willkürlich aus beiden Gruppen ausgewählte Hippokampi wiederholt segmentiert und korrelativ miteinander verglichen. Die Größe des ICC wurde anschließend mittels der von Portney and Watkins (2000) erstellten Rangreihe in ihrer Güte beurteilt (0 bis



---

0,2 = schwache Übereinstimmung; 0,3 bis 0,4 = ausreichende Übereinstimmung; 0,5 bis 0,6 = mäßige Übereinstimmung; 0,7 bis 0,8 = starke Übereinstimmung; > 0,8 = nahezu perfekte Übereinstimmung) (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

### 3.5.2.1 Gruppenanalyse der Hippokampus Volumen-Daten

Um die Hippokampusvolumina bzgl. Gruppen- oder Hemisphärenunterschiede zu untersuchen, wurde eine zweifaktorielle ANOVA (Faktor 1 = Gruppe, Faktor 2 = Hemisphäre) verwendet. Als Posthoc-Test diente eine einfaktorielle ANOVA.

### 3.5.2.2 Vorbefunde: Gruppenanalyse der Hippokampus Form-Daten

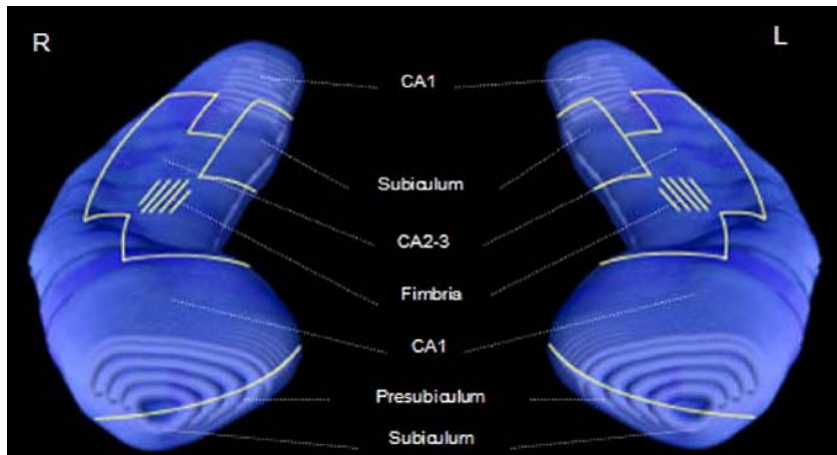
Für die Formanalyse der Hippokampi – durchgeführt von Graßmann (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*) – wurden die Grauwerte, welche die Distanzinformationen enthielten, mittels einfaktorieller ANCOVA (Faktor = Gruppe, Kontrollvariablen: Alter, TIV) gruppenweise in SPM5 verglichen. Das Signifikanzniveau wurde erneut auf  $\alpha < 0,05$ , korrigiert auf Pixelebene mittels FDR, festgesetzt. In die weitere Analyse wurden nur Cluster mit einer Größe von mindestens fünf Pixeln aufgenommen.

Für die graphische Darstellung der Formveränderungen wurden die in der ANCOVA ermittelten T-Wert-Karten des Gruppenunterschieds (Kontrast: Kontrollen > Patienten) in Form von Grauwerten in das ucf-Format rückkonvertiert. Dies ermöglichte die Darstellung der Gruppenunterschiede in dreidimensionaler Form. Anschließend erfolgte eine Projektion der T-Werte auf die gemittelten Hippokampi beider Hemisphären, welche in Spektralfarben einheitlich für beide Hemisphären dargestellt wurden. Weiße und rote Bereiche kennzeichnen hierbei solche Bereiche, die bei der Patientengruppe signifikant vermindert sind. Schwarzviolette Bereiche dagegen Hippokampusareale, die bei der Kontrollgruppe signifikant vermindert sind (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

Um die in der Gruppenanalyse gefundenen signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen einer bestimmten Subregion des Hippokampus zuzuordnen, wurden auf die gemittelten Hippokampi analog des MR-Protokolls von Frisoni und Kollegen (Frisoni et al., 2008; 2006) die Oberflächenabgrenzungen der einzelnen hippokampalen Subregionen projiziert. Diese distinkten lokalen Abgrenzungen basierten wiederum auf dem MR-Atlas von Duvernoy (Duvernoy und Bourgouin, 1998) (siehe Abbildungen 13 und 14). Hierfür wurden die gemittelten Hippokampi in ihrer Form und Ausrichtung dem Hippokampus aus dem MR-Protokoll von Frisoni angepasst. Somit war eine

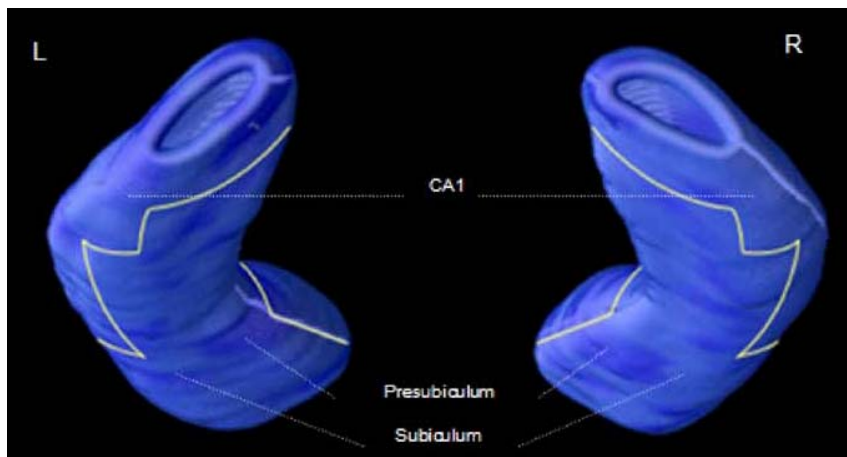


Übertragung der Grenzen für die einzelnen hippocampalen Subregionen möglich. Diese Grenzen wurden anschließend auf den gemittelten Hippokampus übertragen und auf die T-Wert-Karten für beide Hemisphären projiziert. Damit wurde eine genaue Zuordnung der signifikanten Gruppenunterschiede zu einzelnen Subregionen gewährleistet (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14) (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).



**Abbildung 13:**

Darstellung der Hippokampussubregionen nach dem MR-Protokoll von Frisoni et al. (2006). Zu sehen ist hier die Sichtweise von anterior nach posterior.



**Abbildung 14:**

Darstellung der Hippokampussubregionen nach dem MR-Protokoll von Frisoni et al. (2006). Zu sehen ist hier die Sichtweise von posterior nach anterior.

Um weiterhin ein Maß für die Formveränderung des Hippokampus zu erhalten, wurde mittels der SPM-Applikation MarsBar (Brett et al., 2002) eine Extraktion der  $\beta$ -Koeffizienten (s.o.)

für den Kontrast „Kontrollen > Patienten“ durchgeführt. Diese Werte wurden anschließend als Variablen in die Regressions- und Korrelationsanalyse integriert (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

### **3.5.2.3 Korrelationsanalyse**

In die Regressions- und Korrelationsanalyse der Hippokampusdaten gingen folgende Variablen ein: Hippokampusvolumen,  $\beta$ -Koeffizienten des Kontrastes Kontrollen > Patienten aus der Formanalyse, Summenwert der Subskala Positivsymptomatik der PANSS, Summenwert der Subskala Negativsymptomatik der PANSS sowie die Chlorpromazin-äquivalenzdosis als Maß für die aktuelle neuroleptische Erhaltungsdosis.

Es wurde je nach Skalenniveau der Variablen entweder ein Pearson- oder ein Spearman Rho Korrelationskoeffizient berechnet. Die Regressionsanalyse entsprach einer linearen Regression (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

### **3.5.3 fMRT-Studie (Studie 3)**

Die statistische Gruppenanalyse der fMRT-Daten, die hier für Studie 3 verwendet wurden, wurde mittels SPM2 durchgeführt und erfolgte bereits im Rahmen der Diplomarbeit im Fach Neurowissenschaften (Zierhut, 2005). Darauf aufbauend wurde zum einen der Zeitverlauf des fMRT-BOLD-Signals im linken Hippokampus dargestellt und zum anderen eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Dies hatte einerseits zum Ziel, vorliegende Gruppenunterschiede in der neuronalen Aktivität anhand der prozentualen Signalveränderung besser veranschaulichen zu können und andererseits um mögliche Zusammenhänge zwischen der neuronalen Aktivierung und der Psychopathologie der Schizophrenie zu ermitteln.

Die Analyse der Verhaltensdaten und die Korrelationsanalyse erfolgte mittels SPSS, Version 11.

#### **3.5.3.1 Vorbefunde: Gruppenanalyse der Verhaltensdaten (LOP)**

Die Analyse der Verhaltensdaten aus den Versuchen 1 (LOP-Paradigma mit freiem Abruf) und 2 (Wiedererkennungsparadigma 24 Stunden nach Versuch 1) erfolgte mittels einer einfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010). In die Analyse des Versuches 2 gingen nur solche Datensätze ein, bei denen die Wiedererkennungslleistung über dem Zufallslevel von 50 % lag. Hierzu wurde der Diskriminationsindex

$d'$  (Green, 1966; Swets, 1964) berechnet. Somit konnten für Versuch 1 Datensätze von 13 Kontrollprobanden und elf Patienten und für Versuch 2 von elf Kontrollprobanden und neun Patienten eingeschlossen werden (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

### **3.5.3.2 Vorbefunde: Gruppenanalyse der fMRT-Daten**

Die statistische Analyse der fMRT-Daten erfolgte ereignis-korreliert (englisch „event-related“) mittels des Allgemeinen Linearen Modells (ALM), welche einem Vergleich des beobachteten und dem theoretisch erforderlichen zeitlichen Verlaufs des BOLD-Signals entspricht. Folgende Versuskontraste wurden zum Vergleich der Aktivität verschiedener Versuchsbedingungen verwendet (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010):

- deep vs. shallow: Vergleich der Aktivierung zwischen der semantischen und der perzeptuellen Enkodierungsphase.
- hits vs. misses: Vergleich der Aktivierung während der Enkodierungsphase zwischen im freien Abruf wieder erinnerten und nicht erinnerten Wörtern.

Basierend auf diesen Kontrasten wurde in der anschließenden random-effects Analyse der Gruppenvergleich mittels einfaktorier ANOVA (Faktor = Gruppe) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,01 (unkorrigiert für multiple Vergleiche) festgelegt. Für den Kontrast deep vs. shallow wurde, wie auch bei der VBM der grauen Substanz, hypothesengeleitet eine SVC-Analyse mittels spezifischer ROIs (spherische ROI mit einem Durchmesser von 5 mm im linken Hippokampus; spherische ROI mit einem Durchmesser von 15 mm im linken inferioren präfrontalen Kortex, LIPFC) durchgeführt. Es wurden nur solche Cluster mit einer Größe von mindestens fünf Voxeln dargestellt (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

### **3.5.3.3 Zeitverlauf des fMRT-BOLD-Signals im linken Hippokampus**

Um den Gruppenunterschied in der neuronalen Aktivierung des Hippokampus im Sinne einer Hyperaktivierung zu veranschaulichen, wurde der Zeitverlauf des fMRT-BOLD-Signals innerhalb der Hippokampus-ROI für beide Gruppen getrennt extrahiert. Dies ermöglichte eine graphische Darstellung der prozentualen Signaländerung über die Zeit während der semantischen Enkodierung für Patienten und gesunde Kontrollen (Zierhut et al., 2010).

### 3.5.3.4 Korrelationsanalyse

Aufbauend auf den Vorbefunden von Zierhut (Zierhut, 2005) wurden mittels der MarsBar-Toolbox von Brett und Kollegen (2002) die  $\beta$ -Koeffizienten des signifikanten ROI-Clusters des linken Hippokampus für den Kontrast deep vs. shallow extrahiert und anschließend in die Korrelationsanalyse integriert. In diesem Fall entsprechen die so für jeden Probanden extrahierten  $\beta$ -Koeffizienten dem Grad der Übereinstimmung zwischen dem postulierten und dem tatsächlichen Zeitverlauf des fMRT-BOLD-Signals.

Um den Zusammenhang zwischen der aktuellen Symptomatik, der Gedächtnisleistung und der neuronalen Aktivität – reflektiert durch den extrahierten  $\beta$ -Koeffizienten – in der Patientengruppe zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse mittels der Korrelationskoeffizienten Pearson bzw. Spearman Rho (zweiseitig) durchgeführt. In diese Korrelationsanalyse gingen folgende Variablen ein: Summenwert der Subskala Positivsymptomatik der PANSS, Summenwert der Subskala Negativsymptomatik der PANSS, Anzahl wieder erinnerter Wörter im freien Abruf sowie die extrahierten  $\beta$ -Koeffizienten aus der ROI des linken Hippokampus (Zierhut et al., 2010).

## IV Ergebnisse

### 4.1 Studie 1

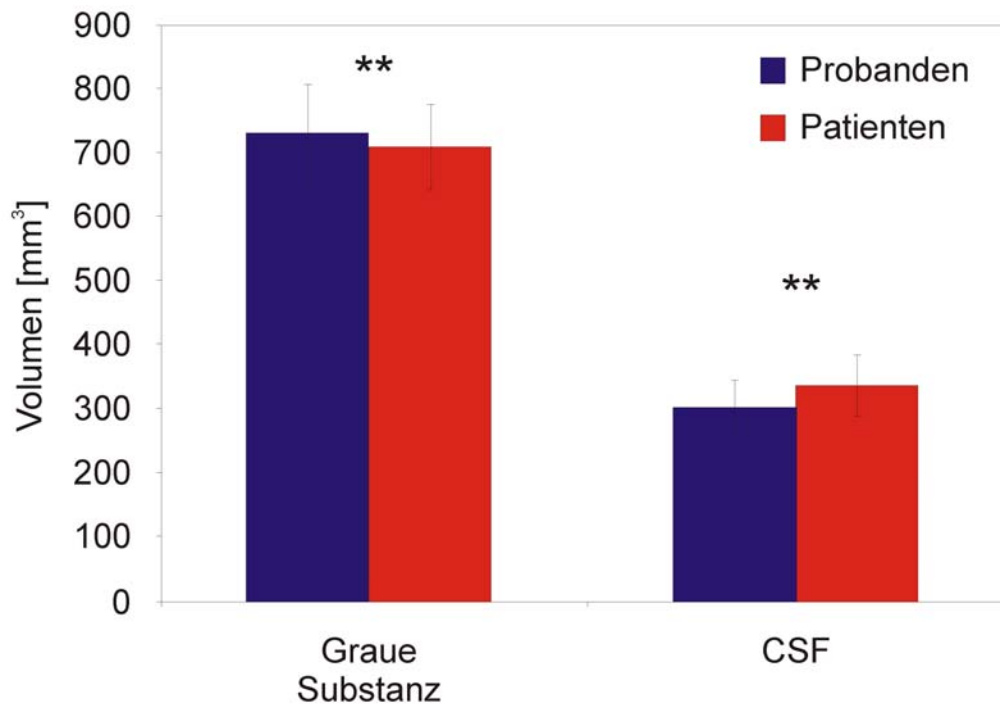
#### 4.1.1 absolute und relative Volumina der grauen Substanz und CSF

Das absolute Volumen der CSF war bei Patienten mit Schizophrenie signifikant erhöht ( $F_{1,68} = 9,718$ ;  $p = 0,003$ ). Die Analyse der relativen Volumina der grauen Substanz (GM) und der CSF ergab ebenfalls signifikante Gruppeneffekte. So war in der Patientengruppe das relative Volumen der grauen Substanz ( $F_{1,68} = 11,84$ ;  $p = 0,001$ ) signifikant reduziert, während das Volumen der CSF ( $F_{1,68} = 12,79$ ;  $p = 0,001$ ) signifikant erhöht war (Tabelle 7, Abbildung 18).

#### **Tabelle 7:**

Darstellung des absoluten Volumens im Mittel (MW) inklusive der Standardabweichung (SD) sowie des mittleren relativen Volumens [%] der grauen Substanz (GM) und der CSF für Kontroll- und Patientengruppe getrennt. \*\* einfaktorielle ANOVA;  $p > 0,000$ ; \* einfaktorielle ANOVA;  $p > 0,001$ .

	Probanden		schizophrene Patienten	
	MW	SD	MW	SD
Volumen GM	734,75	75,69	712,77	66,28
Volumen CSF	305,85	42,46	339,72*	48,39
relatives Volumen GM	48,06	1,94	46,30**	2,32
relatives Volumen CSF	20,01	1,98	22,09**	2,84



**Abbildung 15:**

Darstellung der mittleren relativen Volumina [%] der grauen Substanz und CSF inkl. Standardabweichung für Patienten und gesunde Probanden getrennt. \*\* einfaktorielles ANOVA;  $p > 0,000$ .

#### 4.1.1.1 Korrelationsanalyse – relative Volumina

In der Korrelationsanalyse der relativen Volumina innerhalb der Patientengruppe zeigte sich weiterhin, dass das relative Volumen der grauen Substanz negativ mit dem relativen Volumen der CSF korreliert war. Eine Volumenerhöhung in der einen Substanz ging somit mit einer Verminderung der anderen Substanz einher. Beide relativen Volumina waren invers mit dem Alter assoziiert (Tabelle 8).

Bezüglich der Psychopathologie zeigten sich positive Korrelationen zwischen dem relativen CSF-Volumen und der Ausprägung des Negativsymptoms „stereotype Gedanken“ (Item-Nr. 7 der PANSS Subskala Negativsymptomatik) (Tabelle 8). Das heißt je größer das CSF-Volumen war, desto prominenter lag auch die Symptomatik vor.

**Tabelle 8:**

Korrelation (Pearson bzw. Spearman Rho,  $r$ ) des relativen Volumens der grauen Substanz ( $GM_{rel}$ ) mit dem relativen CSF-Volumen ( $CSF_{rel}$ ) mit demographischen Daten sowie der aktuellen Psychopathologie innerhalb der Patientengruppe.

	$r$	p-Wert
$GM_{rel} \times CSF_{rel}$	- 0,837	0,000
$GM_{rel} \times \text{Alter}$	- 0,683	0,000
$CSF_{rel} \times \text{Alter}$	0,475	0,005
$CSF_{rel} \times \text{Stereotype Gedanken (N7 - PANSS)}$	0,361	0,036

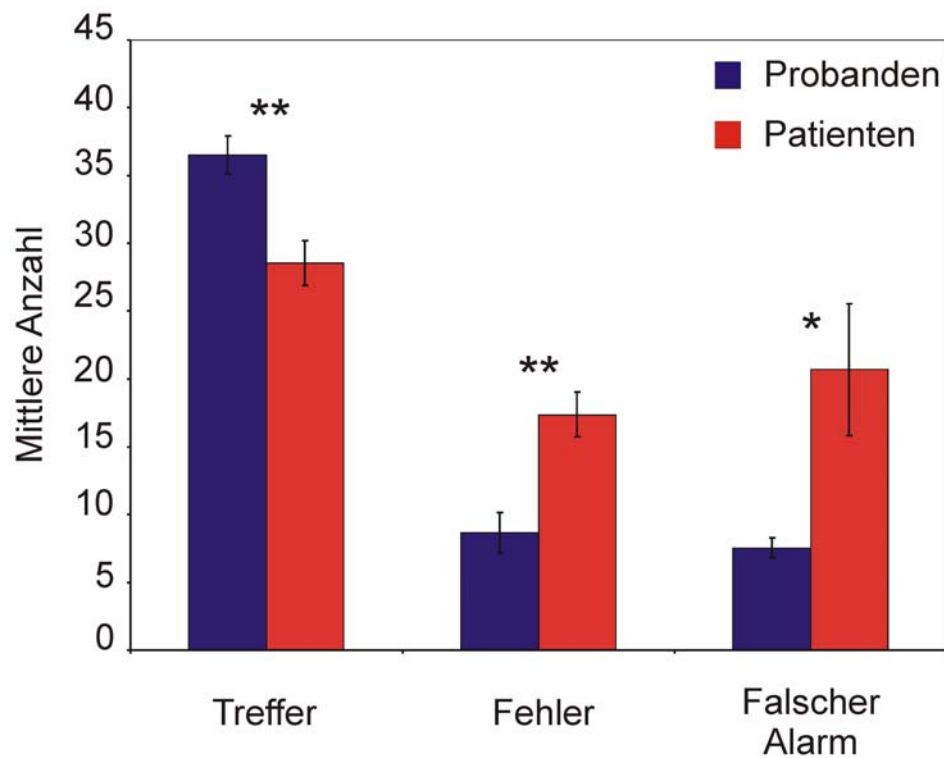
#### 4.1.2 Vorbefunde: Verhaltensdaten 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe

Vorbefunde von Zierhut (Zierhut, 2010) zeigten signifikante Performanzdefizite in der 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden (Treffer:  $F_{1,50} = 13,37$ ;  $p = 0,001$ ; Fehler:  $F_{1,50} = 15,65$ ;  $p < 0,001$ ). Weiterhin war die Anzahl an falschen Alarmen bei der Patientengruppe signifikant erhöht ( $F_{1,50} = 7,20$ ;  $p = 0,01$ ). In Tabelle 9 und der Abbildung 16 sind o.g. Ergebnisse gesondert für beide Versuchsgruppen dargestellt.

**Tabelle 9:**

Dargestellt ist die mittlere Anzahl (WM) an Treffern, Fehlern und falschen Alarmen in der 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe inkl. Standardfehler des Mittelwertes (sem) für die Probanden- und Patientengruppe getrennt (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). \*\* einfaktorische ANOVA  $p < 0,001$ ; \* einfaktorische ANOVA  $p < 0,01$ .

		Probanden		schizophrene Patienten	
		MW	sem	MW	sem
Durchgang 1	Treffer	21,73	0,92	16,69**	1,02
	Fehler	4,27	0,92	9,23**	1,02
	falscher Alarm	5,27	0,50	14,31*	3,11
Durchgang 2	Treffer	14,77	0,59	11,85*	0,66
	Fehler	4,38	0,66	8,15**	0,77
	falscher Alarm	2,27	0,34	6,38	2,05
Summe	Treffer	36,5	1,42	28,54**	1,65
	Fehler	8,65	1,49	17,38**	1,63
	falscher Alarm	7,54	0,73	20,69*	4,90



**Abbildung 16:**

Mittlere Anzahl inkl. Standardfehler des Mittelwertes (sem) für Treffer, Fehler und falschen Alarm beider Versuchsgruppen (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). \*\* einfaktorielles ANOVA  $p < 0,001$ ; \* einfaktorielles ANOVA  $p < 0,01$ .

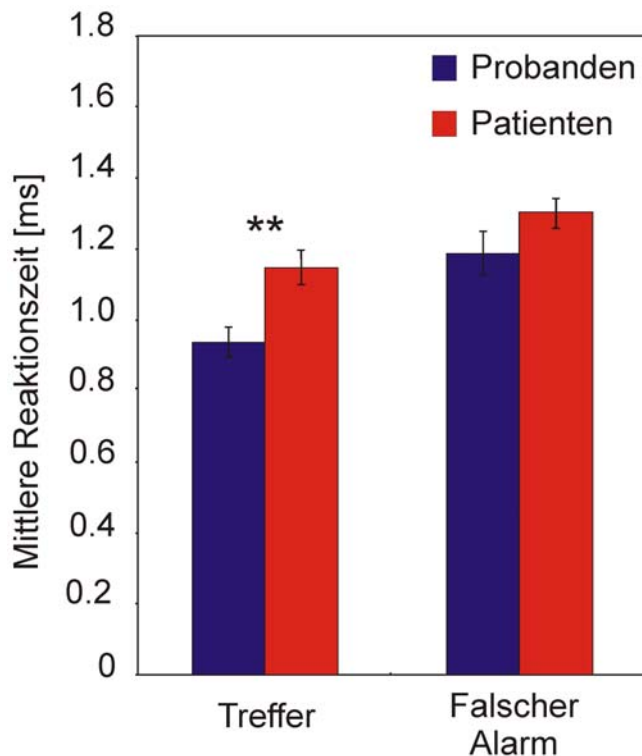
Die Analyse der Reaktionszeiten zeigte, dass schizophrene Patienten eine signifikant höhere Reaktionszeit aufwiesen als die gesunden Kontrollprobanden ( $F_{1,50} = 11,32$ ;  $p = 0,001$ ) (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 und Abbildung 17 veranschaulicht.



**Tabelle 10:**

Mittlere Anzahl (MW) inkl. Standardfehler des Mittelwertes (sem) für die Reaktionszeiten bei einem Treffer bzw. einem falschen Alarm für Probanden und Patienten getrennt (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). \*\* einfaktorielle ANOVA  $p < 0,001$ ; \* einfaktorielle ANOVA  $p < 0,01$ .

		Probanden		Patienten	
		MW	sem	MW	sem
Durchgang 1	Treffer	0,94*	0,04	1,15	0,05
	falscher Alarm	1,06*	0,05	1,30	0,05
Durchgang 2	Treffer	0,93*	0,04	1,15	0,46
	falscher Alarm	1,38	0,10	1,29	0,05
Summe	Treffer	0,94**	0,04	1,15	0,05
	falscher Alarm	1,19	0,06	1,30	0,04

**Abbildung 17:**

Mittlere Anzahl inkl. Standardfehler des Mittelwertes (sem) für die Reaktionszeiten bei einem Treffer bzw. einem falschen Alarm für Probanden und Patienten getrennt (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). \*\* einfaktorielle ANOVA  $p < 0,001$ .

### 4.1.3 VBM-Daten

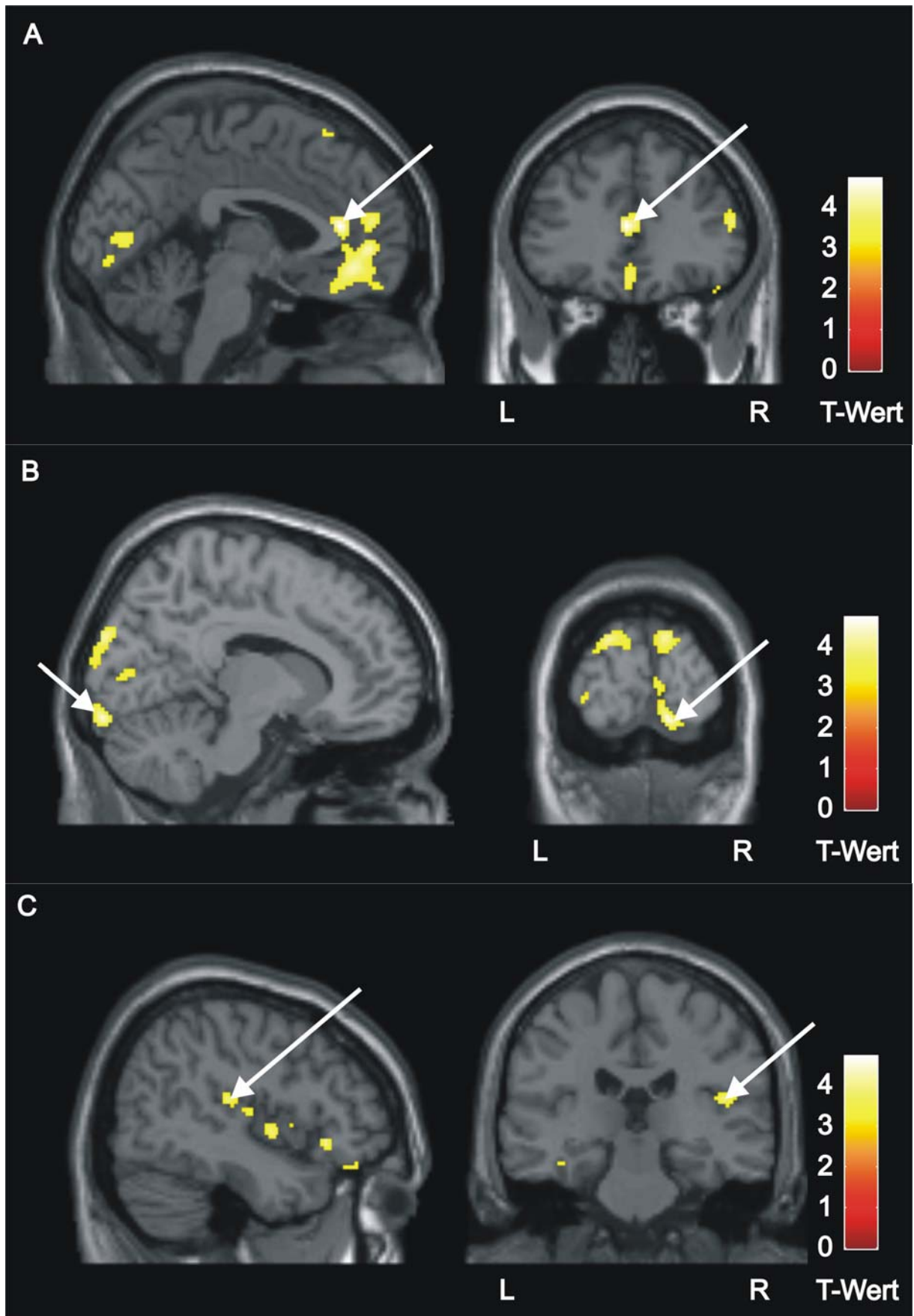
#### 4.1.3.1 Graue Substanz

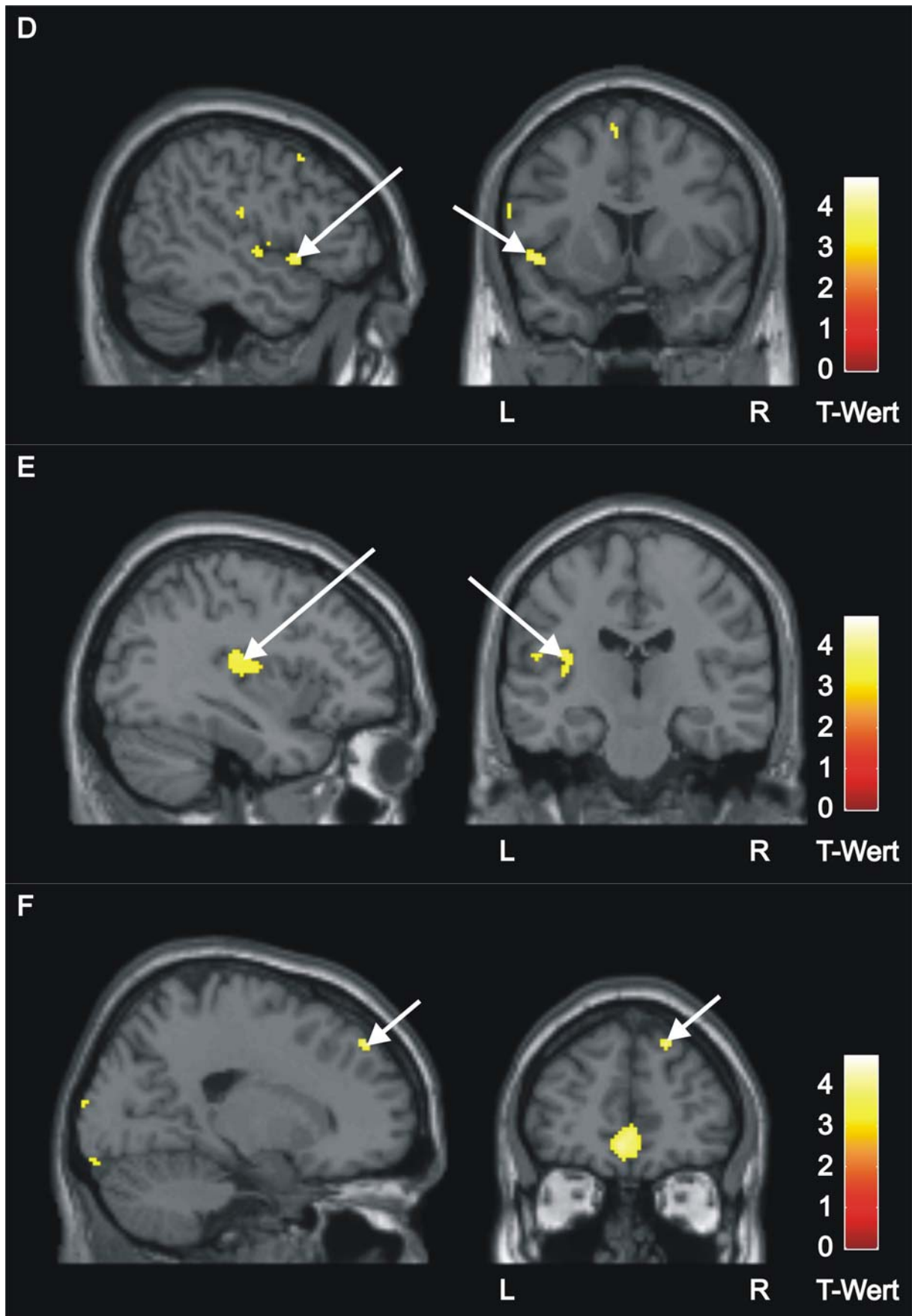
Die SVC-Analyse mittels ROI ergab signifikante Gruppenunterschiede im Sinne einer Volumenminderung in der Patientengruppe im ACC, dem Cuneus, dem Gyrus und Sulcus temporalis superior, der Insula sowie dem DLPFC und dem VLPFC (Tabelle 11, Abbildung 18). Gruppenunterschiede im Sinne einer Volumenvergrößerung in der Patientengruppe konnten nicht festgestellt werden (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

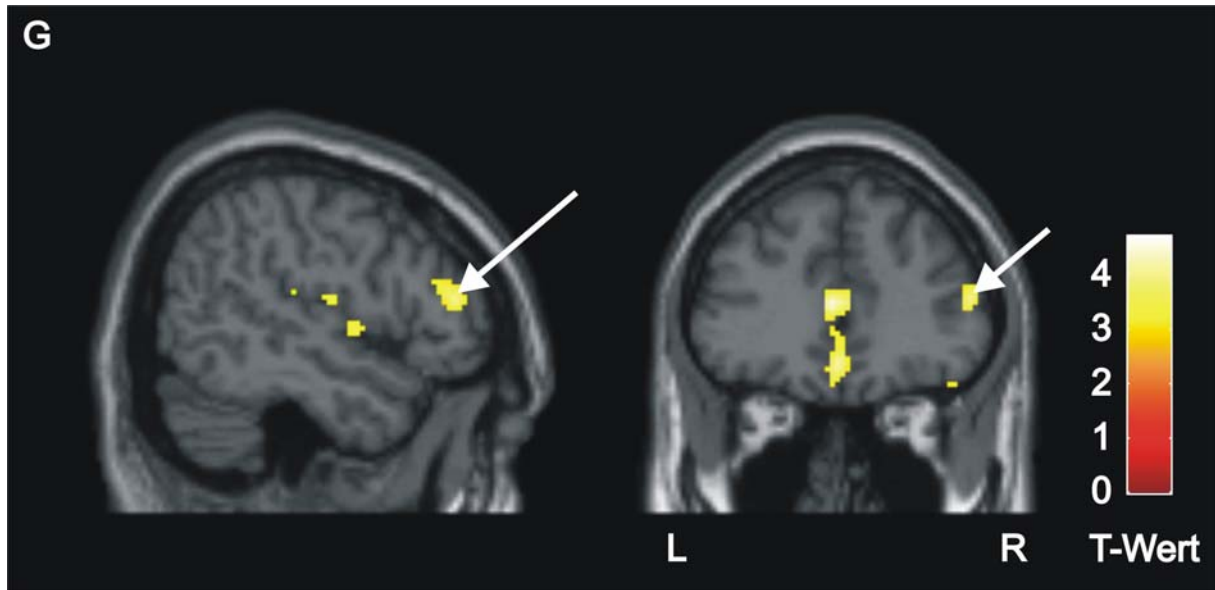
#### Tabelle 11:

Ergebnisse der SVC-Analyse mittels ROI zwischen den Versuchsgruppen für den Kontrast gesunde Probanden > Patienten. Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$ ;  $\pi(0) = 0,473$  (Chen et al., 2009; Storey, 2002; Storey und Tibshirani, 2003a, 2003b).

ROI	Hemisphäre	K	MNI Koordinaten			T-Wert	p-Wert
			x	y	z		
Anteriores Cingulum	links	214	- 2	36	12	4,91	0,032
Cuneus	rechts	89	12	- 94	- 14	4,46	0,032
Gyrus temporalis superior	rechts	18	46	- 26	16	3,98	0,032
Sulcus temporalis superior	links	39	- 48	10	- 4	3,99	0,032
Insula	links	46	- 36	- 20	18	3,83	0,032
Dorsolateraler präfrontaler Cortex	rechts	17	20	46	44	4,12	0,032
Ventrolateraler präfrontaler Cortex	rechts	55	52	38	14	4,14	0,032







**Abbildung 18:**

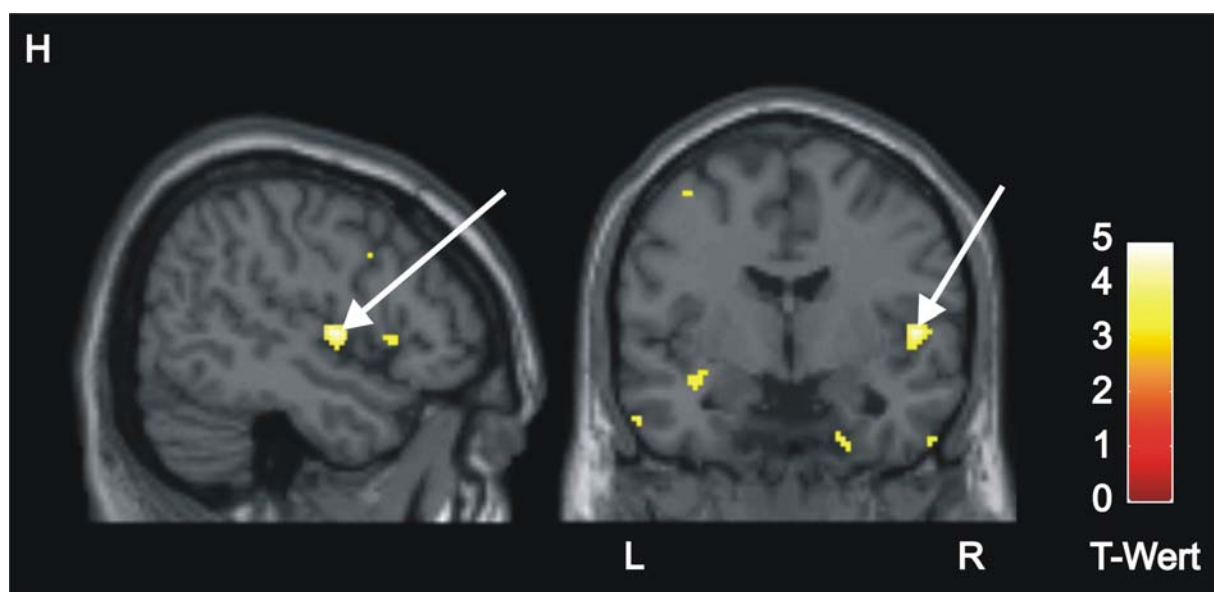
Ergebnisse der SVC-Analyse mittels ROI zwischen den Versuchsgruppen für den Kontrast gesunde Probanden > Patienten. Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$   
A ACC, B Cuneus, C STG, D Sulcus temporalis superior, E Insula, F DLPFC, G VLPFC.

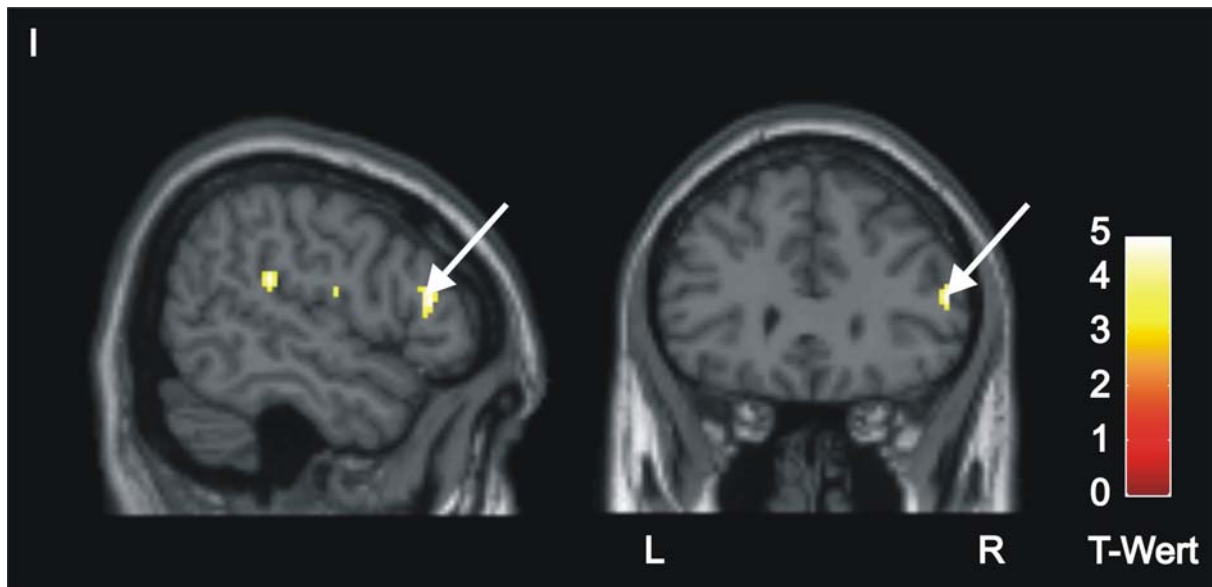
Für den Mediansplit, welcher innerhalb der Patientengruppe durchgeführt wurde, um solche Areale zu ermitteln, die symptom-spezifische Auffälligkeiten belegen, zeigte sich, dass bei Patienten, die eine ausgeprägte Positivsymptomatik hatten, einen signifikant verkleinerten STG aufwiesen. Für Patienten mit einer ausgeprägten Negativsymptomatik konnte ein ähnliches Muster für den VLPFC ermittelt werden (Tabelle 12, Abbildung 19).

**Tabelle 12:**

Ergebnisse der SVC-Analyse mittels ROI innerhalb der Patientengruppe (getrennt mittels Mediansplit) für die Kontraste PANSS Subskala Positivsymptomatik: Ausprägung hoch > niedrig und PANSS Subskala Negativsymptomatik: Ausprägung hoch > niedrig. Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$ .

ROI – Mediansplit	Hemisphäre	K	MNI Koordinaten			T-Wert	p-Wert
			x	y	z		
PANSS positiv: hoch > niedrig							
Gyrus temporalis superior	rechts	5	52	-6	4	3,74	0,047
PANSS negativ: hoch > niedrig							
Ventrolateraler präfrontaler Kortex	rechts	27	54	30	14	4,77	0,028





**Abbildung 19:**

Ergebnisse des Mediansplits der Patientengruppe. Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$ ; **H** PANSS Subskala Positivsymptomatik: Ausprägung hoch > niedrig STG  
**I** PANSS Subskala Negativsymptomatik: Ausprägung hoch > niedrig VLPFC.

#### 4.1.3.1.1 Vorbefunde: Korrelationsanalyse – graue Substanz

Die Korrelationsanalyse von Zierhut (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*) zeigte signifikante Assoziationen zwischen der Performanz in der 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe und dem Volumen des STG rechts. Diese Korrelation war nur in der Patientengruppe evident. Das heißt, je größer das Volumen des STG war, desto besser war auch die Gedächtnisleistung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Weiterhin hing die Leistung und die Höhe der Reaktionszeit im 2-back von der Ausprägung der Negativsymptomatik ab: Je prominenter die Negativsymptomatik vorlag, desto geringer war die Leistung und desto höher die Reaktionszeit im 2-back. Die Ausprägung der Negativsymptomatik korrelierte außerdem negativ mit dem Volumen des rechten VLPFC.

Auf der anderen Seite zeigten sich negative Assoziationen zwischen den Volumina temporalen und mediofrontalen Areale und der Ausprägung der Positivsymptomatik in dem Sinne, dass je kleiner die Volumina, desto ausgeprägter war die Positivsymptomatik (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*) (Tabelle 13).



**Tabelle 13:**

Partielle Korrelationskoeffizienten (2-seitig) mit den Kovariaten: Alter, Geschlecht und Anzahl an absolvierten Schuljahren der Patientengruppe (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).  $\alpha_{\text{FDR-korrigiert}} \leq 0,021$ . Korrelationskoeffizienten, die nach der  $\alpha$ -Adjustierung mittels FDR nur noch im Trend signifikant waren, wurden *kursiv* dargestellt.

partielle Korrelationskoeffizienten	r	p-Wert
Anzahl Treffer 2-back x Gyrus temporalis superior rechts	0,509	0,016
Anzahl Treffer 2-back x PANSS Subskala Negativsymptomatik	- 0,573	0,005
<i>Reaktionszeit (Treffer 2-back) x PANSS Subskala Negativsymptomatik</i>	<i>0,502</i>	<i>0,034</i>
PANSS Subskala Negativsymptomatik x ventrolateraler präfrontaler Kortex rechts	- 0,545	0,009
PANSS Subskala Positivsymptomatik x anteriores Cingulum	- 0,565	0,006
PANSS Subskala Positivsymptomatik x Gyrus temporalis superior	- 0,582	0,004
<i>PANSS Subskala Positivsymptomatik x Insula</i>	<i>- 0,466</i>	<i>0,029</i>

#### 4.1.3.1.2 Regressionsanalyse – graue Substanz

Analog zu den Ergebnissen der Korrelationsanalyse sagte der Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik, wie auch der Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik die Performanz in der Arbeitsgedächtnisaufgabe vorher. Im statistischen Trend war die Ausprägung der Negativsymptomatik ebenfalls mit der Reaktionszeit im 2-back Arbeitsgedächtnisparadigma assoziiert. Das heißt, je ausgeprägter die Negativsymptomatik vorlag, desto langsamer reagierten die Patienten im 2-back.

Weiterhin sagte das Volumen des VLPFC den Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik vorher, während Volumen des ACC, des STG und der Insula den Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik statistisch vorhersagten (Tabelle 14).



**Tabelle 14:**

Lineare Regression innerhalb der Patientengruppe.  $\alpha_{\text{FDR-korrigiert}} \leq 0,021$ .  $\beta$ -Koeffizienten, die nach einer  $\alpha$ -Adjustierung nur noch im Trend signifikant waren, wurden *kursiv* dargestellt. ( $\beta$  =  $\beta$ -Koeffizient;  $R^2$  = durch das Regressionsmodell aufgeklärter Varianzanteil).

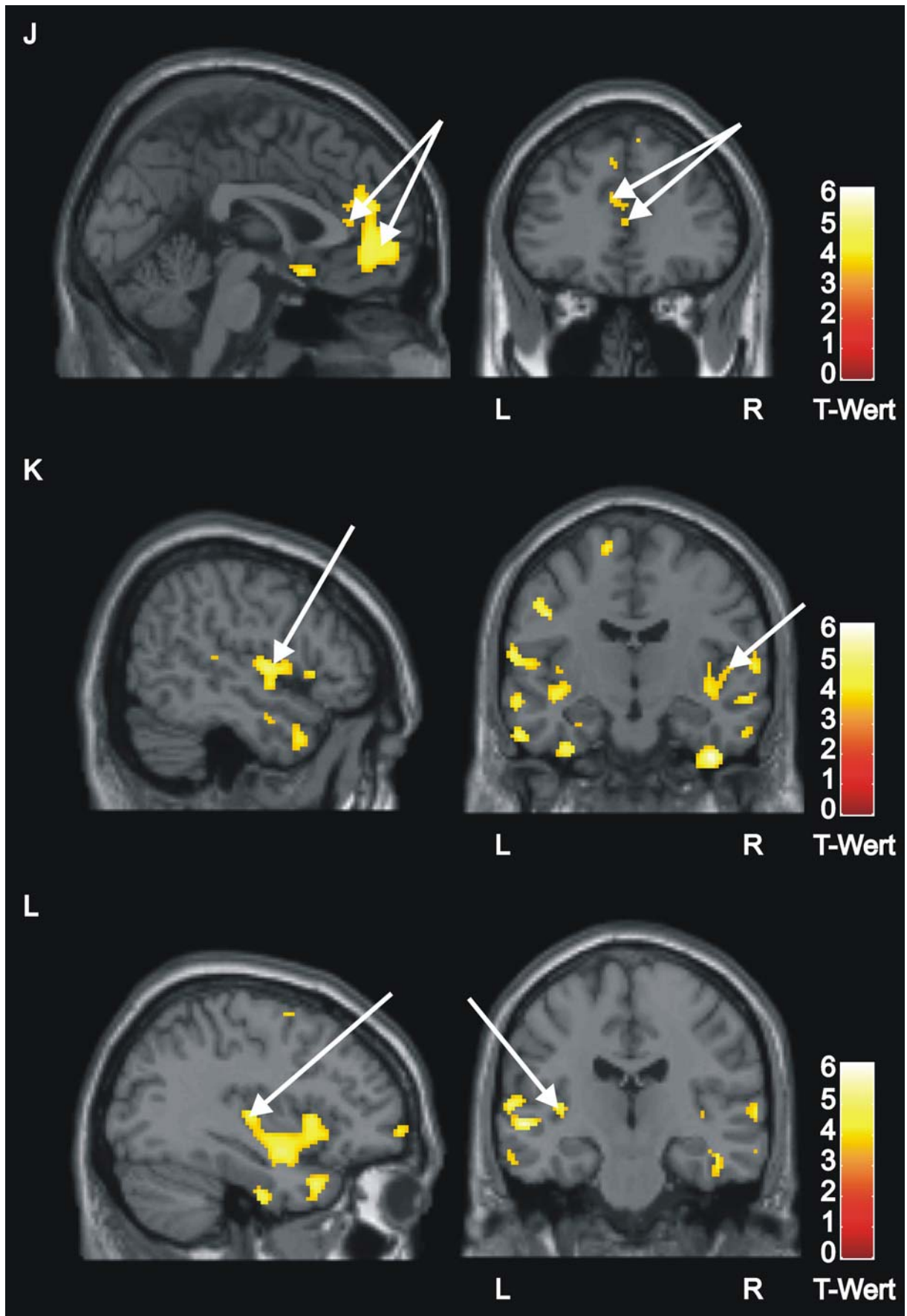
	$\beta$	$R^2$	p-Wert
Anzahl Treffer 2-back x PANSS Subskala Positivsymptomatik	- 0,482	0,232	0,013
Anzahl Treffer 2-back x PANSS Subskala Negativsymptomatik	- 0,568	0,322	0,002
<i>Reaktionszeit (Treffer) x PANSS Subskala Negativsymptomatik</i>	<i>0,420</i>	<i>0,177</i>	<i>0,032</i>
PANSS Subskala Negativsymptomatik x ventrolateraler präfrontaler Kortex	- 0,504	0,254	0,009
PANSS Subskala Positivsymptomatik x anteriores Cingulum	- 0,529	0,280	0,005
PANSS Subskala Positivsymptomatik x Gyrus temporalis superior	- 0,519	0,297	0,007
PANSS Subskala Positivsymptomatik x Insula	- 0,501	0,251	0,009

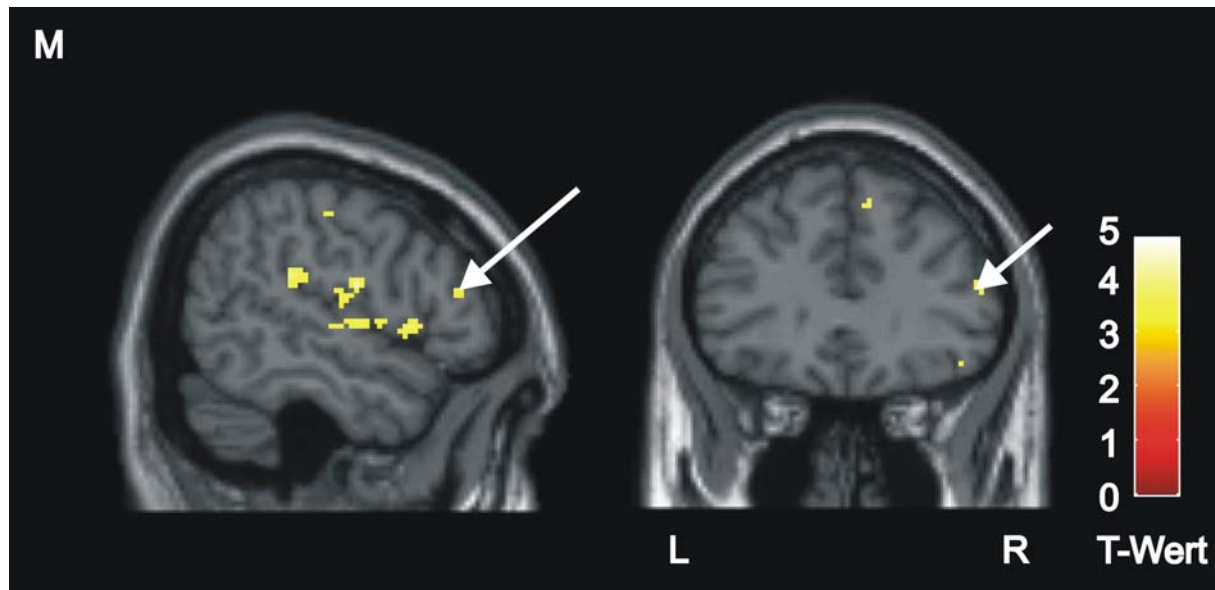
In zwei weiteren, mittels SPM 5 (SVC) berechneten multiplen linearen Regressionsanalysen (Kovariaten: Alter, Geschlecht), konnten oben dargestellte Assoziationen zwischen Volumenreduktionen im ACC, dem STG und der Insula mit der Positivsymptomatik sowie in einem statistischen Trend zwischen Volumenreduktionen im VLPFC und der Negativsymptomatik repliziert und auf einem statistisch konservativeren Niveau untermauert werden (Tabelle 15, Abbildung 20). Das heißt, dass bei Patienten mit Schizophrenie temporale Volumenreduktionen die Ausprägung der Positivsymptomatik und Volumenreduktionen im präfrontalen Kortex die Ausprägung der Negativsymptomatik statistisch direkt vorhersagen konnten.

**Tabelle 15:**

Multiple lineare Regression innerhalb der Patientengruppe mittels SVC (ROI s.o.) für die Kontraste PANSS Subskala zur Positivsymptomatik und PANSS Subskala zur Negativsymptomatik (Kovariaten: Alter und Geschlecht). Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$ .

Regression	MNI						T-Wert	p-Wert
	Hemisphäre	K	x	y	z	Koordinaten		
PANSS Positivsymptomatik								
Anteriores Cingulum		322	0	48	0		4,58	0,004
		10	0	36	12		3,54	0,008
Gyrus temporalis superior	rechts	1125	40	2	-14		5,99	0,002
			52	-6	4		3,74	0,009
Insula	links	887	-38	-2	-14		5,62	0,002
			-36	-20	0		4,05	0,005
PANSS Negativsymptomatik								
Ventrolateraler präfrontaler Kortex	rechts	7	54	32	14		3,50	0,053





**Abbildung 20:**

Ergebnisse der multiplen linearen Regression mittels SVC (ROI s.o.) innerhalb der Patientengruppe. Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$ ;

PANSS Subskala Positivsymptomatik: **J ACC K STG L** Insula

PANSS Subskala Negativsymptomatik: **M** VLPFC.

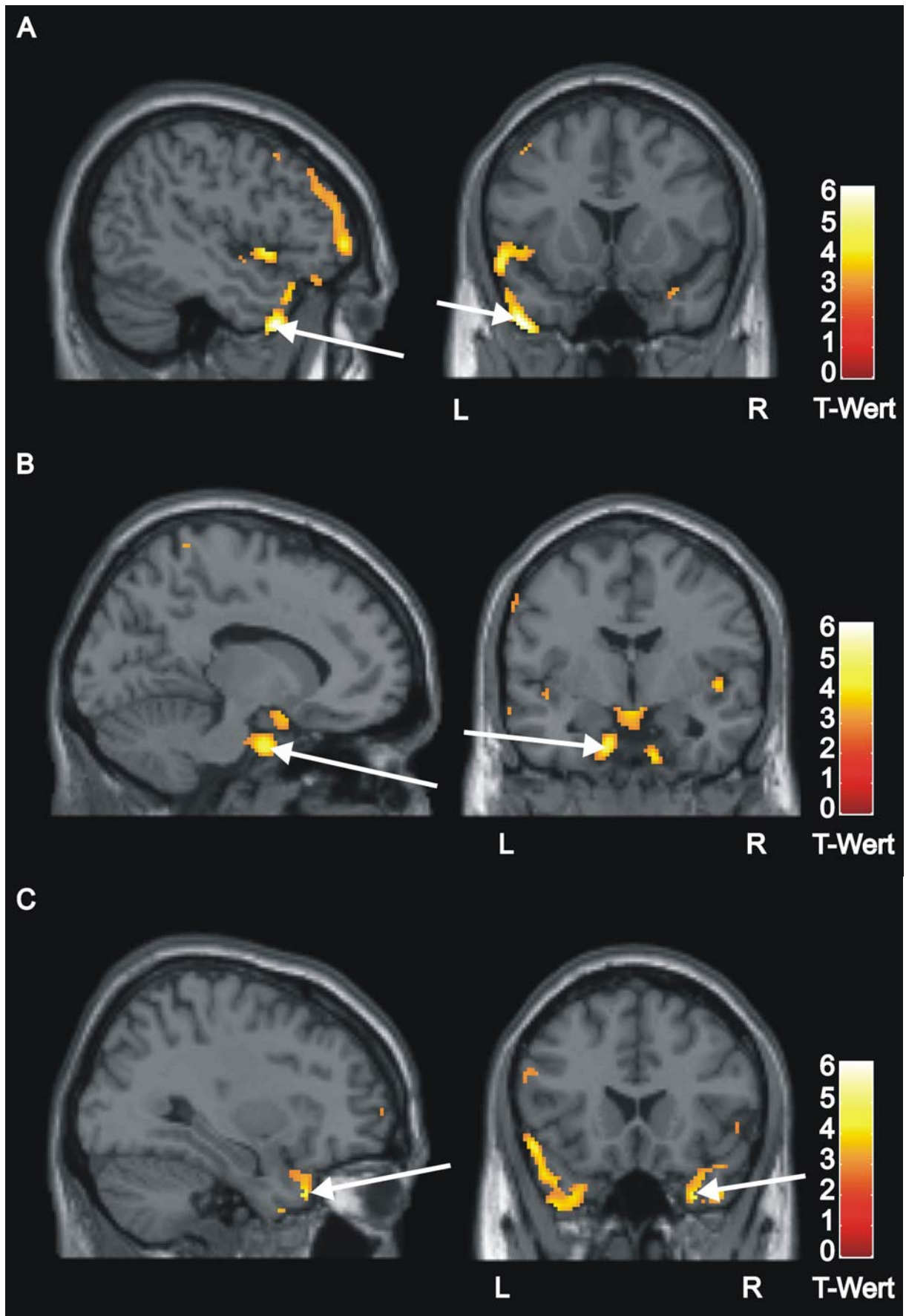
### 4.1.3.2 CSF

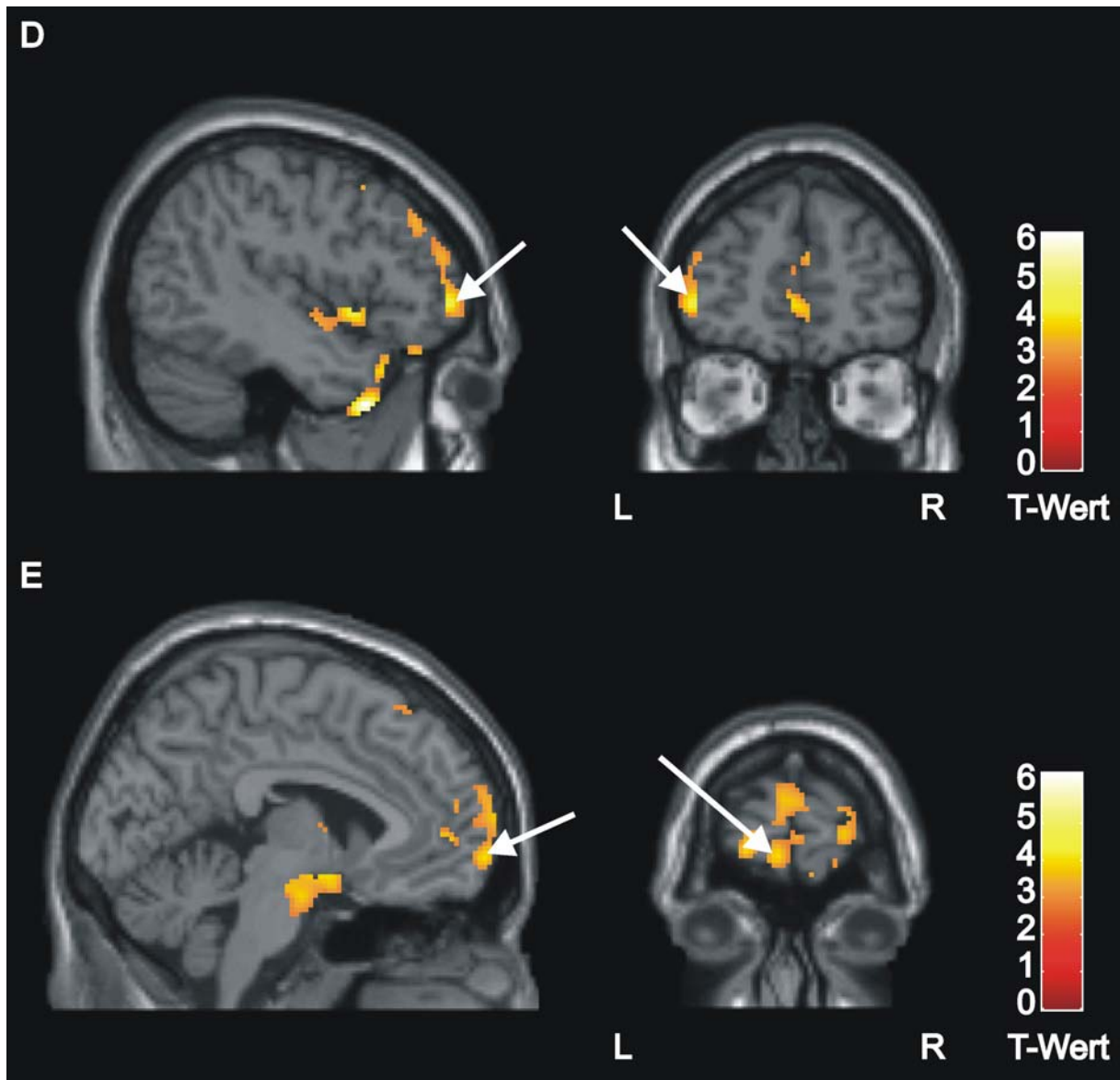
Die Analyse der CSF-Daten ergab signifikante Gruppenunterschiede im Sinne einer Volumenerhöhung in der Patientengruppe anterior des Temporalpols, medial des Hippokampus sowie in frontolateralen und frontozentralen Bereichen (Tabelle 16, Abbildung 21).

#### **Tabelle 16:**

Ergebnisse der Gruppenanalyse für den Kontrast gesunde Probanden < Patienten. Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$ ;  $\pi(0) = 0,151$  (Chen et al., 2009; Storey, 2002; Storey und Tibshirani, 2003a, 2003b).

	Hemisphäre	K	MNI Koordinaten			T-Wert	p-Wert
			x	y	z		
anterior zum Temporalpol	links	679	- 46	14	- 42	6.31	0.003
medial zum (Para-)Hippokampus	links	828	- 12	- 4	- 34	4.48	0.003
anterior zum Temporalpol	rechts	221	32	20	- 38	4.51	0.003
frontolateral	links	557	- 44	50	0	4.44	0.003
frontocentral	links	221	- 4	68	-6	3.91	0.003





**Abbildung 21:**

Ergebnisse der Gruppenanalyse für den Kontrast gesunde Probanden < Patienten. Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$ ; **A** anterior zum Temporalpol links, **B** medial zum Hippokampus, **C** anterior zum Temporalpol rechts, **D** frontolateral, **E** frontozentral.

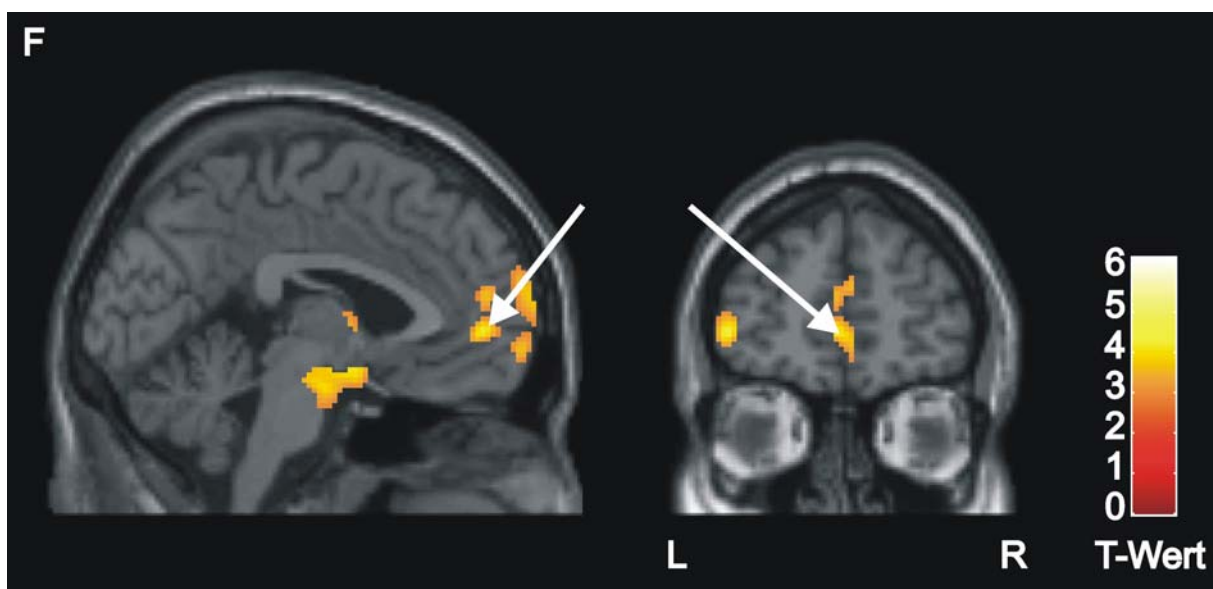


Um zu prüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Volumenverlust an grauer Substanz und dem Volumenzuwachs an CSF in der Patientengruppe gab, wurden zusätzlich zu den oben gezeigten Gruppenunterschieden hypothesengeleitet in solchen Regionen weitere Gruppenunterschiede detektiert, die in unmittelbarer Nähe zu den signifikanten Clustern im Gruppenvergleich der grauen Substanz lagen (Tabelle 17, Abbildung 22).

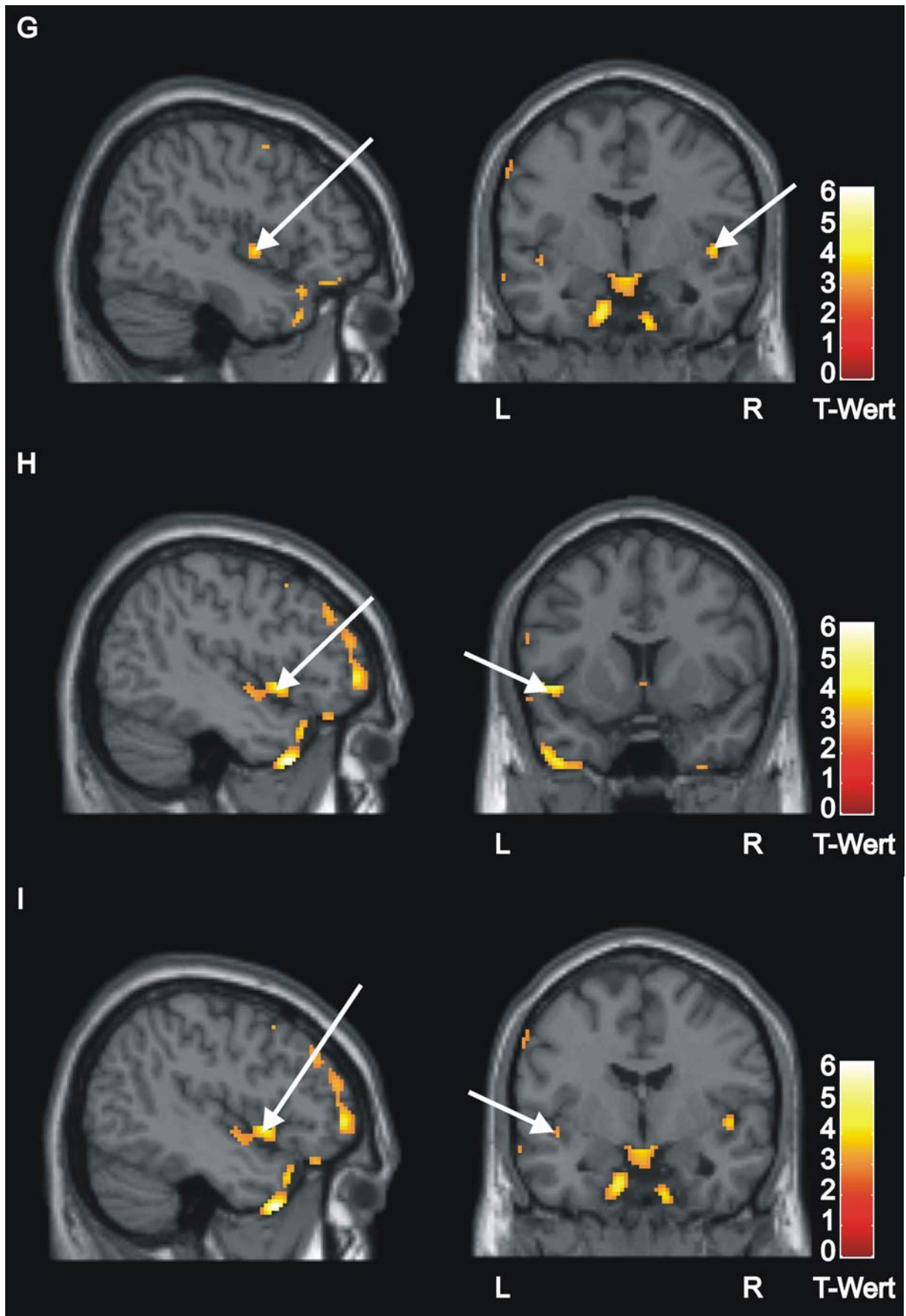
**Tabelle 17:**

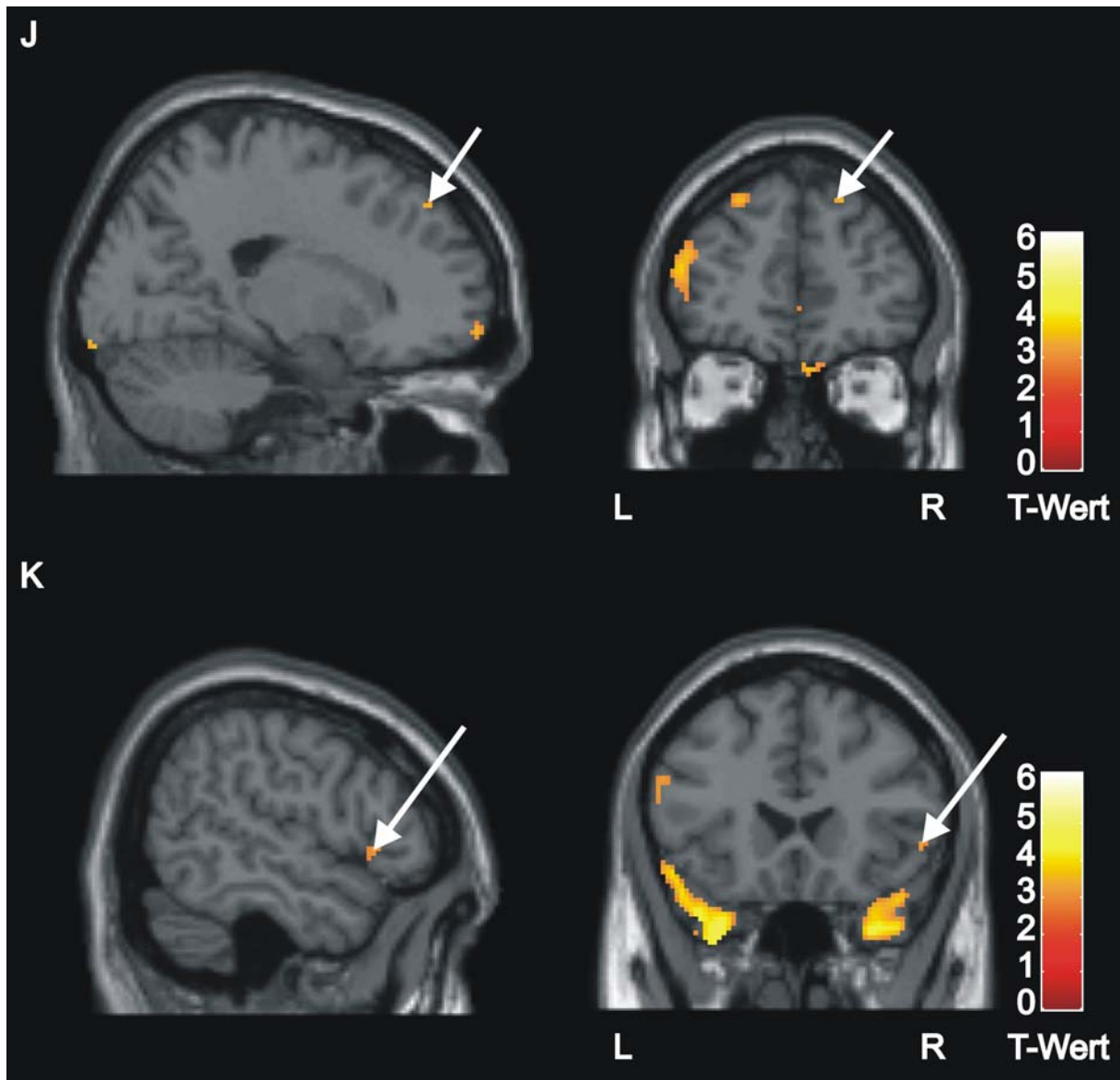
Ergebnisse der hypothesengeleiteten Gruppenanalyse für den Kontrast gesunde Probanden < Patienten. Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$ ;  $\pi(0) = 0,151$  (Chen et al., 2009; Storey, 2002; Storey und Tibshirani, 2003a, 2003b).

Region um ...	MNI						T-Wert	p-Wert
	Hemisphäre	K	x	y	z	Koordinaten		
anteriores Cingulum	links	184	- 2	52	2	4,18	0,003	
Gyrus temporalis superior	rechts	27	46	- 4	2	3,82	0,003	
Sulcus temporalis superior	links	679	- 48	10	- 4	4,58	0,003	
Insula	links	679	- 44	- 4	- 8	3,24	0,007	
dorsolateraler präfrontaler Kortex	rechts	5	20	46	44	3,48	0,005	
ventrolateraler präfrontaler Kortex	rechts	8	54	22	0	3,18	0,007	









**Abbildung 22:**

Hypothesengeleitete Ergebnisse der Gruppenanalyse für den Kontrast gesunde Probanden < Patienten. Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$ ; **F** Region um das ACC links, **G** Region um den STG rechts, **H** Region um den Sulcus temporalis superior, **I** Region um die Inselregion links, **J** Region um den DLPFC, **K** Region um den VLPFC.

Weiterhin zeigt Tabelle 18, dass die  $\beta$ -Koeffizienten o.g. Regionen beider Kompartimente (GM und CSF), die sich in unmittelbarer Nähe zueinander befinden, miteinander interkorrelieren.

**Tabelle 18:**

Partielle Korrelation (Kovariate: TIV) in der Patientengruppe der  $\beta$ -Koeffizienten der CSF-Cluster mit den  $\beta$ -Koeffizienten der Cluster der grauen Substanz (GM).

	r	p-Wert
$ACC_{CSF} \times ACC_{GM}$	- 0,450	0,009
$STG_{CSF} \times STG_{GM}$	- 0,604	0,000
$STS/Insula_{CSF} \times STS/Insula_{GM}$	- 0,396	0,022
$DLPFC_{CSF} \times DLPFC_{GM}$	- 0,797	0,000

## 4.2 Studie 2

### 4.2.1 Volumendaten

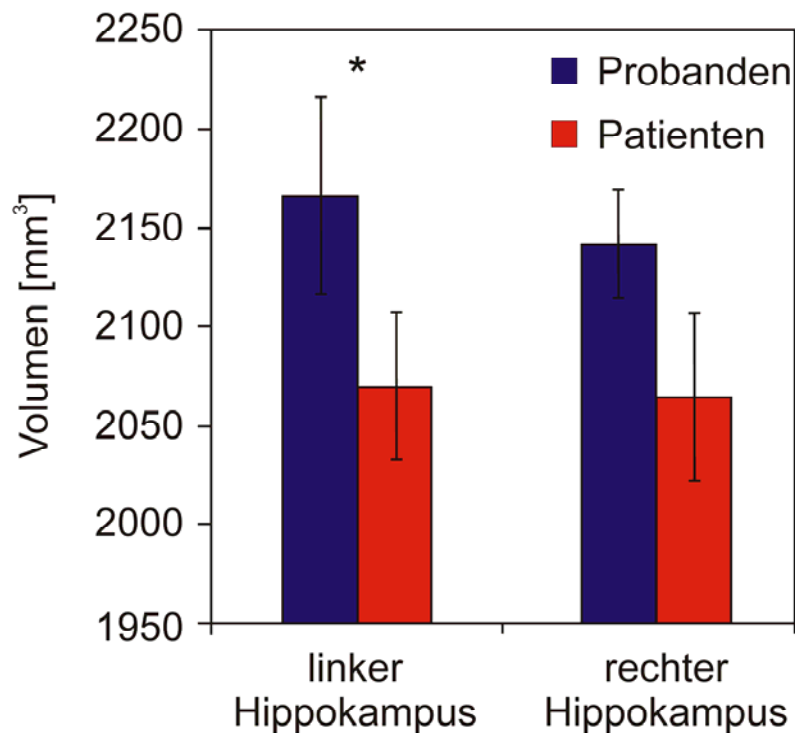
Die Analyse der Inter- und Intraraterreliabilität mittels ICC ergab für Erstere eine Übereinstimmung von 85 % ( $ICC_{\text{Inter}} = 0,85$ ), für Zweitere eine Übereinstimmung von 98 % ( $ICC_{\text{Intra}} = 0,98$ ). Nach der Übersicht von Portney und Watson (2000) ergibt das für beide Reliabilitäten eine nahezu perfekte Übereinstimmung.

Die Analyse der Volumendaten der Hippokampi beider Hemisphären zeigte einen signifikanten Gruppenunterschied in der linken Hemisphäre im Sinne eines reduzierten Gesamtvolumens in der Patientengruppe ( $F_{1,62} = 5,659$ ;  $p = 0,020$ ) (Tabelle 19 und Abbildung 23). Eine signifikante Volumenreduktion des rechten Hippokampus schizophrener Patient konnte nicht ermittelt werden (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

#### **Tabelle 19:**

Mittelwert (MW) und Standardfehler des Mittelwertes (sem) der Hippokampusvolumen [ $\text{mm}^3$ ] beider Hemisphären für gesunde Probanden und Patienten getrennt. \*ANCOVA (Kovariaten: Alter, WBV)  $F_{1,62} = 5,659$ ;  $p = 0,02$ .

Volumen [ $\text{mm}^3$ ]	Hemisphäre	Probanden		Patienten	
		MW	sem	MW	sem
Hippokampus	links	2165,71	49,13	2069,94*	37,32
Hippokampus	rechts	2141,06	52,87	2064,53	42,60



**Abbildung 23:**

Darstellung der Hippokampusvolumen in  $\text{mm}^3$  für beide Versuchgruppen.

\*ANCOVA (Kovariaten: Alter, WBV)  $F_{1,62} = 5,659$ ;  $p = 0,02$ .

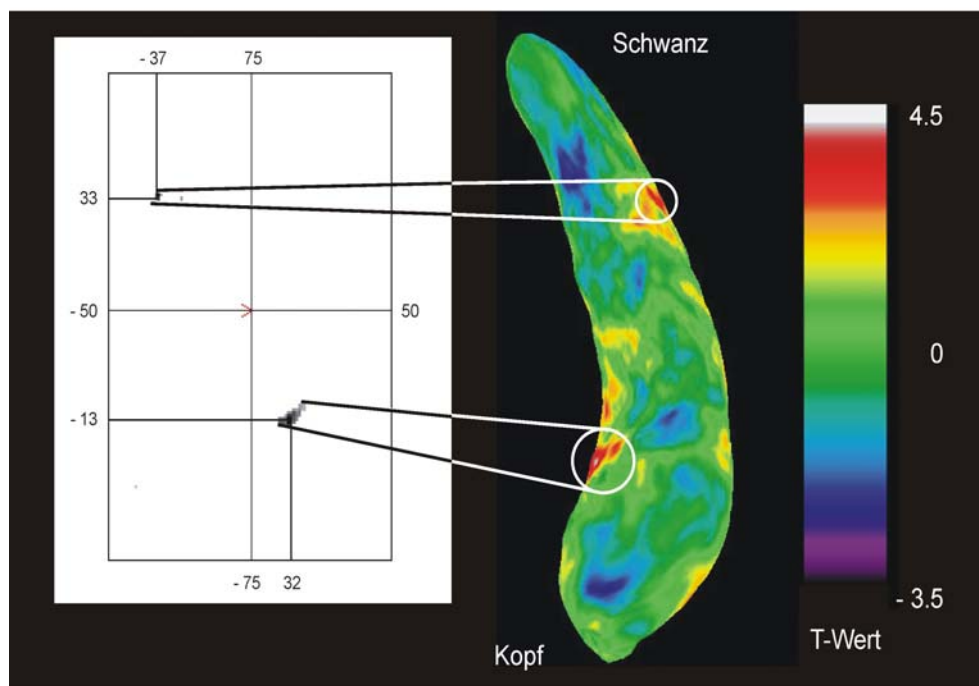
#### 4.2.2 Vorbefunde: Formanalyse

Die gruppenweise Analyse der Formdaten der Hippokampi beider Hemisphären von Graßmann (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*) zeigte, analog zu den bereits beschriebenen links hemisphärischen Volumenminderungen, signifikante Formunterschiede im Kontrast gesunde Probanden > Patienten (Tabelle 20, Abbildung 24). Ein Unterschied in den Formdaten zwischen männlichen und weiblichen Versuchsteilnehmern konnte nicht festgestellt werden (Kontrast männlich > weiblich:  $p_{\text{FDR-korrigiert}} > 1.000$ ; Kontrast weiblich > männlich:  $p_{\text{FDR-korrigiert}} > 0,484$ ) (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

**Tabelle 20:**

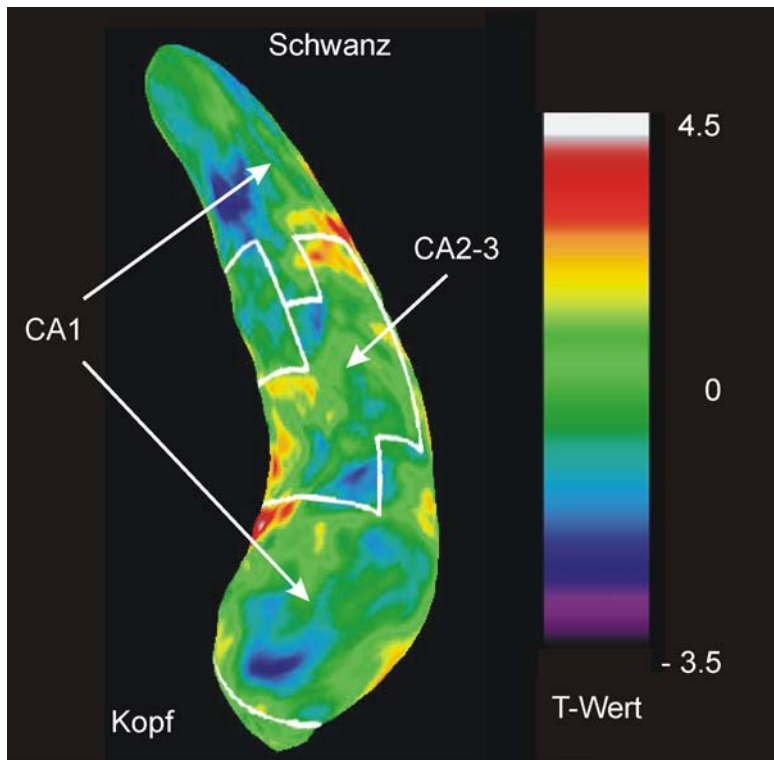
Gruppenvergleich der Hippokampusform (gesunde Probanden > Patienten). Minimale Clustergröße für  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$  (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

Probanden > Patienten	Koordinaten					T-Wert	p-Wert
	Hemisphäre	K	x	y			
Hippokampus Kopfreion	links	38	32	- 13		4,49	0,045
Hippokampus Schwanzregion	links	7	- 37	33		4,42	0,045

**Abbildung 24:**

Dargestellt ist die SPM T-Werte-Matrix (links) der durchgeführten ANCOVA (Kovariaten: Alter, TIV) und deren Projektion (rechts) auf die über beide Gruppen hinweg gemittelten Hippokampi. Die eingekreisten Bereiche heben die FDR-korrigierten signifikanten Gruppenunterschiede im Kontrast gesunde Probanden > Patienten hervor. Weiße und rote Cluster stellen Formunterschiede im Sinne einer Eindellung in der Patientengruppe dar, während schwarze bis violett-farbene Cluster Ausstülpungen in der Patientengruppe darstellen (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

Eine Überlagerung der T-Wert-Karten mit den Abbildungen der hippocampalen Subregionen von Frisoni und Kollegen (2008; 2006) zeigte, dass die hier dargestellten Gruppenunterschiede in der anterioren und posterioren CA1-Region des linken Hippokampus lokalisiert waren (Abbildung 25).



**Abbildung 25:**

Erneute Darstellung der SPM T-Werte-Matrix der durchgeführten ANCOVA (Kovariaten: Alter, TIV) und der zugehörigen hippocampalen Subregionen basierend auf Frisoni und Kollegen (2008; 2006) (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

#### 4.2.3 Korrelations- und Regressionsanalyse

Die durchgeführte Korrelations- und Regressionsanalyse in der Patientengruppe zeigte signifikante Assoziationen zwischen der Ausprägung der Positivsymptomatik – hier insbesondere Wahn und Halluzinationen – und der Formminderung der posterioren CA1-Subregion des linken Hippokampus. Das heißt, je ausgeprägter die Formminderung in der CA1-Region bei Patienten mit Schizophrenie vorhanden war, desto ausgeprägter war auch die Positivsymptomatik. Ähnliche Assoziationen einer CA1-Formminderung mit der Ausprägung der Negativsymptomatik konnten nicht festgestellt werden.

Weiterhin zeigte das Regressionsmodell negative Assoziationen zwischen Formminderungen in der anterioren und der posterioren CA1-Region und der täglichen neuroleptischen Erhaltungsdosis (Chlorpromazin- (CPZ) Äquivalenz). Dies bedeutet, dass die verschriebene Dosis an Neuroleptika umso höher war, je ausgeprägter die Formminderung in der CA1-Region des linken Hippokampus ausfiel. Gleiches galt auch für das globale Hippokampusvolumen der linken Hemisphäre (Tabelle 21).

**Tabelle 21:**

Patientengruppe: Regression (lineare Regression) und Korrelation (Pearson bzw. Spearman rho) des Hippokampusvolumens (HC Volumen) und der Hippokampusform (HC Schwanz- bzw. HC Kopfregion) mit der Symptomatik und CPZ-Äquivalenz [mg/Tag]; ( $\beta$  = Betakoeffizient;  $R^2$  = durch das Regressionsmodell aufgeklärter Varianzanteil;  $r$  = Korrelationskoeffizient).

	Hemisphäre	Regression			Korrelation	
		$\beta$	$R^2$	p-Wert	r	p-Wert
HC Schwanzregion x HC Volumen	links				0,381	0,031
HC Schwanzregion x Positivsymptomatik	links				- 0,367	0,039
HC Schwanzregion x Halluzinationen	links	- 0,385	0,148	0,030	- 0,392	0,027
HC Schwanzregion x Wahn	links	- 0,361	0,130	0,042	- 0,408	0,020
HC Schwanzregion x CPZ-Äquivalenz	links	- 0,374	0,140	0,038		
HC Kopfregion x CPZ-Äquivalenz	links	- 0,401	0,161	0,025		
HC Volumen x CPZ-Äquivalenz	links				- 0,345	0,049
HC Volumen x CPZ-Äquivalenz	rechts	- 0,345	0,119	0,049	- 0,344	0,050



## 4.3 Studie 3

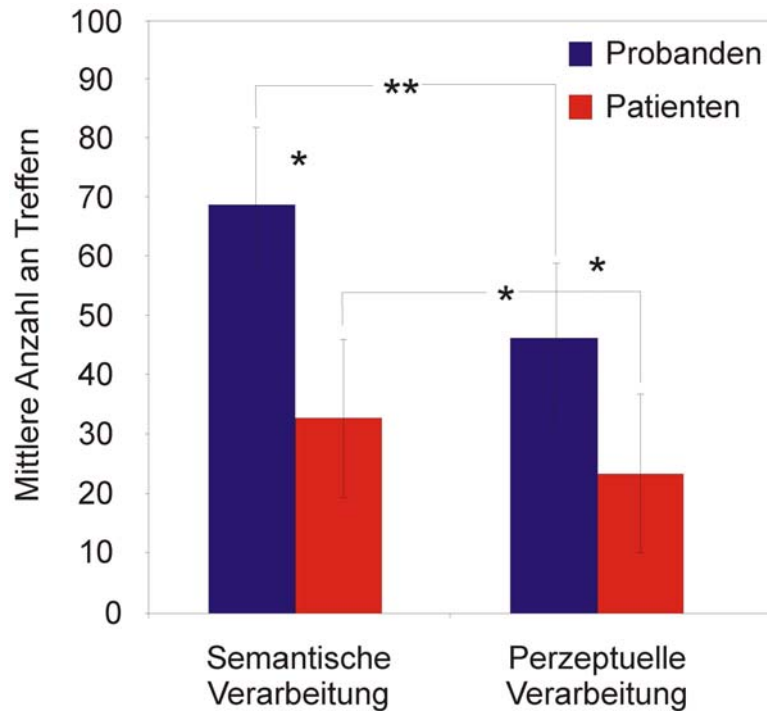
### 4.3.1 Vorbefunde: Verhaltensdaten

Die Gruppenanalyse der Verhaltensdaten aus dem freien Abruf von Zierhut (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010) zeigte signifikante Performanzunterschiede. Gesunde Probanden erinnerten hierbei signifikant mehr Wörter als die Patienten ( $F_{1,22} = 32,34$ ;  $p < 0,001$ ). In beiden Gruppen konnte ein signifikanter LOP-Effekt festgestellt werden (gesunde Probanden:  $F_{1,22} = 94,70$ ;  $p < 0,001$ ; Patienten:  $F_{1,22} = 12,59$ ;  $p = 0,005$ ). Der LOP-Effekt der Patientengruppe war im Vergleich zum LOP-Effekt der Kontrollgruppe signifikant vermindert ( $F_{1,22} = 13,665$ ;  $p = 0,001$ ) (Tabelle 21, Abbildung 25) (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

#### **Tabelle 22:**

Dargestellt ist die mittlere Anzahl (MW) inklusive Standardabweichung (SD) der frei reproduzierten Wörter für Kontroll- und Patientengruppe getrennt (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010). \*\* einfaktorielles ANOVA  $p < 0,001$ ; \* einfaktorielles ANOVA  $p < 0,01$ .

Freier Abruf	Probanden		Patienten	
	MW	SD	MW	SD
Semantische Verarbeitung	68,77**	13,31	32,91*	15,74
Perzeptuelle Verarbeitung	46,38*	12,84	23,45*	11,08



**Abbildung 26:**

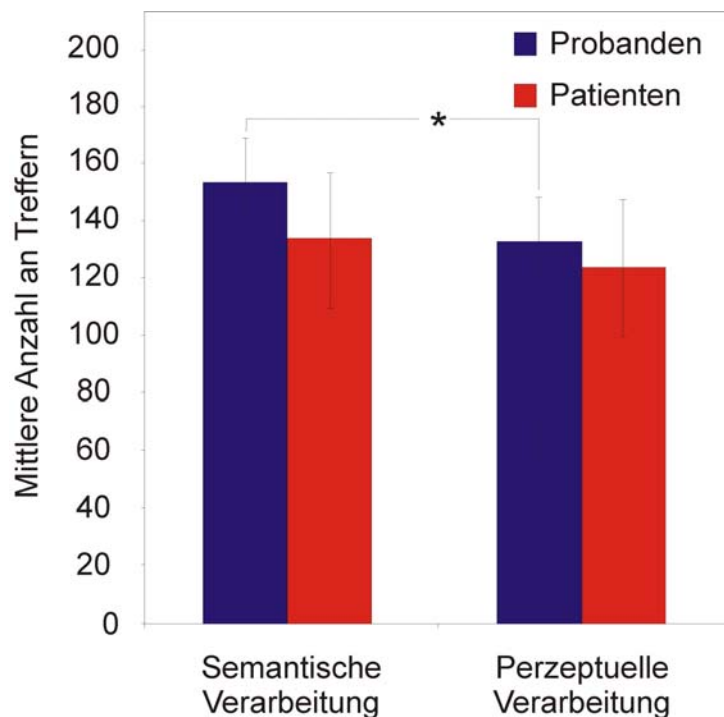
Darstellung der mittleren Anzahl und Standardabweichung (SD) frei reproduzierter Wörter für Kontroll- und Patientengruppe und die Art der Verarbeitung (semantisch, perzeptuell) getrennt. \*\* einfaktorielles ANOVA  $p < 0,001$ ; \* einfaktorielles ANOVA  $p < 0,01$  (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

In der Wiedererkennungsaufgabe, 24 Stunden nach der Enkodierung der Wörter, zeigte sich zwischen gesunden Probanden und Patienten kein signifikanter Performanzunterschied ( $F_{1,22} = 2,66$ ;  $p = 0,121$ ). Ein signifikanter LOP-Effekt war nur in der Kontrollgruppe evident ( $F_{1,22} = 20,13$ ;  $p = 0,001$ ), während sich dieser Effekt in der Patientengruppe nur auf dem statistischen Niveau einer Tendenz darstellte ( $F_{1,22} = 4,79$ ;  $p = 0,053$ ) (Tabelle 23, Abbildung 27) (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

**Tabelle 23:**

Dargestellt ist die mittlere Anzahl (MW) inklusive Standardabweichung (SD) der wiedererinnerten Wörter für Kontroll- und Patientengruppe getrennt (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010). \* einfaktorielles ANOVA  $p < 0,001$ .

Wiedererkennung	Probanden		Patienten	
	MW	SD	MW	SD
Semantische Verarbeitung	153,18*	13,68	133,88	21,01
Perzeptuelle Verarbeitung	132,63	18,63	123,5	25,9

**Abbildung 27:**

Darstellung der mittleren Anzahl und Standardabweichung (SD) der wiedererkannten Wörter für Kontroll- und Patientengruppe und die Art der Verarbeitung (semantisch, perzeptuell) getrennt \* einfaktorielles ANOVA  $p < 0,01$  (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

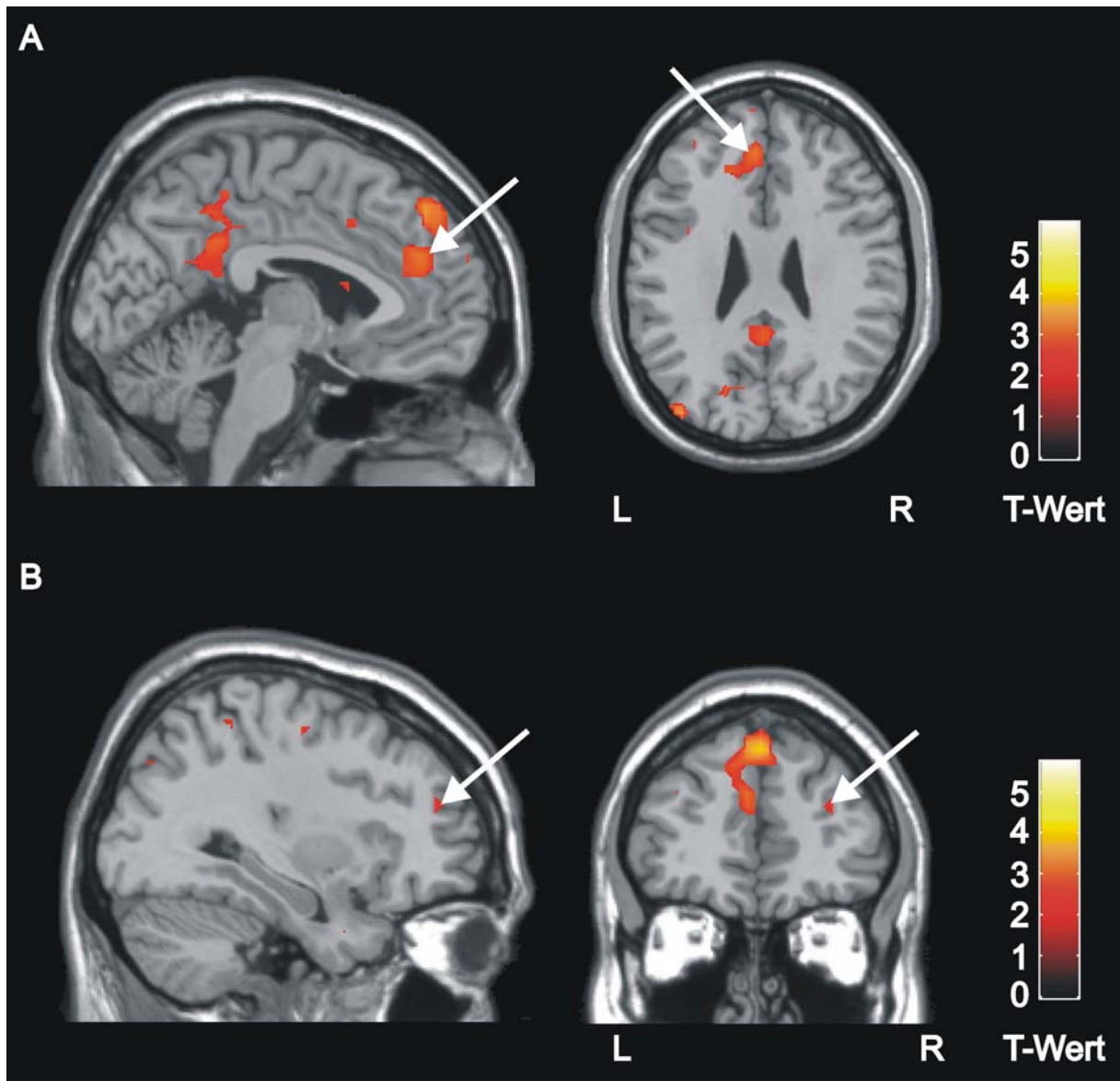
### 4.3.2 Vorbefunde: Gruppenvergleich der fMRT Daten

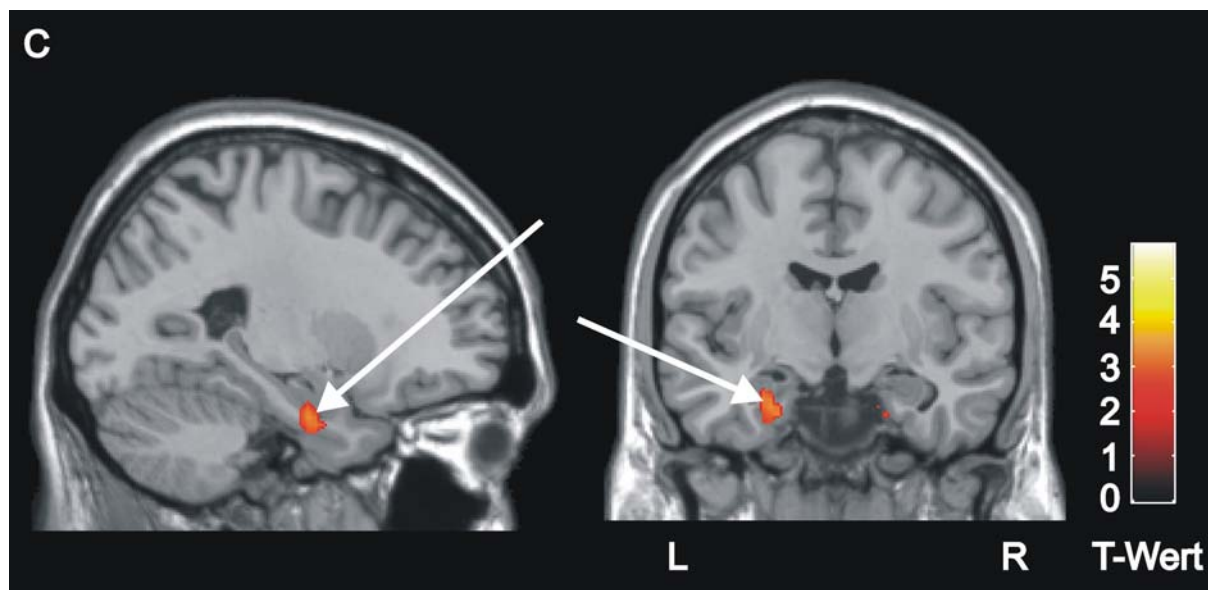
Die Vorbefunde der fMRT-Daten (Zierhut, 2005) belegen signifikante Gruppenunterschiede im fMRT-BOLD-Signal (Probanden > Kontrollen) während der erfolgreichen Enkodierung von Wörtern im rechten DMPFC und linken ACC (Tabelle 24, Abbildung 28 A,B) (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010). Patienten zeigten hierbei eine signifikante Hypoaktivierung o.g. Bereiche. Im umgekehrten Kontrast (Patienten > Probanden) konnte in der SVC-Analyse mittels sphärischer ROI ein Gruppenunterschied im Sinne einer Überaktivierung in der Patientengruppe während der semantischen Enkodierung von Wörtern im linken Hippokampus festgestellt werden (Abbildung 28 C). Ein Gruppenunterschied im LIPFC zeigte sich dagegen nicht (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

#### Tabelle 24:

Ergebnisse der Gruppenanalyse (Probanden > Patienten bzw. Patienten > Probanden) für die Kontraste „hits vs. misses“ und „deep vs. shallow“. Minimale Clustergröße  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{unkorrigiert}} < 0,05$  (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

	Hemisphäre	K	MNI Koordinaten			T-Wert	p-Wert
			x	y	z		
Probanden > Patienten							
Hits vs. misses							
Anteriores Cingulum	links	263	- 3	40	24	3,32	0,002
Dorsomedialer präfrontaler Kortex	rechts	263	2	45	40	4,14	0,000
Patienten > Probanden							
Deep vs. shallow							
Hippokampus	links	29	- 23	- 11	- 19	3,55	0,001





**Abbildung 28:**

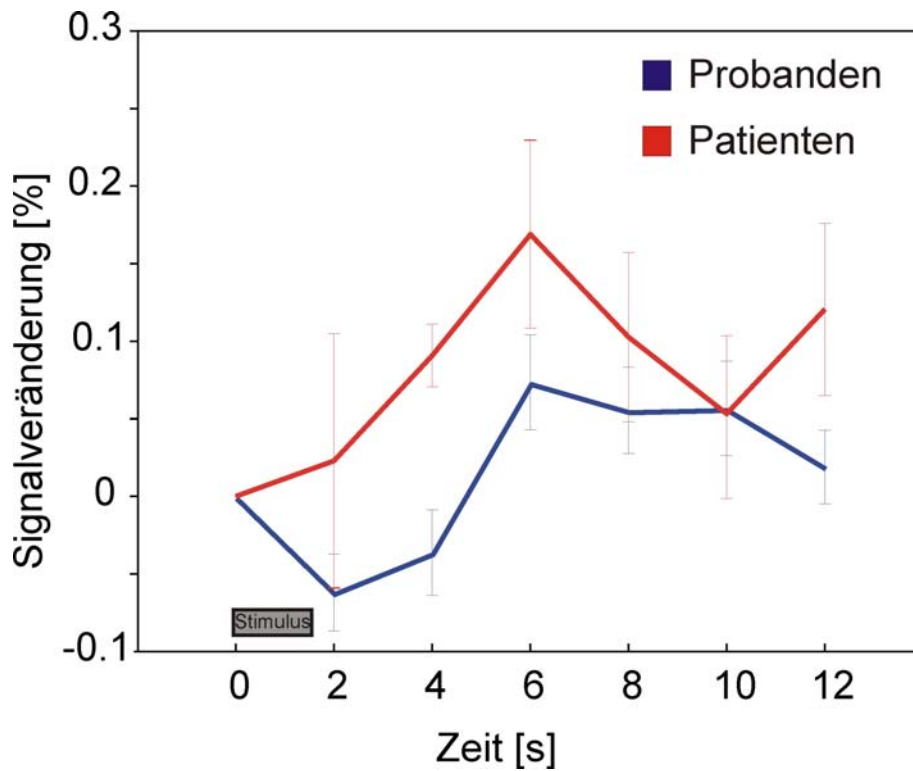
Ergebnisse der Gruppenanalyse (Probanden > Patienten und Patienten > Probanden) für die Kontraste „hits vs. misses“ und „deep vs. shallow“. Minimale Clustergröße  $K = 5$  Voxel;  $p_{\text{unkorrigiert}} < 0,05$ . **A** ACC, **B** DMPFC, **C** Hippokampus (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010).

#### 4.3.2.1 Zeitverlauf des fMRT-BOLD-Signals des linken Hippokampus

Um den in der SVC-Analyse detektierten Gruppenunterschied des linken Hippokampus – im Sinne einer Überaktivierung – während der semantischen Enkodierung in ihrem zeitlichen Verlauf darzustellen, wurde das kontinuierliche fMRT-BOLD-Signal der linken Hippokampus-ROI beider Gruppen mittels MarsBar (Brett et al., 2002) extrahiert und die prozentuale Signalveränderung dessen über die Zeit abgetragen. Hierbei sollte der Signalverlauf, wenn auch zeitlich stark gestreckt, dem eines Aktionspotentials kortikaler Neurone entsprechen: Zu Stimulusbeginn steigt das neuronale Signal deutlich an, bis es sein Maximum erreicht. Danach folgt ein kontinuierlicher Abfall des Signals und erreicht wieder seinen Ursprungswert (Signalveränderung = 0).

Abbildung 29 verdeutlicht den Signalverlauf im linken Hippokampus während der semantischen Enkodierung für Patienten und gesunde Probanden. Beide Verlaufskurven beschreiben o.g. Form eines Aktionspotentials mit einem kontinuierlichen Signalanstieg, einem Maximum und dem anschließenden kontinuierlichen Abfall. Hierbei zeigt sich ein überproportionaler Anstieg des fMRT-BOLD-Signals in der Patientengruppe (rot) im Vergleich zur Kontrollgruppe (blau) ca. vier Sekunden nach Stimuluspräsentation. Das

Maximum an Signalveränderung ist in der Patientengruppe 0,1 % größer als in der Kontrollgruppe. Dies zeigt, dass die bereits beschriebene Überaktivierung des linken Hippokampus nicht nur punktuell, sondern auch im zeitlichen Verlauf des fMRT-BOLD-Signals über eine längere Dauer evident ist.



**Abbildung 29:**

Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Signaländerung des fMRT-BOLD-Signals in % (inkl. Standardfehler des Mittelwertes) für Patienten und Kontrollen getrennt. Der graue Balken markiert die Präsentationsdauer des Stimulus.

### 4.3.3 Korrelationsanalyse

Die durchgeführte Korrelationsanalyse zeigte eine negative Assoziation zwischen der Anzahl frei reproduzierter Wörter und der Höhe der Positivsymptomatik ( $r = -0,627$ ;  $p = 0,036$ ). Das heißt, je ausgeprägter die Positivsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie vorhanden war, desto niedriger war dagegen deren Performanz im freien Abruf der zuvor gelernten Wörter. Diese Assoziation wiederholte sich nicht für die Performanz in der Wiedererkennung ( $r = -0,470$ ,  $p = 0,144$ ).

Weiterhin wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem fMRT-BOLD-Signal im linken Hippokampus während der semantischen Enkodierung und dem Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik evident ( $r = 0,626$ ;  $p = 0,04$ ). Ähnliche Korrelationen mit der Ausprägung der Negativsymptomatik konnten nicht festgestellt werden (Zierhut et al., 2010).



## V Diskussion

### 5.1 Studie 1

Studie 1 verfolgte das Ziel globale Volumenveränderungen der grauen Substanz und der CSF bei Patienten mit Schizophrenie aufzuzeigen sowie Vorbefunde lokal spezifischer Volumenreduktionen der grauen Substanz und deren Assoziation mit der aktuellen Symptomatik auf einem konservativeren Niveau statistisch abzusichern. Des Weiteren sollten Assoziationen zwischen diesen morphologischen Veränderungen, der Symptomatik und bereits zuvor belegten Defiziten des Arbeitgedächtnisses mittels einer klassischen 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe bei Patienten mit Schizophrenie ermittelt werden.

#### 5.1.1 Absolute und relative Volumina der grauen Substanz und der CSF

Die relativen Volumina der grauen Substanz und der CSF weisen bei Patienten mit Schizophrenie signifikante Unterschiede zu gesunden Probanden auf. Hierbei zeigt sich bei Patienten mit Schizophrenie in der grauen Substanz eine signifikante Reduktion des relativen Volumens, während das relative Volumen der CSF signifikant erhöht ist. Die Gruppenanalyse der absoluten Volumina beider Kompartimente ergibt lediglich für die CSF eine signifikante Verminderung, jedoch für die graue Substanz keinen Unterschied (Zierhut et al., in Vorbereitung).

Somit wird die Hypothese 1.1 experimentell bestätigt, welche diese Unterschiede der relativen Volumina beider Substanzen zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe postuliert.

*Das relative Volumen der CSF ist bei Patienten mit Schizophrenie erhöht, während das relative Volumen der grauen Substanz bei Patienten mit Schizophrenie erniedrigt ist.*

Die Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume stellt in der Schizophrenieliteratur den am häufigsten replizierten Befund dar (Chua und McKenna, 1995; McCarley et al., 1999; Wright et al., 2000). Diese morphologischen Auffälligkeiten scheinen bereits in einem frühen Krankheitsstadium evident zu sein. So wurde eine signifikante Erhöhung des CSF-Volumens sowohl bei ersterkrankten, wie auch bei chronisch erkrankten Patienten mit Schizophrenie gezeigt (Shenton et al., 2001; Vita et al., 2006; Wright et al., 2000). Weitere Studien berichten bei Patienten mit einer schizotypen Persönlichkeitsstörung und bei Verwandten schizophrener Patienten ohne psychotische Symptome von ähnlichen Veränderungen (Cannon et al., 1989;

---

Koo et al., 2006). Des Weiteren belegen Längsschnittstudien eine Progredienz bezüglich der CSF-Volumenerhöhung, wobei der Grad der Progredienz mit dem Krankheitsverlauf assoziiert zu sein scheint (Cahn et al., 2006; Ho et al., 2003; van Haren et al., 2008; 2007).

Ein Verlust an grauer Substanz bei Patienten mit Schizophrenie wird in diesem Zusammenhang ebenfalls berichtet (Meisenzahl et al., 2008; Steen et al., 2006; Witthaus et al., 2008). Dieser Substanzverlust scheint, ähnlich wie bei der Zunahme der CSF, einen progredienten Verlauf zu nehmen (Gogtay et al., 2004; Rapoport et al., 1997; 1999; Sporn et al., 2003). Somit replizierten die vorliegenden Volumendaten bereits zuvor publizierte Befunde.

Geringere (graue Substanz) bzw. erhöhte Volumina (CSF) bereits zu Beginn der ersten positiven Symptome könnten auf einer Unterbrechung von Entwicklungsprozessen wie der Neuronenmigration oder der synaptischen Reifung beruhen, die bereits vor dem Auftreten erster schizophreniformer Symptome stattfinden (Cannon et al., 1989; Huttenlocher und Dabholkar, 1997; Keshavan et al., 1994). Die zuvor beschriebene Progredienz dieser Veränderungen könnte dann eine Konsequenz eines potenziell neurotoxischen Effekts psychotischer Phasen sein, welcher möglicherweise durch eine stressinduzierte Kortisolausschüttung angestoßen wird (Arango et al., 2001). Dies würde auch den Zusammenhang zwischen der Progredienz und dem negativen Krankheitsverlauf erklären. Alternativ wird die Möglichkeit diskutiert, dass Volumenveränderungen auf der Unterbrechung hirnorganischer Entwicklungsprozesse beruhen, die erst *nach* Krankheitsbeginn auftreten (z.B. eine gestörte synaptische Plastizität) und in den ersten Jahren der Erkrankung weiter fortbestehen (McGlashan, 2006). Zusammengenommen unterstützen beide Erklärungsansätze die Hypothese einer Hirnentwicklungsstörung als Ursache für das Auftreten der hier beschriebenen morphologischen Veränderungen bei der Schizophrenie (Zierhut et al., in Vorbereitung).

*Das relative Volumen der grauen Substanz und der CSF ist bei Patienten mit Schizophrenie invers korreliert.*

Während der normalen Hirnentwicklung steigt das intrakranielle Volumen stetig an und erreicht in der Adoleszenz sein Maximum, wobei dieses für die graue Substanz bereits früher erreicht ist (Courchesne et al., 2000). Nach der Adoleszenz stabilisiert sich zwar das intrakranielle Volumen, jedoch zeigen sich bereits erste Verschiebungen in Form eines Zuwachses an CSF bzw. einer Verringerung der grauen und weißen Substanz. Dieser Zusammenhang zeigt sich ebenfalls in einer reziproken Beziehung zwischen Verlusten an

---

grauer Substanz und einer gleichzeitigen Erhöhung der CSF bei gesunden Kontrollen während des normalen Alterungsprozesses (Courchesne et al., 2000). Eine ähnliche Assoziation wurde auch bei Patienten mit Schizophrenie postuliert, konnte bisher jedoch nicht bestätigt werden (Ho et al., 2003; Narr et al., 2006; 2003). Die relativen Volumendaten der grauen Substanz, wie auch der CSF der Studie 1 jedoch zeigen zum ersten Mal diese postulierte inverse Assoziation sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei Patienten mit Schizophrenie (Hypothese 1.1.1: „Zwischen dem relativen Volumen der grauen Substanz und der CSF besteht ein negativer Zusammenhang bei Patienten mit Schizophrenie“) (Zierhut et al., in Vorbereitung). Hierbei ist die Korrelation in der Patientengruppe größer als in der Kontrollgruppe (- 0,837 vs. - 0,671). Dies legt die Vermutung nahe, dass bei Patienten mit Schizophrenie die Volumenverluste der grauen Substanz bzw. die CSF-Volumenerhöhung zu einem Großteil durch Volumenverschiebungen innerhalb der Kompartimente erklärt werden können, während bei Gesunden andere Prozesse zusätzlich eine Rolle spielen, wie beispielsweise das Alter.

So wird vermutet, dass in der frühen Phase der Hirnentwicklung bei Patienten mit Schizophrenie ein Überschuss an grauer Substanz vorhanden ist, der während des biologischen Alterungsprozesses jedoch unter das normale Niveau absinkt und es dadurch zu einer massiven Erhöhung des CSF-Volumens kommt (Narr et al., 2003). Daher kann die Variable Alter an sich nicht ursächlich für die erhöhte Korrelation zwischen den relativen Volumina von grauer Substanz und CSF bei Patienten mit Schizophrenie sein. Dies belegen zusätzlich signifikante Korrelationen zwischen dem Alter und dem relativen Volumen der grauen Substanz bzw. der CSF, sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe. Somit könnte die Differenz der beiden Korrelationen zwischen Patienten und gesunden Probanden (s.o.) durch die Erkrankung als solche erklärt werden (Zierhut et al., in Vorbereitung).

*Das relative Volumen der CSF ist bei Patienten mit Schizophrenie mit dem Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik assoziiert.*

Des Weiteren sind die relativen Volumina der CSF mit der Psychopathologie der Schizophrenie assoziiert. So steigt die Ausprägung der Negativsymptomatik – reflektiert durch das PANSS-Item der Subskala zur Negativsymptomatik N7 „stereotype Gedanken“ – mit zunehmendem relativen Volumen der CSF an (Zierhut et al., in Vorbereitung).

Die Hypothese 1.1.2 „Das Volumen der CSF ist mit der Ausprägung der Negativsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie assoziiert.“ findet somit Bestätigung.

---

Diese Assoziation der Negativsymptomatik mit erhöhter CSF wurde bereits durch zahlreiche Studien belegt (Arango et al., 2008; Fannon et al., 2000; Gur et al., 1994; Ho et al., 2003; Honea et al., 2005; Koo et al., 2006; Reig et al., 2009; Turetsky et al., 1995), sodass die vorliegenden Daten eine Replikation dieser Befunde darstellen. Hierbei scheinen insbesondere frontale Volumenerweiterungen der CSF mit dem Ausmaß der Negativsymptomatik assoziiert zu sein (Thompson et al., 2001). Lieberman berichtet außerdem von einer negativen Assoziation zwischen einer Verbesserung der Negativsymptomatik und dem Ventrikelvolumen bei Patienten mit Schizophrenie (Lieberman, 1995), sodass von einem kompensatorischen Prozess auf zellulärer Ebene wie z.B. durch die Reifung neuer Synapsen und Neurone, ausgegangen werden muss. Der genaue Ursache-Wirkungs-Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Symptomatik und den hier beschriebenen morphologischen Veränderungen bei Patienten mit Schizophrenie ist bisher jedoch noch nicht geklärt und bedarf weiterer Forschung.

Frühere Studien postulieren Geschlechtsunterschiede in der Art der strukturellen Veränderungen bei Patienten mit Schizophrenie. So berichten Gur und Kollegen (1991) von vergrößerten Volumina der CSF in den Sulci nur bei männlichen schizophrenen Patienten, jedoch nicht bei weiblichen. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte auch zeigen, dass das Volumen an grauer Substanz bei männlichen Patienten um 6 %, bei weiblichen lediglich um 2 % reduziert ist (Gur et al., 1999). Andere Studien jedoch können diese Art der Befunde nicht replizieren. So berichten Laruello und Kollegen (1997) von ähnlichen Volumenverlusten (graue Substanz) bzw. Erweiterungen (CSF) bei schizophrenen Patienten und Patientinnen. Auch eine Meta-Analyse konnte nur eine geringe Evidenz für Geschlechtsunterschiede detektieren (Wright et al., 2000). Diese Divergenz in den Befunden könnte beispielsweise darauf beruhen, dass sich die Stichproben der Studien hinsichtlich der Schwere der Erkrankung unterscheiden.

Die Daten der vorliegenden Studie 1 zeigen ebenfalls keinen Geschlechtseffekt bezüglich der relativen Volumina der grauen Substanz und der CSF (graue Substanz:  $F_{1,32} = 2,125$ ;  $p = 0,155$ ; CSF:  $F_{1,32} = 0,002$ ;  $p = 0,964$ ), was auf eine sehr gute Gleichverteilung der Geschlechter zwischen den Versuchsgruppen zurückgeführt werden kann.

---

### 5.1.2 Vorbefunde: Verhaltensdaten 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe

Vorbefunde (Zierhut, 2010) belegen eine signifikant schlechtere Performanz bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden. Gleichzeitig ist die durchschnittliche Reaktionszeit für eine richtige Reaktion (Treffer) in der Patientengruppe signifikant erhöht (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

Bei der Bearbeitung einer 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe werden unterschiedliche Subprozesse des Arbeitsgedächtnisses, wie die Aufrechterhaltung, Überwachung, Aktualisierung und Manipulation der zu erinnernden Information gleichzeitig aktiviert und können somit in ihrer Summe untersucht werden. Performanzdefizite, die jeweils nur eine Arbeitsgedächtnisdomäne bei Patienten mit Schizophrenie untersucht haben, berichten ebenfalls von Performanzdefiziten in verbalen, räumlichen und objektbezogenen Arbeitsgedächtnisaufgaben (Carter et al., 1998; Conklin et al., 2000; Glahn et al., 2000; Hutton et al., 1998; Pantelis et al., 1997; Snitz et al., 1999).

Verlängerte Reaktionszeiten bei Patienten mit Schizophrenie konnten auch Barch und Kollegen (2001) sowie Ragland und Kollegen (2003) belegen. Reaktionszeiten reflektieren allgemein die basale Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung. Eine Meta-Analyse von Reaktionszeitstudien konnte zeigen, dass eine allgemeine Verlangsamung in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit 87% der Varianz von Reaktionszeiten erklärt (Schatz, 1998). Somit könnte eine Verlangsamung der Reaktionszeiten und dadurch möglicher Weise der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit eine Erklärung für das Performanzdefizit in der 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe sein (Zierhut, 2010; Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

### 5.1.3 VBM-Daten

#### 5.1.3.1 CSF

Die Gruppenanalyse der absoluten Volumina der CSF zeigt signifikante Volumenerweiterungen in der Patientengruppe medial zum linken Hippokampus, bilateral anterior zum Temporalpol sowie in frontozentralen und frontolateralen Kortextbereichen der linken Hemisphäre (Zierhut et al., in Vorbereitung).

Somit wird die Hypothese 1.2 „Patienten mit Schizophrenie zeigen ein erhöhtes CSF-Volumen in frontalen und mediotemporalen Bereichen.“ bestätigt.

Regionale Veränderungen in der Ventrikelgröße, insbesondere der linkshemisphärischen superioren und temporalen Hörner, stellen die häufigsten replizierten Befunde in der Schizophrenie dar (Crow et al., 1989; DeLisi et al., 1991; Lawrie und Abukmeil, 1998; Shenton et al., 2001; Wright et al., 2000) und wurden zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung konsistent beschrieben. Weiterhin konnten Volumenvergrößerungen der CSF in mediofrontalen und mediotemporalen Bereichen gezeigt werden (Cannon et al., 1998; Molina et al., 2002; Narr et al., 2003; Okugawa et al., 2007). Daher replizieren die in dieser Studie gezeigten Volumenunterschiede der CSF o.g. Befunde. Eine mögliche Erklärung für das Auftreten dieser morphologischen Veränderungen bei Patienten mit Schizophrenie wurde bereits im Abschnitt 5.1.1 gegeben, sodass im Folgenden gesondert auf spezifische Befunde der CSF-Daten in Kombination mit den VBM-Daten der grauen Substanz eingegangen wird.

*Volumenminderungen in spezifischen Bereichen der grauen Substanz sind mit Volumenerweiterungen der CSF in deren benachbarten Bereichen assoziiert.*

Die Befunde der VBM-Daten der grauen Substanz belegen signifikante Volumenreduktionen im ACC und dem VLPFC bzw. DLPFC sowie im Gyrus und Sulcus temporalis superior bzw. der Insula (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). Gleichzeitig zeigen die VBM-Daten der CSF ebensolche Volumenerweiterungen in diesen Arealen (Hypothese 1.2.1: „Die Volumenerweiterungen der CSF sind mit benachbarten Volumenminderungen der grauen Substanz bei Patienten mit Schizophrenie assoziiert.“) (Zierhut et al., in Vorbereitung). Dies, in Kombination mit der bereits berichteten inversen Korrelation zwischen dem relativen Volumen der grauen Substanz und der CSF bei Patienten mit Schizophrenie, legt die Vermutung nahe, dass auch hier ein direkter Zusammenhang zwischen einem spezifischen Verlust an grauer Substanz und einer lokalen Erhöhung der CSF besteht. Diese Vermutung

---

konnte durch eine partielle Korrelationsanalyse (Abschnitt 4.1.3.2) der entsprechenden Daten bestätigt werden. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass Volumenverluste der grauen Substanz bei Patienten mit Schizophrenie größtenteils mit Volumenerweiterungen der CSF und nicht, wie man alternativ annehmen könnte, der weißen Substanz einhergehen (Zierhut et al., in Vorbereitung).

### 5.1.3.2 Graue Substanz

Ebenso wie die Vorbefunde von Zierhut (Zierhut, 2010) zeigt auch die statistisch konservativere SVC-Analyse mittels spezifischer ROI der VBM-Daten der grauen Substanz signifikante Volumenreduktionen in der Patientengruppe im ACC, dem Cuneus, dem superioren temporalen Sulcus und Gyrus, der Insula sowie dem DLPFC und VLPFC. Ein Gruppenunterschied im Sinne einer Volumenvergrößerung bei Patienten mit Schizophrenie wurde nicht festgestellt (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

In einer Meta-Analyse von Honea und Kollegen (2005) werden ebenfalls in oben genannten Kortexarealen Volumenminderungen bei Patienten mit Schizophrenie beschrieben. Honea und Kollegen (2005) berichten hierbei, dass in 50 % der insgesamt 15 metaanalytisch zusammengefassten VBM-Studien an schizophrenen Patienten Volumenreduktionen der grauen Substanz im superioren und medialen Gyrus temporalis, im inferioren und medialen frontalen Kortexbereichen und dem linken parahippokampalen Gyrus vorliegen. Weitere Studien zeigen zusätzlich Defizite der grauen Substanz bei Patienten mit Schizophrenie im ACC (Ellison-Wright et al., 2008; Fornito et al., 2009; Shenton et al., 2001). Ähnliche Befunde belegen auch post-mortem Studien (Falkai et al., 2001; Heckers, 1997).

Somit stellen die in Studie 1 dargestellten Ergebnisse eine weitere Replikation zuvor beschriebener Befunde dar und betonen die gute Repräsentativität der beiden Stichproben für ihre jeweilige Population.

Andere VBM-Studien berichten zusätzlich von Volumenreduktionen im Hippokampus, der Amygdala sowie im parahippokampalen Gyrus bei schizophrenen Patienten (Ellison-Wright und Bullmore, 2010; Glahn et al., 2008). Hierbei sind die Ergebnisse jedoch weitaus inkonsistenter als in den oben beschriebenen Arbeiten. So berichten Ellison-Wright und Bullmore (2010) in deren Meta-Analyse von Volumendefiziten im Hippokampus und der Amygdala, während Glahn und Kollegen (2008) diese für den parahippokampalen Gyrus und die Amygdala, jedoch nicht den Hippokampus belegen. Diese



divergierenden Befunde sind höchstwahrscheinlich auf methodische Unterschiede in der Datenakquisition und ihrer späteren Verarbeitung zurückzuführen.

Die Daten der Studie 1 zeigen keinerlei Volumenunterschiede in subkortikalen Arealen, wie der Amygdala oder dem (Para-) Hippokampus. Dies könnte daran liegen, dass bei der räumlichen Glättung der zuvor segmentierten und normalisierten Daten ein Gaußfilter mit einer moderaten Größe von 8 mm FWHM verwendet wurde. Dadurch ist eine Detektion kleinerer subkortikaler Strukturen nur schwer möglich. Da aber bei einem kleineren Gaußfilter von beispielsweise 4 mm FWHM die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers II. Art (d.h. eine tatsächlich falsche Nullhypothese fälschlicher Weise nicht zu verwerfen) deutlich ansteigt (Honea et al., 2005), wurde auf dessen Verwendung verzichtet und die manuelle Segmentierung des Hippokampus (Studie 2) vorgezogen.

#### **5.1.3.2.1 Korrelations- und Regressionsanalyse**

Die Daten der ursprünglichen Korrelations- (Zierhut, 2010) und der aktuellen Regressionsanalysen zeigen zum ersten Mal, dass sowohl Performanzdefizite in der Arbeitsgedächtnisaufgabe, als auch der Ausprägungsgrad der Symptomatik direkt mit distinkten Reduktionen der grauen Substanz bei Patienten mit Schizophrenie zusammenhängen (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

Im Detail ist das reduzierte Volumen des STG (der Insula und des ACC) sowohl mit der Ausprägung der aktuellen Positivsymptomatik, als auch der Performanz in der Arbeitsgedächtnisaufgabe assoziiert. Zusätzlich sind diese Performanzdefizite, wie auch die Länge der Reaktionszeiten mit der Ausprägung der Negativsymptomatik verbunden. Das Volumen des VLPFC wiederum zeigt eine direkte Assoziation mit dem Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik.

Somit werden die Hypothesen 1.3.1 und 1.3.2, welche diese Zusammenhänge im Sinne zweier distinkter Pathomechanismen postulieren, bestätigt.

*Das reduzierte Volumen des STG sagt direkt den Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik und die Performanz in der Arbeitsgedächtnisaufgabe vorher.*

Die vorliegenden Daten der Studie 1 zeigen, dass in der Patientengruppe eine Volumenreduktion im STG mit der Ausprägung der Positivsymptomatik und der Leistung in der 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe assoziiert ist. Das heißt, je größer der Volumenverlust in diesem Kortexbereich bei Patienten mit Schizophrenie ausfällt, desto stärker ausgeprägt ist



---

zum einen die vorherrschende Positivsymptomatik und zum anderen das Performanzdefizit in der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Ähnliche Befunde einer Assoziation zwischen dem Volumen des STG und der Ausprägung der Symptomatik beschreiben bereits frühere Studien (Allen et al., 2008; Barta et al., 1990; Kim et al., 2003; Pearlson, 1997; Shenton et al., 2001; 1992). Minatagowa-Chang (2009) berichtet ebenfalls von einem direkten Zusammenhang zwischen der Performanz in einem Arbeitsgedächtnisparadigma und dem Grad der Volumenreduktion im STG. Somit replizieren die vorliegenden Daten bereits zuvor publizierte Befunde. Andererseits lassen sich auch Studien finden, welche diesen Ergebnissen widersprechen (Sanfilippo et al., 2002).

Für diese Diskrepanz können methodische Unterschiede in den verschiedenen Studien verantwortlich sein oder Geschlechtseffekte, welche die Varianz globaler und regionaler Kortextvolumina ebenfalls beeinflussen können. Sowohl post-mortem, als auch MR-Studien belegen, dass gerade das Volumen des STG geschlechtsspezifische Unterschiede (Männer < Frauen) aufweist (Gur et al., 2000b; Leung und Chue, 2000; Vogeley et al., 1998). In der vorliegenden Studie wurden Geschlechtseffekte mittels ANCOVA spezifisch kontrolliert. Zusätzlich wurde das Geschlechterverhältnis in beiden Versuchsgruppen gleich verteilt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die hier vorliegende Assoziation zwischen reduziertem Volumen des STG und der Ausprägung der Symptomatik keinem Geschlechtseffekt unterliegt.

In einer aktuellen VBM-Studie von Chow und Kollegen (2011) wurden Patienten mit einer 22q11.2-Deletion untersucht, einer Genmutation, die das Risiko eine Schizophrenie zu entwickeln um ein vielfaches erhöht. Hierbei konnte nur in der Patientengruppe eine signifikante Volumenreduktion im STG gezeigt werden, die neben dieser spezifischen Gendeletion auch eine Schizophrenie entwickelt hatten. Dieser Befund stützt zusätzlich die Hypothese, dass der STG eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie hier insbesondere in der Entstehung der Positivsymptomatik und der kognitiven Defizite spielt.

Der STG beinhaltet unter anderem solche Kortextbereiche, welche für die Verarbeitung auditorischer Stimuli wesentlich sind. So sind im STG sowohl der primäre auditorische Kortext (Heschl'scher Gyrus), als auch sekundäre auditorische Assoziationskortex lokalisiert (Pearlson, 1997; Shapleske et al., 1999). Aus diesem Grund wurde der STG bereits häufig mit der Entstehung von schizophrenie-spezifischen Symptomen insbesondere von akustischen Halluzinationen und formalen Denkstörungen in Verbindung gebracht (Yamasaki et al., 2007). Die vorliegenden Befunde unterstützen diese Hypothese einer direkten Beteiligung des

---

STG an der Entstehung der Positivsymptomatik in der Schizophrenie (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

Weiterhin scheint der STG an Prozessen der Sprachverarbeitung, des räumlichen Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit beteiligt zu sein (Danckert et al., 2004). Gemeinsam mit zusätzlichen Bereichen des temporalen und parietalen Kortex bildet der STG ein funktionales Netzwerk für die Verarbeitung semantisch-lexikalischer Stimuli, einer weiteren kognitiven Funktion, die ebenfalls bei der Schizophrenie gestört zu sein scheint (Thomas et al., 1996). Für eine erfolgreiche Durchführung einer 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe ist es wichtig, die Aufmerksamkeit auf die Reihenfolge der präsentierten Gesichter zu lenken, um diese im Arbeitsgedächtnis aufrechtzuerhalten. Substanzverluste in für diese Prozesse relevanten Bereichen, wie dem STG, könnten aufgrund einer eingeschränkten Funktionsfähigkeit zu einer gestörten Verarbeitung der präsentierten Stimuli führen und somit für die defizitäre Performanz in der Arbeitsgedächtnisaufgabe bei Patienten mit Schizophrenie verantwortlich sein.

*Die reduzierten Volumina des ACC und der Insula sagen direkt den Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie vorher.*

Neben der negativen Assoziation zwischen Symptomatik und dem STG, sagen auch die reduzierten Volumina des ACC und der Insula (auf dem Niveau eines statistischen Trends) die Ausprägung der Positivsymptomatik vorher. Erneut gilt, je größer der Volumenverlust bei den Patienten vorliegt, desto ausgeprägter ist auch die vorherrschende Symptomatik (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). Ähnliche Befunde konnten bereits von Allen bzw. Bogerts und Kollegen gezeigt werden (Allen et al., 2008; Bogerts et al., 1990b). Zusätzlich beschreiben diese Autoren Assoziationen zwischen dem Volumen des Hippokampus und der Amygdala und der Ausprägung der Positivsymptomatik. Dies konnte in der hier vorliegenden Studie 1 nicht gezeigt werden. Dies könnte einerseits darauf beruhen, dass mittels eines Gaußfilters von 8 mm FWHM subkortikale Strukturen nicht detektiert und somit auch nicht in eine Korrelationsanalyse eingeschlossen werden können. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass die subkortikalen Volumenveränderungen nicht mit einem Verlust an grauer Substanz einhergehen, was eine Detektion ebenfalls verhindert. Gestützt wird diese Tatsache von einer VBM-Studie von Koutsouleris und Kollegen (2008), die ebenfalls keine Assoziation zwischen subkortikalen limbischen Strukturen und der Ausprägung der Positivsymptomatik finden konnten.

---

Das ACC, die Insula und der STG bilden gemeinsam mit dem pyriformen, entorhinalen und parahippokampalen Kortex den paralimbischen Kortex, welcher an der Übertragung von Informationen vom limbischen System in höher geordnete Kortexareale beteiligt zu sein scheint (Kolb und Whishaw, 2003). Hierbei spielt er insbesondere eine wichtige Rolle bei der Assoziation und Integration sensorischer Stimuli. Das Vorliegen eines Substanzverlustes im paralimbischen Kortex und der möglicher Weise damit einhergehenden Funktionseinschränkung, könnte zur Folge haben, dass die eingehende sensorische Information nicht mehr korrekt verarbeitet wird und es dadurch zu Fehlinterpretationen der Realität kommen kann (Harrison, 1999). Halluzinationen, wahnhaftes Erleben und formale Denkstörungen, welche unter dem Begriff Positivsymptomatik subsummiert sind, wären mögliche Folgen. Somit könnten insbesondere Verluste der grauen Substanz in o.g. Kortexarealen ursächlich für die Entstehung schizophrenie-spezifischer Symptome sein (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

*Das reduzierte Volumen des VLPFC sagt direkt den Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie vorher.*

Neben temporalen Volumenreduktionen sind weiterhin auch Substanzverluste im präfrontalen Kortex (DLPFC, VLPFC) evident und stellen bereits replizierte Befunde dar (Fornito et al., 2009; Honea et al., 2005; Pearlson, 1997; Shenton et al., 2001; Wright et al., 2000). Hierbei zeigt sich, dass der Grad des Verlustes an grauer Substanz im VLPFC mit der Ausprägung der Negativsymptomatik assoziiert ist (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). Auch dies konnte bereits von Sanfilippo und Kollegen (2002) gezeigt werden, sodass vermutet werden kann, dass auch diese präfrontalen Kortexbereiche an der Entstehung der Schizophrenie und der damit einhergehenden spezifischen Symptome beteiligt sind (Broadbelt et al., 2002).

Der VLPFC bildet gemeinsam mit dem ACC eine funktionale Schnittstelle für die Prozessierung und Verknüpfung emotionaler und kognitiver Informationen sowie für die Kontrolle der emotionsbasierten Aufmerksamkeitsfokussierung (Petrides und Pandya, 2002). Durch eine direkte Verbindung des VLPFC mit dem DLPFC ist dieser zusätzlich an Prozessen der kognitiven Kontrolle, des Arbeitsgedächtnisses und Exekutivfunktionen beteiligt (MacDonald und Joordens, 2000).

Insbesondere Regionen wie der VLPFC und DLPFC reifen während der Adoleszenz vollständig aus und erlangen damit relativ spät ihre volle Funktion (Giedd et al., 1999; Luna et al., 2004; 2001). Die Schizophrenie stellt eine Erkrankung dar, bei welcher die ersten Symptome vorrangig in dieser Adoleszenzphase auftreten. Während dieser ersten

---

Krankheitsphase stehen insbesondere kognitive und affektive Defizite, also Negativsymptome, im Vordergrund. Dies könnte bedeuten, dass die Entstehung der Schizophrenie nicht nur auf einer frühen neuronalen Entwicklungsstörung beruht, sondern auch auf einem gestörten neuronalen Reifungsprozess höher geordneter Kortexareale, welcher mit einem reduzierten Volumen an grauer Substanz des präfrontalen Kortex einhergeht und zu spezifischen Störungen exekutiver Funktionen, des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit führt, wie sie auch in dieser Arbeit beschrieben werden (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

*Der Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie sagt direkt die Arbeitsgedächtnisleistung vorher.*

Als direkte Konsequenz aus den oben geschilderten Zusammenhängen zwischen der Entstehung schizophrenie-spezifischer Symptome und dem reduzierten präfrontalen Kortexvolumen, zeigt sich weiterhin eine direkte Assoziation zwischen der Ausprägung der Negativsymptomatik und der verminderten Gedächtnisleistung bzw. der verlängerten Reaktionszeit im Arbeitsgedächtnisparadigma (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*). Dies bestätigt weiterhin Befunde von Carter bzw. Szendi und Kollegen (Carter et al., 1996; Szendi et al., 2006), die ebenfalls einen negativen Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistung und der vorherrschenden Negativsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie beschreiben.

Wie bereits erläutert ist der VLPFC sowohl an der Entstehung der Negativsymptomatik, als auch der kognitiven Defizite, reflektiert durch eine verminderte Performanz und einer verlängerten Verarbeitungsgeschwindigkeit in der Arbeitsgedächtnisaufgabe, bei Patienten mit Schizophrenie beteiligt. Zusätzlich beschreiben frühere Studien eine verminderte neuronale Aktivität insbesondere im VLPFC im Sinne einer Hypofrontalität während des Lösens von Arbeitsgedächtnisaufgaben (Barch et al., 2001; Weinberger et al., 1986), welche sowohl mit dem verminderten Volumen des VLPFC als auch der Negativsymptomatik in Zusammenhang stehen könnte.

Zusätzlich gehen Lipkovich und Kollegen (2009) davon aus, dass die Ausprägung der Negativsymptomatik den Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (reflektiert durch die Reaktionszeit) moduliert. Verlängerte Reaktionszeiten deuten daher auf eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit hin, welche auf dem statistischen Niveau eines Trends ebenfalls mit der Ausprägung der Negativsymptomatik assoziiert ist und daher mit ursächlich für die verminderte Gedächtnisleistung sein kann (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*).

*Zwei distinkte Pathomechanismen spielen bei der Entstehung von Arbeitsgedächtnisdefiziten in der Schizophrenie eine wichtige Rolle.*

Fasst man nun die oben diskutierten Ergebnisse der Vorbefunde (Zierhut, 2010) und der Studie 1 (Zierhut et al., in Revision bei *Cortex*) zu einem einheitlichen Modell zusammen, so zeigt sich, dass das vielfach beschriebene Arbeitsgedächtnisdefizit bei Patienten mit Schizophrenie auf zwei distinkten Pathomechanismen beruht.

Zum einen scheinen temporal und mediofrontal lokalisierte Volumenreduktionen der grauen Substanz direkt an der Entstehung der Positivsymptomatik beteiligt zu sein. Beide Aspekte wiederum stehen im engen Zusammenhang mit der verminderten Leistung in der 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Zum anderen sagt der Grad der Volumenreduktion des VLPFC direkt die Ausprägung der Negativsymptomatik voraus, sodass auch hier von einer kausalen Beziehung ausgegangen werden kann. Die Negativsymptomatik wiederum steht ebenfalls mit der verminderten Leistung in der 2-back Arbeitsgedächtnisaufgabe in einem engen Zusammenhang.

Weitere Unterstützung erfährt dieses Modell durch drei weitere Faktoren:

Erstens, belegen dies hoch signifikante Interkorrelationen zwischen den Volumina des STG, der Insula und dem ACC ( $r_{ACC \times STG} = 0,560$ ,  $p = 0,007$ ;  $r_{ACC \times Insula} = 0,640$ ,  $p = 0,001$ ) sowie geringere bzw. nicht signifikante Interkorrelationen dieser Kortexareale mit dem Volumen des VLPFC ( $r_{ACC \times VLPFC} = 0,436$ ,  $p = 0,042$ ;  $r_{STG \times VLPFC} = 0,289$ ,  $p = 0,192$ ;  $r_{Insula \times VLPFC} = 0,380$ ,  $p = 0,082$ ).

Zweitens, zeigen die Ergebnisse des Mediansplit, dass Patienten mit einer stark ausgeprägten Positivsymptomatik ein geringeres Volumen des STG aufweisen als Patienten mit einer weniger prominent vorherrschenden Positivsymptomatik. Ein ähnliches Muster konnte für die Negativsymptomatik und das Volumen des VLPFC gefunden werden, sodass die Vermutung nahe liegt, dass die Entstehung der unterschiedlichen Arten schizophrenie-spezifischer Symptome auf strukturellen und funktionellen Beeinträchtigungen distinkter Kortexareale beruht, die jeweils für sich wiederum eine Störung des Arbeitsgedächtnisses bedingen.

Drittens, finden o.g. Ergebnisse auch auf einem statistisch konservativeren Niveau der FDR-Korrektur und unter Ausschluss einer möglichen Zirkularität bei der Datenanalyse ihre Bestätigung, sodass sich die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse auf ein Minimum reduziert.

## 5.2 Studie 2

Ziel der Studie 2 war es zum einen Volumenreduktionen des Hippokampus, welche als gesicherte Befunde in der Schizophrenie gelten, zu replizieren. Zum anderen sollten die bereits zuvor von Grassmann (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*) detektierten Formunterschiede in der CA1-Region mit der Psychopathologie der Schizophrenie in Zusammenhang gebracht werden.

### 5.2.1 Volumendaten

Die Volumendaten der Studie 2 belegen ein signifikant reduziertes Volumen des linken Hippokampus in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*). Eine vergleichbare Volumenreduktion auf der rechten Seite konnte nicht festgestellt werden.

Somit wird Hypothese 2.1 „Das Volumen des Hippokampus ist bei Patienten mit Schizophrenie bilateral reduziert“ nur teilweise bestätigt.

Dieser Befund ist konsistent mit früheren Studien, die ebenfalls ein größeres rechtshemisphärisches Hippokampusvolumen im Vergleich zum linkshemisphärischen sowohl bei schizophrenen Patienten als auch gesunden Probanden zeigen (Marsh et al., 1999; Niemann et al., 2000; Pearlson, 1997; Velakoulis et al., 1999; Wang et al., 2001).

Weiterhin belegen frühere Studien, dass das Volumen limbischer Strukturen vorwiegend in der linken Hemisphäre reduziert ist (Bogerts et al., 1990b; 1993). So konnten linksseitige Volumenreduktionen bereits bei ersterkrankten schizophrenen Patienten ermittelt werden, während bei chronisch erkrankten Patienten bilaterale Veränderungen beschrieben worden sind (Bogerts et al., 1990b; 1993). In einer Untersuchung von Bogerts und Kollegen (1990b) konnten diese zeigen, dass bei ersterkrankten Patienten das Volumen des linken Hippokampus im Vergleich zu gesunden Kontrollen um 20 %, das Volumen des rechten Hippokampus um lediglich 8 % reduziert ist. In der weiterführenden Studie von Bogerts und Kollegen aus dem Jahre 1993 wurden chronisch schizophrene Patienten untersucht (Bogerts et al., 1993). Diese zeigen im Gegensatz zu ersterkrankten Patienten bilaterale Volumenreduktionen von 20 % (links) bzw. 15 % (rechts) im Vergleich zu gesunden Probanden. Ähnliche Befunde berichten auch Chakos bzw. Velakoulis und Kollegen (Chakos et al., 2005; Velakoulis et al., 1999).

---

Bogerts und Kollegen (1993) bieten zwei unterschiedliche Erklärungsansätze für ihre Ergebnisse an. Zum einen könnte die linkshemisphärische Volumenreduktion bereits vor Beginn der Erkrankung bei schizophrenen Patienten vorhanden sein, während der rechte Hippokampus erst im Krankheitsverlauf und als dessen Folge eine Veränderung im Sinne eines Substanzverlustes erfährt. Zum anderen könnte eine bilaterale Volumenreduktion nur bei besonders schweren Verläufen der Erkrankung vorhanden sein, die zusätzlich mit einem verschlechterten Ansprechen auf die neuroleptische Medikation und somit einen schlimmeren Krankheitsverlauf einhergeht.

Die Daten der Studie 2 zeigen, wie bereits erwähnt, ebenfalls nur eine linkshemisphärische Volumenreduktion des Hippokampus, obwohl die Patientengruppe vorrangig aus chronisch kranken schizophrenen Patienten bestand. Basierend auf dem zweiten Argument von Bogerts und Kollegen (1993) ließe sich dieses Ergebnis dadurch erklären, dass die Patientengruppe der Studie 2 nur aus solchen Patienten bestand, die einen weniger schweren Krankheitsverlauf aufweisen und somit lediglich eine lateralisierte Volumenreduktion zeigen, die möglicher Weise mit einem besseren Ansprechen auf die medikamentöse Behandlung und einer verbesserten Prognose einhergeht (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

Einen gesicherten Beleg für diese Art der Erklärung kann jedoch letztlich nur eine Langzeitstudie liefern, welche zeigen könnte, ob ein Volumenverlust über die Zeit vorliegt oder ob sich das Volumen gar nicht erst vollständig entwickelt hat.

### **5.2.2 Vorbefunde: Formanalyse**

Die von Grassmann (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*) durchgeführte Formanalyse des Hippokampus zeigt in der Patientengruppe, konsistent mit den in Studie 2 ermittelten Volumenreduktionen, Formveränderungen im Sinne einer Eindellung in der Hippokampuskopf- und der Schwanzregion der linken Hemisphäre. Diese Veränderungen konnten der anterioren und posterioren CA1-Region des Hippokampus zugeordnet werden (Frisoni et al., 2008; 2006; Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

Ähnliche Formveränderungen des Hippokampus wurden bereits zuvor, jedoch nur bei ersterkrankten schizophrenen Patienten beschrieben (Bilder et al., 1995; Csernansky et al., 1998b; Narr et al., 2001a; 2002b; Szeszko et al., 2003). So berichten Narr und Kollegen (2004), welche eine ähnliche Methode für die Datenanalyse verwendeten wie Graßmann, Formveränderungen der anterioren und mittleren CA1-Region sowie der CA2-Region bei



---

ersterkrankten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. In früheren Studien (Narr et al., 2001a; 2002b) konnte dieselbe Arbeitsgruppe Volumenreduktionen vorrangig im posterioren Teil des linken Hippokampus zeigen, welche ebenfalls der CA1-Region zugeordnet wurde. Szeszko und Kollegen (2002) berichten sogar von einer bilateralen Reduktion des anterioren Hippokampusvolumens bei ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie.

#### *Die CA1-Region des Hippokampus und ihre Faserverbindungen.*

In seiner transversalen Achse ist der Hippokampus größtenteils über einen unidirektionalen Kreislauf zwischen verschiedenen Subregionen organisiert. Diese sind der entorhinale Kortex, der Gyrus dentatus, die CA1- und die CA3-Region sowie das Subiculum. Über einen Pfad, welcher nur über drei Synapsen verläuft, ist der entorhinale Kortex mit dem Gyrus dentatus verbunden. Der Gyrus dentatus wiederum verbindet sich über die Moosfasern mit der CA3-Region und diese über die Schaffer-Kollaterale mit der CA1-Region. Abschließend ist die CA1-Region mit dem Subiculum verbunden. Zusätzlich projiziert der entorhinale Kortex auch direkt zur CA1- und CA3-Region sowie zum Subiculum.

#### *Die Funktion der CA1-Region des Hippokampus.*

Mehrere Literaturzusammenfassungen heben insbesondere neuroanatomische und funktionelle Unterschiede zwischen anterioren und posterioren Projektionen des Hippokampus und der dort lokalisierten CA1-Region hervor (Moser und Moser, 1999; Strange et al., 1999). So erhält der posteriore Hippokampus vorwiegend sensorische Eingangsinformationen aus posterioren Kortexregionen, während der anteriore Teil hauptsächlich mit dem präfrontalen Kortex, dem Striatum und dem limbischen System verbunden ist (Barbas und Blatt, 1995; Carmichael und Price, 1995; Weinberger et al., 1992). Auf funktionaler Ebene scheint der anteriore Hippokampus mit der Enkodierung episodischer Gedächtnisinhalte assoziiert zu sein. Eine neuronale Aktivierung des posterioren Hippokampus hingegen steht mit dem Abruf episodischer Gedächtnisinhalte im Zusammenhang (Lepage et al., 1998).

#### *CA1-Formverminderungen bei Patienten mit Schizophrenie und ihre möglichen Folgen.*

Aufgrund der oben bereits erläuterten kreisförmigen Verschaltung zwischen den einzelnen Subregionen des Hippokampus und seiner weit verzweigten kortikalen und subkortikalen Projektionen, hat eine Läsion in nur einer dieser Regionen weit reichende Folgen für die



---

funktionale Integrität vor und nach geschalteter Subregionen des Hippokampus wie auch anderer Kortexareale (Weinberger et al., 1992).

Wie bereits erwähnt, erhält die CA1-Region den größten Teil ihrer Eingangsinformation über die Schaffer-Kollaterale von der benachbarten CA3-Region und dem entorhinalen Kortex. Bei der Schizophrenie wurden insbesondere in der CA3-Region ein Verlust an Interneuronen beschrieben (Benes, 1999). Dieser Neuronenverlust führt zu einer Überstimulation glutamaterger AMPA-Rezeptoren, welche mit einer erhöhten Glutamat-ausschüttung einhergeht. Diese glutamaterge Hyperaktivität wiederum könnte eine Hyperaktivität in der verbundenen CA1-Region zur Folge haben. Unterstützt wird diese Hypothese von mehreren fMRT-Studien, die einen erhöhten Metabolismus in der CA1-Region schizophrener Patienten belegen (Friston et al., 1992; Heckers et al., 1998; Kawasaki et al., 1992). Zusätzlich wurde neben einem erhöhten glutamatergen Status in der CA1-Region, eine dopaminerge Überfunktion bei Patienten mit Schizophrenie berichtet, welche durch die Inhibition glutamaterger NMDA-Rezeptoren, die Masse an Eingangsinformationen aus dem Kortex deutlich reduziert (Schobel et al., 2009). Dieses Zusammenspiel einer glutamatergen und dopaminergen Hyperaktivität in der CA1-Region könnte nicht nur die allgemeine neuronale Hyperaktivität, sondern auch – aufgrund der neurotoxischen Wirkung des Glutamats – mögliche Läsionen und einer damit einhergehenden Volumenreduktion in der CA1-Region bei Patienten mit Schizophrenie erklären (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

Eine solche Volumenreduktion wiederum könnte, wie bereits oben hypothetisiert, zu einer funktionellen Trennung des Hippokampus von wichtigen Zielregionen wie beispielsweise dem präfrontalen Kortex führen, einer Funktionseinschränkung, wie sie bereits bei der Schizophrenie beschrieben worden ist (Weinberger et al., 1992).

### **5.2.3 Korrelations- und Regressionsanalyse**

Die Daten der Korrelations- und Regressionsanalyse belegen signifikante Assoziationen im Sinne einer statistischen Vorhersage zwischen den Formveränderungen in der posterioren CA1-Region des Hippokampus und der Höhe der Positivsymptomatik, hier insbesondere von halluzinatorischem und wahnhaftem Erleben (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*). Das heißt, je ausgeprägter die Formveränderungen vorliegen, desto schwerwiegender ist auch die Positivsymptomatik. Weiterhin sagen Formminderungen in der anterioren und posterioren CA1-Region die Höhe der täglich verschriebenen Dosis an Neuroleptika vorher. Auch hier gilt: je ausgeprägter die Formveränderungen in den CA1-Regionen, desto höher ist die

verschriebene Dosis. Ähnliche Befunde lassen sich auch für das Gesamtvolumen des linken Hippokampus belegen (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

Somit werden die Hypothesen 2.2 „Formunterschiede des Hippokampus sind mit der aktuellen Positivsymptomatik assoziiert“ und 2.3 „Volumen- und Formunterschiede des Hippokampus sind mit der aktuellen neuroleptischen Medikation bei Patienten mit Schizophrenie assoziiert“ bestätigt.

*Der Grad der Formverminderung in der posterioren CA1-Region sagt die Ausprägung der Positivsymptomatik insbesondere von Halluzinationen und Wahn hervor.*

Die Daten der Studie 2 belegen zum ersten Mal, dass Formveränderungen, hier insbesondere Eindellungen der CA1-Region, direkt die Ausprägung der Symptomatik bei Patienten mit Schizophrenie vorhersagen (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*). Früher Studien, wie die von Csernansky und Kollegen (1998b, 2002), belegen dies nicht. Das könnte unter anderem daran liegen, dass unterschiedliche Methoden bei der Analyse der MR-Daten angewendet wurden. So verwenden Csernansky und Kollegen eine so genannte „general pattern matching“ Methode mit einer neuroanatomischen Standardform des Hippokampus zur Berechnung von individuellen Eigenvektoren. Damit werden aggregierte Werte auf Basis einer standardisierten Hippokampusform berechnet, die dann die Formunterschiede zwischen den Gruppen repräsentieren. Diese Werte jedoch entsprechen nicht direkt der exakten stereotaktischen Information, wie sie in der Formanalyse von Grassmann (Graßmann, 2012; Zierhut et al., in Revision bei *Brain*) verwendet wurde. Dies könnte möglicher Weise bewirken, dass Korrelationen zwischen Formveränderungen in distinkten Subregionen des Hippokampus und der Ausprägung der Symptomatik nicht detektiert werden können.

Funktionelle Daten belegen weiterhin, dass insbesondere ein Hypermetabolismus der CA1-Region mit dem Auftreten von Halluzinationen und wahnhaften Erleben im Zusammenhang steht (Schobel et al., 2009). Da, wie bereits erwähnt, die posteriore CA1-Region größtenteils durch den sensorischen Kortex innerviert wird, könnte eine Hyperaktivität in dieser Region, möglicher Weise aufgrund einer fehlerhaften Verarbeitung der eingehenden sensorischen Information, für die Entstehung der charakteristischen Symptomatik einer Schizophrenie verantwortlich sein.

Weitere Evidenz für diesen Zusammenhang belegen Befunde an Patienten mit einer Temporallappenepilepsie. Bei dieser Patientengruppe wurden ebenfalls schizophrenie-typische Symptome im Zusammenhang mit einem hypermetabolischen Status des Hippokampus beschrieben (Elliott et al., 2009a, 2009b).

---

Zusammengefasst könnten Formveränderungen im Sinne einer Eindellung der CA1-Region eine direkte Konsequenz des bereits vielfach beschriebenen hypermetabolischen Status zu sein, welcher wiederum verantwortlich für die Entstehung schizophrenie-spezifischer Symptome ist. Hierbei scheint es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Formveränderung, dem damit einhergehenden Grad der Hyperaktivität und der Ausprägung der Positivsymptomatik zu geben (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

*Der Grad der Formverminderung in der anterioren und posterioren CA1-Region sagt direkt die Höhe der verschriebenen Tagesdosis an Neuroleptika vorher.*

Neben einer direkten Assoziation zwischen Formminderungen und der Symptomatik bei schizophrenen Patienten belegen die Daten der Studie 2 weiterhin, dass diese Formveränderungen direkt die Höhe der neuroleptischen Dosis vorhersagen, um o.g. Symptomatik zu reduzieren (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*). Eine solche Relation wurde bisher nur mit dem globalen Hippokampusvolumen von Pegues und Kollegen (2003) und Bogerts und Kollegen (1993) untersucht. In beiden Studien konnte keine signifikante Assoziation ermittelt werden. Ein Grund für diese Inkonsistenz in den Befunden der beiden früheren Arbeiten und der Studie 2 könnten erneut methodische Unterschiede in der Datenverarbeitung sein. Pegues und Kollegen (2003) haben die strukturellen MR-Daten an einem 1,0 Tesla Tomographen erhoben. Die Auslösung der 3D-Bilder betrug  $1 \times 1,4 \times 3,1 \text{ mm}^3$ . Bogerts und Kollegen (1993) verwendeten für seine Untersuchung einen 1,5 Tesla MR-Tomographen mit einer Bildauflösung von  $1 \times 0,6 \times 3 \text{ mm}^3$ . Die Daten der Studie 2 wurden mit einem 3 Tesla MR-Tomographen erhoben. Die Auflösung der 3D-Bilder war mit  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  ebenfalls beträchtlich höher. Somit könnten die divergierenden Befunde aufgrund einer geringeren Bildauflösung und damit einer reduzierten Präzision bei der manuellen Segmentierung des Hippokampus entstanden sein.

Andere Studien untersuchen den Effekt der antipsychotischen Behandlung auf das Hirnvolumen bei Patienten mit Schizophrenie. Hierbei konnten Molina und Kollegen (2003; 2004) eine direkte Assoziation zwischen einer Volumenreduktion im Hippokampus und der Verbesserung der Positivsymptomatik durch die Gabe von atypischen Neuroleptika belegen. Die Autoren interpretieren ihre Befunde dahingehend, dass ein größeres Hippokampusvolumen bei Patienten mit Schizophrenie mit einer besseren Ansprache auf die Gabe eines atypischen Neuroleptikums verbunden ist.

Neuroleptika vermindern eine dopaminerge Hyperaktivität unter anderem im limbischen System durch die Blockade von Dopaminrezeptoren. Weiterhin ist diese

Hyperaktivität möglicherweise sowohl für spezifische Form- und Volumenveränderungen in diesen Regionen, als auch für die Ausprägung schizophrenie-spezifischer psychotischer Symptome verantwortlich. Vor diesem Hintergrund ist der Befund der Studie 2 bemerkenswert, der zeigt, dass eine starke morphologische Beeinträchtigung der CA1-Region tatsächlich mit einer stärkeren Ausprägung der Positivsymptomatik sowie der vermehrten Gabe von Neuroleptika einhergeht (Zierhut et al., in Revision bei *Brain*).

### 5.3 Studie 3

Basierend auf Vorbefunden (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010), welche einerseits eine verminderte Gedächtnisleistung und andererseits eine Hypofrontalität in Kombination mit einer hippocampalen Hyperaktivität im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen, sollte im Rahmen der 3. Studie die hippocampale Hyperaktivität in ihrem zeitlichen Verlauf dargestellt und anschließend mit der Psychopathologie der Schizophrenie in einen Zusammenhang gebracht werden. Dies sollte die zuvor beschriebenen morphologischen Befunde der Studien 1 und 2 um eine funktionelle Komponente erweitern.

#### 5.3.1 Vorbefunde: Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten von Zierhut (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010) zeigen, dass Patienten mit Schizophrenie signifikant weniger Wörter frei reproduzieren können als gesunde Probanden. Dieser Gruppenunterschied lässt sich jedoch im Wiedererkennungsparadigma (Versuch 2) nicht feststellen. Es liegt somit eine einfache Dissoziation zwischen der Performanz im freien Abruf und der Wiedererkennung bei schizophrenen Patienten vor, sodass deklarative Gedächtnisdefizite den freien Abruf, jedoch nicht die Wiedererkennung betreffen.

*Vorbefunde: Verminderter LOP-Effekt bei Patienten mit Schizophrenie.*

Weiterhin belegen die Vorbefunde der Verhaltensdaten in beiden Versuchsgruppen einen LOP-Effekt. Das heißt, dass sowohl Patienten als auch gesunde Probanden mehr Wörter frei reproduzieren, wenn diese zuvor semantisch anstatt rein perzeptuell verarbeitet wurden. Dieser Effekt fiel jedoch bei der Patientengruppe signifikant geringer aus als bei der Kontrollgruppe. Trotz des verminderten LOP-Effektes bei Patienten mit Schizophrenie belegen die Daten, dass diese von einer systematischen Manipulation der Enkodierungsstrategie durchaus profitieren können. Dennoch muss aufgrund der verminderten Performanz und des geringer ausgeprägten LOP-Effektes davon ausgegangen werden, dass die semantische Verarbeitung zumindest partiell bei der Schizophrenie gestört ist (Zierhut et al., 2010).

Ähnliche Befunde wurden bereits zuvor von Rizzo und Kollegen (1996) beschrieben. Hierbei scheinen insbesondere Störungen bei der Verarbeitung kontextreicher, assoziativ episodischer Gedächtnisinhalte zu einer weniger tiefen semantischen Verarbeitung und daraus

---

folgend zu einer verminderten Aktivierung semantischer Netzwerke bei Patienten mit Schizophrenie zu führen.

*Vorbefunde: Verminderte Performanz im freien Abruf jedoch nicht in der Wiedererkennung bei Patienten mit Schizophrenie.*

Dass Patienten nur im freien Abruf und nicht auch in der Wiedererkennung ein Performanzdefizit aufweisen, könnte daran liegen, dass nach dem Zwei-Prozess-Modell des deklarativen Gedächtnisses von Jacoby (1991), für die exakte Reproduktion lediglich der Prozess der Rekollektion zur Verfügung steht, während die Wiedererkennung aus Versuch 2 sowohl auf der Rekollektion, als auch einem einfachen Vertrautheitsgefühl basieren kann.

Das Zwei-Prozess-Modell des deklarativen Gedächtnisses von Jacoby (1991) geht hierbei davon aus, dass die Wiedererkennung eines Stimulus einem klassischen Signalentdeckungsprozess in Form eines Vertrautheitsgefühls unterliegt. Der zweite Prozess des Modells, die Rekollektion, hingegen entspricht einem Schwellenprozess, welcher darüber entscheidet, ob sich eine Person an qualitative Informationen eines Ereignisses erneut erinnern kann oder nicht. Der exakte Abruf kontextbezogener Gedächtnisinhalte aus Versuch 1 entspricht genau diesem zweiten Prozess, während die Wiedererkennung aus Versuch 2 sowohl auf der Rekollektion, als auch einem einfachen Vertrautheitsgefühl basieren kann.

Somit deuten die Vorbefunde der Verhaltensdaten daraufhin, dass der Prozess der Rekollektion episodischer Gedächtnisinhalte – neben der semantischen Verarbeitung – bei Patienten mit Schizophrenie gestört zu sein scheint. Der Prozess der Wiedererkennung scheint dagegen nur unwesentlich betroffen (Zierhut et al., 2010). Hierbei replizieren die vorliegenden Daten des zweiten Versuches bisherige Befunde (Hofer et al., 2003; Kubicki et al., 2003; Ragland et al., 2004).

Andererseits belegen mehrere Studien auch bei Wiedererkennungsaufgaben das Vorliegen eines LOP-Effektes bei Patienten mit Schizophrenie (Heckers et al., 1999; 1998; Paul et al., 2005; Ragland et al., 2003). Dieses Ergebnis konnte in den vorliegenden Daten nur auf dem statistischen Niveau einer Tendenz gezeigt werden. Durch den Einschluss einer größeren Patientengruppe hätte sich dieser Trend möglicher Weise konsolidiert.

### 5.3.2 Vorbefunde: Gruppenanalyse fMRT-Daten

Die Vorbefunde der fMRT-Daten (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010) belegen in der Patientengruppe eine verminderte Aktivierung im Sinne einer Hypofrontalität während der erfolgreichen Enkodierung im ACC und dem DMPFC. Weiterhin zeigt sich eine unspezifische, vom Enkodierungserfolg unabhängige Überaktivierung des linken Hippokampus während der semantischen Enkodierung. Die Aktivierung des LIPFC während der semantischen Enkodierung unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (Zierhut et al., 2010).

*Vorbefunde: Vergleichbare Aktivierung des LIPFC während der semantischen Enkodierung bei Patienten mit Schizophrenie.*

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist ein erfolgreicher Abruf von episodischen Gedächtnisinhalten von der Art der Enkodierung abhängig ( Craik, 2002; Craik und Lockhart, 1972). Hierbei ergibt sich für die semantische Verarbeitung ein signifikanter Vorteil in der Gedächtnisleistung: der LOP-Effekt. Vielfach wurde eine Aktivierung des LIPFC mit der semantischen Enkodierung in Zusammenhang gebracht (Kapur et al., 1994; Petersen et al., 1988). Auch Schott und Kollegen (2005; 2004) beschreiben anhand desselben LOP-Paradigmas an gesunden Probanden, eine erhöhte Aktivierung des LIPFC während der semantischen Enkodierung. Weiterhin korreliert die Aktivierung dieses Kortexareals mit der späteren Performanz in der Wiedererkennung (Ragland et al., 2001). Köhler und Kollegen (2005) beschreiben Befunde einer verbesserten Wiedererkennungsleistung, wenn der LIPFC während der Enkodierung mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) stimuliert wurde. All diese hier genannten Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass der LIPFC für die Bildung episodischer Gedächtnisinhalte eine vorrangige Rolle spielt. Die funktionellen Daten von Zierhut (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010) zeigen keinen signifikanten Gruppenunterschied im Sinne einer Minderaktivierung im LIPFC bei Patienten mit Schizophrenie während der semantischen Enkodierung. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass auch bei der Patientengruppe ein LOP-Effekt gefunden werden konnte, obgleich dieser im Vergleich zu gesunden Probanden verringert war. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die funktionale Integrität des LIPFC zumindest partiell bei Patienten mit Schizophrenie erhalten ist.

---

*Vorbefunde: Gestörte fronto-temporale Aktivierung bei Patienten mit Schizophrenie.*

Das bereits erwähnte Zwei-Prozess-Modell des deklarativen Gedächtnisses von Jaboby (1991) lässt sich dahingehend auf neuronaler Ebene abbilden, als dass für die beiden Prozesse unterschiedliche neuronale Korrelate belegt sind (Düzel et al., 2001). Der Prozess der Rekollektion basiert auf der Aktivierung des linken lateralen und inferioren präfrontalen Kortex, des linken lateralen und medialen parietalen Kortex und des Hippokampus. Düzel und Kollegen (2001) belegen hierbei, dass für die erfolgreiche Speicherung und den exakten Abruf von deklarativen Gedächtnisinhalten insbesondere die Interaktion zwischen frontalen und limbischen Hirnregionen essentiell ist. Die Wiedererkennung in Form eines Vertrautheitsgefühls dagegen begründet sich auf der Aktivierung des perirhinalen und parahippokampalen Kortex (Düzel et al., 1997; Henson et al., 2003; 2000; 1999).

Das in der Patientengruppe von gesunden Probanden abweichende neuronale Aktivierungsmuster, in Kombination mit einem vorliegenden Performanzdefizit im freien Abruf, ähnelt Befunden von Patienten mit Läsionen im Frontallappen. Auch diese Patienten zeigen Probleme bei der aktiven Rekollektion von Gedächtnisinhalten, jedoch nicht bei der vertrautheitsbasierten Wiedererkennung (Yonelinas, 1999a, 1999b). Auch bei Patienten mit Schizophrenie konnten zytoarchitektonische Veränderungen sowie Volumenreduktionen in frontalen und limbischen Strukturen nachgewiesen werden und gelten als gesicherter Befund (Bogerts et al., 1991). Da, wie oben bereits erwähnt, der Prozess der Enkodierung und des exakten Abrufes auf der funktionellen Integrität des Frontal- und Temporallappens beruht, könnte eine Störung in diesem fronto-temporalen Netzwerk mitverantwortlich für die vorliegenden Gedächtnisdefizite im freien Abruf, jedoch nicht in der Wiedererkennung sein (Zierhut et al., 2010).

*Vorbefunde: Verminderte neuronale Aktivierung des ACC während der erfolgreichen Enkodierung bei Patienten mit Schizophrenie.*

Während der erfolgreichen Enkodierung von Wörtern zeigen Patienten mit Schizophrenie eine verminderte Aktivierung des ACC. Das anteriore Cingulum gilt als neuronales Korrelat für die Fokussierung und Steuerung der Aufmerksamkeit auf aufgabenrelevant Stimuli sowie der Ausblendung irrelevanter Reize (Crottaz-Herbette und Menon, 2006). Eine verminderte Aktivierung des ACC während eines erfolgreichen Enkodierungsprozesses könnte somit daraufhin deuten, dass der Prozess der Aufmerksamkeitsfokussierung bei Patienten mit Schizophrenie gestört ist. Dies würde bewirken, dass nicht ausreichend Aufmerksamkeit auf den Enkodierungsprozess gelenkt wird und dieser somit nur ineffizient abläuft. Aus dieser



---

mangelhaften Enkodierung könnte wiederum eine verminderte Gedächtnisleistung resultieren (Zierhut et al., 2010).

Ähnliche Befunde beschreiben auch Ragland und Kollegen (2004). Kubicki und Kollegen (2003) dagegen konnten eine solche Minderaktivierung nicht feststellen. Diese teils widersprüchlichen Befunde könnten daherrühren, dass Kubicki und Kollegen (2003) ein anderes Studiendesign (Blockdesign) gewählt haben als die Studie von Ragland (2004) und die Vorbefunde von Zierhut (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010) (Ereignis-korreliertes Design). Während bei einem Ereignis-korrelierten Versuchsdesign das BOLD-Signal für jedes einzelne Ereignis aufsummiert wird, werden bei einem Blockdesign einzelne Ereignisse nicht selektiv in die Analyse aufgenommen, sondern zu Blöcken zusammengefasst. Dadurch ist eine Detektion versuchsbedingungsspezifischer Aktivierungsunterschiede nicht mehr gegeben.

*Vorbefunde: Verminderte neuronale Aktivierung des DMPFC während der erfolgreichen Enkodierung bei Patienten mit Schizophrenie.*

Neben einer verringerten Aktivierung des ACC zeigen Patienten mit Schizophrenie weiterhin eine im Vergleich zu gesunden Probanden verminderte Aktivierung des rechten DMPFC während der erfolgreichen Enkodierung (Zierhut, 2005; Zierhut et al., 2010). Der DMPFC ist neben der Amygdala sensitiv für emotionale Stimuli (Dolcos et al., 2004) und an der höher geordneten Prozessierung von emotionsrelevanten Gedächtnisinhalten beteiligt (Davidson, 1995). Hierbei scheint eine Lateralisierung der emotionalen Valenz vorzuliegen (rechter DMPFC = Prozessierung negativer Emotionen, linker DMPFC = Prozessierung positiver Emotionen). Weiterhin ist der DMPFC bei der erfolgreichen Enkodierung glücklicher Gesichter vermehrt aktiv (O'Doherty et al., 2003; Rolls, 2000). Durch die enge Verbindung mit benachbarten Arealen des präfrontalen Kortex, können zusätzlich zur rein emotionalen Verarbeitung kognitive Komponenten integriert werden (Dolcos et al., 2004).

Grund für eine emotionale Prozessierung der präsentierten Wörter und der damit einhergehenden vermehrten Aktivierung des DMPFC bei gesunden Probanden könnte sein, dass die semantische Enkodierung im Versuch 1 auf der Klassifizierung der Wörter in „angenehm“ und „unangenehm“ beruht. Eine Aktivierung des rechten DMPFC während der erfolgreichen Enkodierung könnte darauf hindeuten, dass vermehrt Wörter mit negativer Valenz wieder erinnert wurden. Eine solche vorteilhafte Assoziation von Wörtern mit vorrangig negativen Emotionen scheint bei Patienten mit Schizophrenie nicht geknüpft zu

werden. Dieser Befund könnte eine Erklärung für den verminderten LOP-Effekt und die verminderte Gedächtnisperformanz der Patientengruppe liefern (Zierhut et al., 2010).

Belege für die Aktivierung des DMPFC während der erfolgreichen Enkodierung von Wörtern liefern unter anderem Studien von Schott bzw. Ragland und Kollegen (Ragland et al., 2004; Schott et al., 2005; 2004). Divergierende Befunde beschreiben erneut Kubicki und Kollegen (2003). Dies könnte einerseits am Blockdesign (s.o.), andererseits aber auch an einer anderen Enkodierungsstrategie ohne emotionale Valenz liegen.

### **5.3.3 Hyperaktivität des linken Hippokampus bei Patienten mit Schizophrenie**

Während der semantischen Enkodierung zeigen Patienten mit Schizophrenie eine vom Enkodierungserfolg unabhängige Aktivierung des linken Hippokampus. Dies zeigt sich nicht nur in der SVC-Analyse mittels einer sphärischen ROI, sondern auch im Vergleich der Zeitverläufe des fMRT-BOLD-Signals zwischen den Gruppen in Studie 3 (Zierhut et al., 2010). So konnte hier ein überproportionaler Signalanstieg nach Stimuluspräsentation bei Patienten mit Schizophrenie beobachtet werden, welcher in seiner Form der eines Aktionspotentials kortikaler Neurone entspricht. Es kann also davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem hier detektierten Gruppenunterschied im linken Hippokampus tatsächlich – im Sinne eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs und damit einhergehend einer erhöhten neuronalen Aktivität – um eine Hyperaktivität handelt. Relevanter Weise ist diese aber nicht nur zum Zeitpunkt des Reizes detektierbar, sondern zeigt eine tonisch anhaltende Charakteristik.

Hypothese 3.1 „Es besteht ein Unterschied im Verlauf des fMRT-BOLD-Signals des Hippokampus während der semantischen Enkodierung – im Sinne einer Hyperaktivität – zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden“ wird somit bestätigt.

Der Hippokampus spielt sowohl bei der Enkodierung, als auch dem Abruf von Gedächtnisinhalten eine wichtige Rolle (Dolan und Fletcher, 1997; Schacter et al., 1996). Weiterhin ist er neben der bereits erwähnten exakten Rekollektion episodischer Gedächtnisinhalte, an der Verarbeitung neuer Umgebungsreize („novelty detection“) und der Bildung von Assoziationen beteiligt. Der Prozess der so genannten „novelty detection“ impliziert den Abgleich eingehender Informationen mit bereits gespeicherten Gedächtnisinhalten und wird über dopaminerge Projektionen des ventralen tegmentalen Areals (VTA) zum Hippokampus neuronal vermittelt. Diese Projektionen führen zu einer

---

Dopaminausschüttung im Hippokampus, welche wiederum den Konsolidierungsprozess von Gedächtnisinhalten in das Langzeitgedächtnis ermöglicht (Lisman et al., 2008; Lisman und Grace, 2005). Während der Konsolidierungsphase wird der Eingang weiterer Informationen in den Hippokampus blockiert, um Interferenzen mit dem aktuell verarbeiteten Stimulus zu vermeiden.

Eine hippokampale Hyperaktivität, wie sie in der Patientengruppe während der semantischen Enkodierung evident ist, könnte diesen diffizilen Regelkreis stören und zu einer insuffizienten Verarbeitung neuer Umgebungsreize und als dessen Folge zu einer defizienten Enkodierung führen (Bunzeck et al., 2007). Im Fall einer kontinuierlichen und nicht wie normaler Weise Stimulus-abhängigen dopaminergen Aktivität des Hippokampus würde die für die Konsolidierung wichtige Eingangsblockade weiterer Informationen in den Hippokampus empfindlich gestört. Folge wäre, dass nur noch solche Stimuli adäquat semantisch enkodiert werden, bei denen nach dem Zufallsprinzip diese Eingangsblockade vorhanden war und somit keine Interferenz mit anderen Stimuli entstand. Dies wäre zum einen eine zusätzliche Erklärung für den in der Patientengruppe vorhandenen LOP-Effekt, zum anderen aber auch für die verminderte Gedächtnisleistung im freien Abruf, jedoch nicht in der Wiedererkennung (Zierhut et al., 2010).

Ähnliche Befunde beschreiben Ragland bzw. Kubicki und Kollegen (Ragland et al., 2004; Kubicki et al., 2003). Auch sie belegen eine Hyperaktivierung temporaler Bereiche während der semantischen Enkodierung von Wörtern bei schizophrenen Patienten.

#### **5.3.4 Korrelationsanalyse**

Ziel der Korrelationsanalyse der Studie 3 war es Zusammenhänge zwischen der Psychopathologie der Schizophrenie und der Performanz bzw. der damit verbundenen neuronalen Aktivierung zu ermitteln. In der Patientengruppe war die Ausprägung der Positivsymptomatik sowohl mit der verminderten Gedächtnisleistung im freien Abruf, als auch der neuronalen Hyperaktivität im linken Hippokampus assoziiert.

Die Hypothese 3.1.1 „Die hippokampale Hyperaktivität bei Patienten mit Schizophrenie ist mit der Ausprägung der Positivsymptomatik und der Langzeitgedächtnisperformanz assoziiert.“ wird somit bestätigt.

Die Daten belegen, dass eine stärker ausgeprägte Positivsymptomatik in der Patientengruppe auf der einen Seite mit einer verminderten Gedächtnisleistung und auf der anderen Seite mit einer vermehrten neuronalen Aktivität des linken Hippokampus während

der semantischen Enkodierung einhergeht. Diese Assoziation unterstützt die Hypothese, dass bei einer ausgeprägten Positivsymptomatik zusätzliche neuronale Aktivität notwendig ist, um eine Dysfunktion des fronto-temporalen Netzwerkes zu kompensieren und damit doch noch einen erfolgreichen Enkodierungsprozess zu gewährleisten. Grund für diese fronto-temporale Dysfunktion wiederum scheint, in Anlehnung an die erweiterte Dopaminhypothese der Schizophrenie, eine mesolimbische dopaminerge Hyperaktivität zu sein, welche mit dem Enkodierungsprozess interferiert (Lisman et al., 2008; Lisman und Grace, 2005). Die außergewöhnlich hohe neuronale Aktivität des Hippokampus könnte somit notwendig sein, um die pathologisch erhöhte Schwelle für eine erfolgreiche Enkodierung überhaupt zu erreichen. Diese Schwelle könnte wiederum umso höher sein, je ausgeprägter die Positivsymptomatik ist (Zierhut et al., 2010).

## 5.4 Limitationen

Der Begriff Schizophrenie beschreibt ein sehr heterogenes Bild einer psychiatrischen Erkrankung. Diese Heterogenität zeigt sich unter anderem in individuell sehr unterschiedlichen Ausprägungen der Symptomatik, der Krankheitsverläufe, aber auch in differenziellen neuroanatomischen Auffälligkeiten. All diese Faktoren könnten Einfluss auf die hier dargestellten Ergebnisse haben.

Ein weiterer Aspekt der allen drei Studien gemein ist, ist die Medikation der in die Studien eingeschlossenen Patienten. Da die neuroleptische Medikation Einfluss auf die neuronale Aktivität nimmt, sollten insbesondere die funktionellen Daten nur vor diesem Hintergrund interpretiert werden. Weiterhin moduliert eine Dauermedikation mit Neuroleptika distinkte neuroplastische Prozesse, die ebenfalls Einfluss auf neuronale Aktivitätsmuster nehmen könnten. Effekte der Medikation auf das Hirnvolumen werden ebenfalls diskutiert. So zeigen sowohl Untersuchungen an Affen, wie auch am Menschen, dass bei einer Dauereinnahme des typischen Neuroleptikums Haloperidol bereits nach einem Jahr globale Volumenreduktionen der grauen und weißen Substanz auftreten können (Dorph-Petersen et al., 2005; Lieberman et al., 2005). Weitere Studien belegen sogar, dass bereits eine Kurzzeitbehandlung mit Neuroleptika über ein paar Wochen zu detektierbaren Veränderungen führt (Dazzan et al., 2005; Lieberman et al., 2005; Schaufelberger et al., 2007). Für atypische Neuroleptika, scheint dies nicht auf dieser globalen Ebene zu gelten (Navari und Dazzan, 2009).

In einem aktuellen systematischen Review von Moncrieff und Leo (2010) werden die Ergebnisse einer Vielzahl bislang veröffentlichter Langzeitstudien mit Studien an medikations-naiven Patienten mit Schizophrenie verglichen. So beschreiben 58 % der Langzeitstudien signifikante Volumenreduktionen des kortikalen Hirnvolumens oder der grauen Substanz bzw. signifikante Volumenerweiterungen der CSF. Eine Studie zeigt hierbei eine positive Assoziation zwischen der Dauer der Medikation und der Ventrikelgröße (Lieberman et al., 2001). Post-mortem Studien unterstreichen diese Befunde. So sind die Gehirne schizophrener Patienten, die einer Langzeitbehandlung mit Neuroleptika ausgesetzt waren, leichter, kleiner und haben größere Ventrikel als die Gehirne gesunder Probanden (Harrison, 1999). Bei den meisten Studien an nicht-medizierten Patienten mit Schizophrenie hingegen werden diese Art der Volumenreduktionen bzw. Erweiterungen nicht berichtet. Zwei weitere Studien, die Patienten mit einer Krankheitsdauer von vier bis fünf Jahren

untersucht haben, konnten ebenfalls keine Unterschied feststellen (Buchsbaum et al., 1996; Ichimiya et al., 2001).

Der zu Grunde liegende Mechanismus einer hypothetisch vorliegenden neuroleptika-induzierten Volumenreduktion ist bislang ungeklärt. Auch die Frage, ob diese Veränderungen reversibel sind oder weiter fortbestehen, konnte bislang nicht geklärt werden. Nur eine Studie diskutiert eine Reversibilität der genannten Veränderungen bei einer neuroleptischen Kurzzeitbehandlung (McClure et al., 2006). Andere Studien wiederum belegen neurotoxische und apoptotische Effekte von Neuroleptika (Dean, 2006).

Die Autoren des aktuellen Reviews (Moncrieff und Leo, 2010) fassen die hier beschriebenen Befunde dahingehend zusammen, dass diese ausreichend Evidenz darstellen, dass die Medikation mit Neuroleptika eine Rolle bei der Reduktion der grauen Substanz bzw. der Erhöhung der CSF bei Patienten mit Schizophrenie spielt, dass aber auch krankheitsassoziierte Prozesse einen Teil dieser Varianz erklären.

Die Patienten, die in die hier vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden, waren alle mit atypischen Neuroleptika mediziert. Somit kann ein Einfluss der Medikation auf die Ergebnisse nicht vollends ausgeschlossen werden. Jedoch belegen nicht signifikante Korrelationen zwischen dem relativen Volumen der grauen Substanz ( $r_{\text{relatives Volumen der grauen Substanz} \times \text{Chlorpromazinäquivalenzdosis}} = -0,192, p = 0,285$ ) und der CSF ( $r_{\text{relatives CSF-Volumen} \times \text{Chlorpromazinäquivalenzdosis}} = -0,169, p = 0,347$ ) mit der Höhe der täglich verabreichten Dosis an Neuroleptika, dass, wie oben bereits erwähnt, größtenteils andere krankheitsrelevante Faktoren bei den festgestellten morphologischen Veränderungen in der Patientengruppe eine Rolle spielen müssen. Eine nicht signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und dem relativen Volumen der CSF ( $r_{\text{relatives CSF-Volumen} \times \text{Krankheitsdauer}} = 0,218, p = 0,215$ ) sowie dem Hippokampusvolumen ( $r_{\text{linkes Hippokampusvolumen} \times \text{Krankheitsdauer}} = 0,235, p = 0,211$ ) spricht ebenfalls gegen einen negativen Medikationseffekt bei den vorliegenden Daten. Dies belegt auch eine Großzahl von Studien zur Untersuchung des Hippokampusvolumens (Altshuler et al., 2000; Bogerts et al., 1993; Csernansky et al., 1998b; Gur et al., 2000b; Kawasaki et al., 1993; Marsh et al., 1994; Stefanis et al., 1999; Whitworth et al., 1998; Zipursky et al., 1994).

Da bisher noch keine eindeutigen Belege für die Effekte einer neuroleptischen Medikation auf das Hirnvolumen vorliegen, sollten die hier vorliegenden Daten ausschließlich vor diesem Hintergrund interpretiert werden.

Weiterer Limitationspunkt, der spezifisch für Studie 2 gilt, ist die Durchführung einer manuellen Segmentierung des Hippokampus. Die manuelle Erfassung des Volumens insbesondere von kleinen Hirnstrukturen wie dem Hippokampus anhand von strukturellen T1-

---

gewichteten MRT-Aufnahmen ist immer einer gewissen Ungenauigkeit unterworfen, da eine exakte Abgrenzung zu benachbarten Arealen mit einer ähnlichen Protonendichte häufig nicht möglich ist. Da bisher keine zufriedenstellend reliable automatisierte Segmentierungsmethode insbesondere für den Hippokampus zur Verfügung steht, kann lediglich versucht werden über eine möglichst hohe Auflösung der Bilddaten die Abgrenzungsgenauigkeit zu erhöhen. Eine weitere Möglichkeit die Reliabilität der segmentierten Volumina innerhalb der eigenen Stichproben möglichst hoch zu halten, ist die Kontrolle über eine Inter- und Intraraterreliabilität. Beide Reliabilitäten wurden in der vorliegenden Studie 2 berechnet und weisen nach Portney and Watkins (2000) eine nahezu perfekte Übereinstimmung auf. Somit können Segmentierungsfehler, die die Studienergebnisse gravierend beeinflussen könnten, größtenteils ausgeschlossen werden.

Ein Limitationspunkt, der spezifisch für die Studien 1 und 3 gilt, ist die Problematik der Zirkularität (englisch „double dipping“) welche bei einer weiterführenden Analyse von bereits ausgewerteten Daten auftreten kann (Kriegeskorte et al., 2009). Zirkularität entsteht insbesondere dann, wenn bei Gruppenvergleichen die Auswahl der ROIs anhand der vorliegenden Gruppenunterschiede erfolgt. In Studie 1 wurden die für die SVC verwendeten ROIs hypothesen-spezifisch ausgewählt, jedoch zusätzlich mittels der aus den signifikanten Clustern extrahierten  $\beta$ -Koeffizienten regressionsanalytisch untersucht. In Studie 3 wurden die ROIs ebenfalls hypothesen-spezifisch ausgewählt, das sphärische Zentrum dieser jedoch im lokalen Maximum des jeweiligen Clusters platziert. Beide Vorgehensweisen schließen die Möglichkeit eines zirkulären Einflusses auf die Ergebnisse mit ein. Andererseits konnten durch die Berechnung einer zweiten Regressionsanalyse mittels SPM (Studie 1) die Ergebnisse der ersten Regression mittels  $\beta$ -Koeffizienten eindeutig bestätigt werden, was die Wahrscheinlichkeit eines negativen Einflusses von Zirkularität auf die Daten deutlich minimiert. Die vorliegenden Daten der Studie 3 replizieren bereits zuvor publizierte Befunde anderer Arbeitsgruppen, die nicht dem Verdacht der Zirkularität unterliegen. Aus diesem Grund kann sowohl bei Studie 1, als auch bei Studie 3 davon ausgegangen werden, dass deren Ergebnisse als valide Befunde interpretiert werden können.

## **5.5 Ausblick**

### **5.5.1 Studie 1**

Um die Hypothese zweier distinkter Pathomechanismen für die Entstehung der kognitiven Defizite und ihrem Zusammenhang zur Symptomatik der Schizophrenie weiter untersuchen zu können, sollten zusätzlich Untersuchungen auf funktionaler Ebene mittels fMRT oder Magnetenzephalographie (MEG) und geeigneten Arbeitsgedächtnisparadigmata erfolgen. Zusätzlich wäre die Erhebung des so genannten resting-state fMRT sinnvoll. Dieses Verfahren bietet die Möglichkeit die Ruheaktivität des Gehirns zwischen verschiedenen Kortexarealen zu untersuchen und mit der Aktivität während des Lösen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zu vergleichen. Zusätzlich lassen sich mit diesem Verfahren mögliche funktionale Konnektivitätsunterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden ermitteln. Dadurch könnten weitere wichtige Einblicke in die differenzierte Funktionalität insbesondere des temporalen und präfrontalen Kortex in der Schizophrenie ermöglicht werden.

Anhand von größeren Stichproben könnten weiterhin Gen-Umweltinteraktionen untersucht werden, die einen entscheidenden Einfluss auf die Beziehung zwischen neuronaler Aktivität und Verhalten nehmen könnte.

### **5.5.2 Studie 2**

Die Daten der Studie 2 legen den Schluss nahe, dass die CA1-Region des Hippokampus bei der Pathogenese der Schizophrenie eine entscheidende Rolle spielt. Aus diesem Grund könnten weiterführende Forschungsarbeiten vor diesem Hintergrund folgende Fragestellungen untersuchen:

Da die CA1-Region sowohl bei der Enkodierung, wie auch beim Abruf episodischer Gedächtnisinhalte eine wichtige Rolle spielt, sollten Formveränderungen in dieser Subregion mit der Performanz in unterschiedlichen Langzeitgedächtnisparadigmata korreliert werden. Diese Faktoren sollten anschließend mit dem Ausprägungsgrad der Symptomatik assoziiert werden.

Langzeitstudien könnten zusätzlich eine mögliche Progredienz sowohl der Formveränderungen, als auch der Performanzdefizite untersuchen.

Weiterhin gilt es den Einfluss atypischer Neuroleptika auf das Hippokampusvolumen genauer zu untersuchen. Hierzu bedarf es einem Längsschnittvergleich zwischen



neuroleptika-naiven und medizierten Patienten bezüglich des Krankheitsverlaufs und der Symptomatik.

### **5.5.3 Studie 3**

Im Folgenden werden einige Aspekte aufgeführt, die die Ergebnisse von Studie 3 zusätzlich untermauern könnten:

Unter anderem wäre es sinnvoll für die Manipulation der Verarbeitungstiefe andere Modalitäten (z.B. lebend- / nicht-lebend- Unterscheidung für die semantische Enkodierung) zu verwenden, um eine Trennung zwischen emotionaler und semantischer Verarbeitung zu ermöglichen.

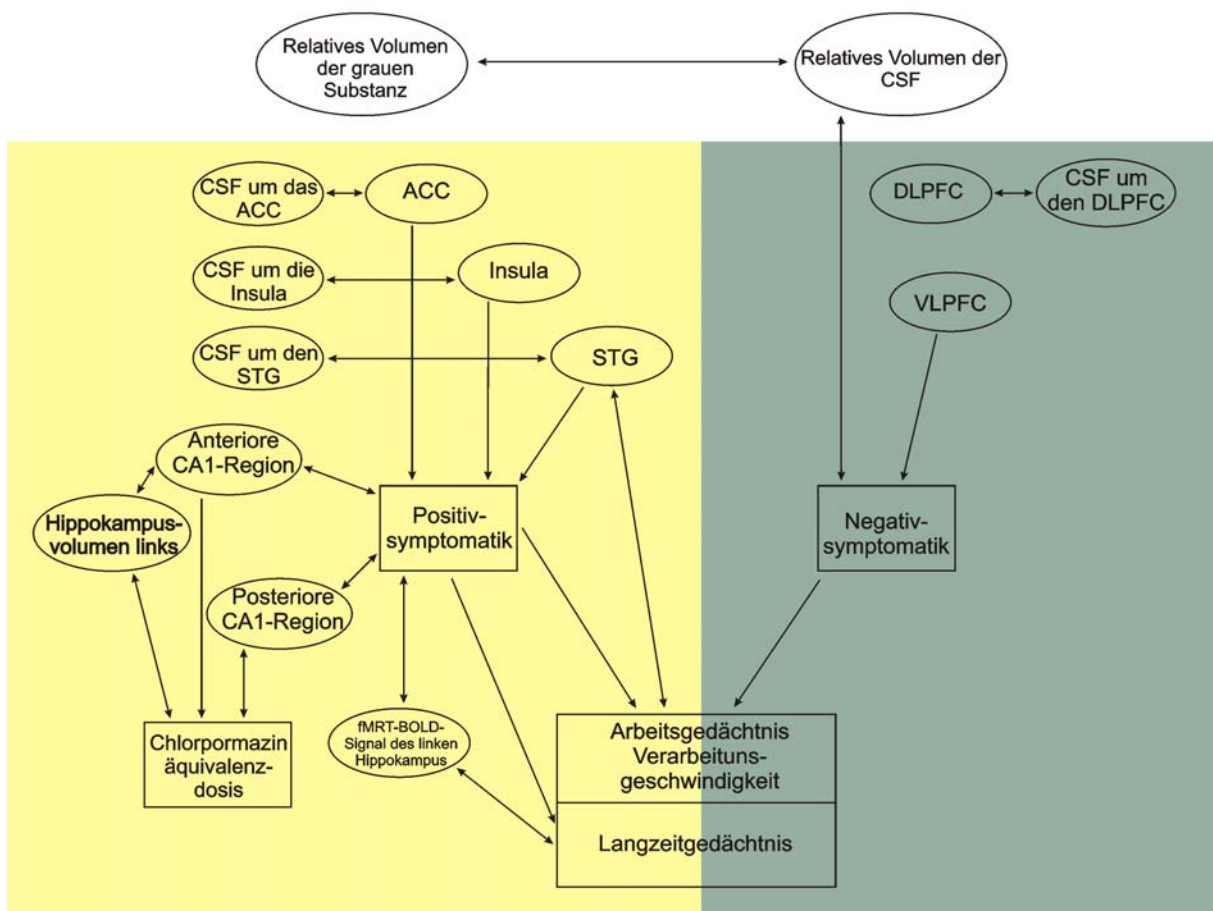
Weiterhin sollten die neuronalen Aktivierungsmuster während der Enkodierung solcher Wörter gruppenweise miteinander verglichen werden, die in der Wiedererkennungsaufgabe des Versuches 2 wiedererkannt wurden. Auch ein Vergleich der Aktivierungsmuster während der Enkodierung von frei erinnerten mit der von wiedererkannten Wörtern könnte zusätzliche Erkenntnisse über die unterschiedlichen Verarbeitungsarten nach dem Zwei-Prozess-Modell des deklarativen Gedächtnisses von Jacoby (1991) und ihre neuronale Repräsentation liefern.

Die Funktionsweise und Konnektivität des hier beschriebenen frontotemporalen Netzwerks könnte zum einen auf funktionaler Ebene mittels Magnetenzephalographie (MEG) und zum anderen strukturell mittels Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie (DTI) weiter untersucht werden.

Abschließend sollte die hippocampale Hyperaktivität auch an solchen Patienten untersucht werden, die sich in einer akuten psychotischen Phase befinden. Dadurch bestünde die Möglichkeit zu ermitteln, ob die Hyperaktivität in ihrer Stärke mit dem aktuellen psychopathologischen Zustand der Patienten variiert. Einen ähnlichen Ansatz würde zusätzlich die Untersuchung unmedizierter Patienten verfolgen.

## 5.6 Zusammenfassendes Modell

Abschließend lassen sich die Ergebnisse aller 3 Studien zu einem ganzheitlichen Modell zusammenfassen. Dieses veranschaulicht nochmals auf graphische Weise, dass bei der Schizophrenie von zwei distinkten Pathomechanismen ausgegangen werden sollte, die jeweils für sich genommen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und der damit assoziierten Symptomatik nehmen.



**Abbildung 30:**

Darstellung aller in dieser Arbeit gezeigten Befunde in einem zusammenfassenden Modell. Doppelpfeile symbolisieren hierbei Korrelationen, gerichtete Pfeile lineare Regressionen. Der gelb hinterlegte Bereich fasst alle Befunde zusammen, die mit der Positivsymptomatik, der grün hinterlegte Bereich, diejenigen Befunde, die mit der Negativsymptomatik assoziiert sind.

Aus dieser Arbeit gingen folgende Manuskripte und Publikationen hervor:

1. Zierhut KC, Bogerts B, Schott B, Fenker D, Walter M, Albrecht D, Steiner J, Schütze H, Northoff G, Düzel E und Schiltz K. The role of hippocampus dysfunction in deficient memory encoding and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 183 (3):187-194, 2010.
2. Zierhut KC, Schulte-Kemna A, Kaufmann J, Steiner J, Bogerts B und Schiltz K. Distinct structural alterations independently contributing to working memory deficits and symptomatology in paranoid schizophrenia (in Revision bei *Cortex*).
3. Zierhut KC, Graßmann R, Kaufmann J, Steiner J, Bogerts B und Schiltz K. Hippocampal CA1 deformity is related to symptom severity and antipsychotic dosage in schizophrenia (in Revision bei *Brain*).
4. Zierhut K, Kaufmann J, Steiner J, Bogerts B und Schiltz K. Grey matter volume loss is directly associated with the increase in cerebrospinalfluid in paraniod-hallucinatory schizophrenia (in Vorbereitung).

---

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Anteriore Kommissur
AC	Cisterna ambiens
ACC	Anteriores Cingulum
ALM	Allgemeines Lineares Modell
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionat
ARG	Andreas Retzius Gyrus
BET2	Brain extraction tool Version 2
BOLD	Blood oxygenation level dependent
CA	Cornu Ammonis
CF	Crus fornicis
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMPFC	Dorsomedialer präfrontaler Kortex
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTI	Diffusionstensor Magnetresonanztomographie
EC	Entorhinaler Kortex
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
FDR	False discovery rate
FG	Gyrus fascicularis
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GM	graue Substanz
HB	Hippokampuskörper
HC	Hippokampus
HH	Hippokampuskopf
HT	Hippokampusschwanz
ICC	Interklassenkoeffizienten
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IHLV	Inferiores Horn des Seitenventrikels
LIPFC	Linker inferiorer präfrontaler Kortex
LONI	Laboratory of Neuro Imaging

---

LOP	Levels of Processing
LV	Seitenventrikel
MarsBar	MARSeille Boîte À Région d'Intérêt
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANSS	Positive and negative syndrome scale for schizophrenia
PC	Posteriore Kommissur
PICS	Psychological Image Collections at Stirling
ROI	Region of interest
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
sbcm	Subiculum
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SPM	Statistical Parametric Mapping
STG	Gyrus temporalis superior
SVC	Small volume correction
TIV	Totales intrakranielles Volumen
UCLA	University College Los Angeles
URIHLV	Recessus uncinatus des inferioren Horns des Seitenventrikels
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
VTA	Ventrales tegmentales Areal
WBV	Gesamthirnvolumen
WST	Wortschatztest
ZNS	zentrales Nervensystem

---

## VI Literaturverzeichnis

- Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, Happe F, Frith C, and Frith U. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport*, 10 (8):1647-1651, 1999.
- Abi-Dargham A and Moore H. Prefrontal DA Transmission at D1 Receptors and the Pathology of Schizophrenia. *The Neuroscientist*, 9 (5):404-416, 2003.
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Heertum RLV, Gorman JM, and Laruelle M. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *PNAS*, 97 (14):8104-8109, 2000.
- Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz NN, and Kuchenhoff H. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia : results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256 (7):442-451, 2006.
- Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, and Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 94 (2):87-93, 1996.
- Allen P, Laroi F, McGuire PK, and Aleman A. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev*, 32 (1):175-191, 2008.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, Wilkins J, Gerner R, and Mintz J. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 48 (2):147-162, 2000.
- Arango C, Kirkpatrick B, and Koenig J. At issue: stress, hippocampal neuronal turnover, and neuropsychiatric disorders. *Schizophr Bull*, 27 (3):477-480, 2001.
- Arango C, McMahon RP, Lefkowitz DM, Pearlson G, Kirkpatrick B, and Buchanan RW. Patterns of cranial, brain and sulcal CSF volumes in male and female deficit and nondeficit patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 162 (2):91-100, 2008.

- Arango C, Rapado-Castro M, Reig S, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Otero S, Baeza I, Moreno C, Graell M, Janssen J, Parellada M, Moreno D, Bargallo N, and Desco M. Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (1):16-26, 2012.
- Ashburner J and Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11 (6 Pt 1):805-821, 2000.
- Ashburner J, Neelin P, Collins DL, Evans A, and Friston KJ. Incorporating prior knowledge into image registration. *Neuroimage*, 6 (4):344-352, 1997.
- Baare WF, van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S, Sitskoorn MM, and Kahn RS. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58 (1):33-40, 2001.
- Baddeley AD. *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press, 1986.
- Baddeley AD. Is working memory still working? *Am Psychol*, 56 (11):851-864, 2001.
- Barbas H and Blatt GJ. Topographically specific hippocampal projections target functionally distinct prefrontal areas in the rhesus monkey. *Hippocampus*, 5 (6):511-533, 1995.
- Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A, 3rd, Noll DC, and Cohen JD. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58 (3):280-288, 2001.
- Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, and Snyder AZ. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry*, 53 (376-384), 2003.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, and Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147 (11):1457-1462, 1990.
- Benes FM. Evidence for altered trisynaptic circuitry in schizophrenic hippocampus. *Biol Psychiatry*, 46 (5):589-599, 1999.

- Benjamini Y and Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society*, 57 (1):289-300, 1995.
- Besson JA, Corrigan FM, Cherryman GR, and Smith FW. Nuclear magnetic resonance brain imaging in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 150 161-163, 1987.
- Bilder RM, Bogerts B, Ashtari M, Wu H, Alvir JM, Jody D, Reiter G, Bell L, and Lieberman JA. Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 17 (1):47-58, 1995.
- Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, and Lieberman JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, 157 (4):549-559, 2000.
- Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig, Wien: Deuticke, 1911.
- Bobon D and Anseau M. The AMDP-system in clinical psychopharmacology. *Pharmacopsychiatry*, 19 (2):55-57, 1986.
- Bogerts B. Neuropathology of schizophrenias. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 52 (12):428-437, 1984.
- Bogerts B. Schizophrenien als Erkrankungen des limbischen Systems. In Huber G (Ed), *Basisstadien endogener Psychosen und das Borderline-Problem*. Stuttgart: Schattauer, 1985.
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, and Lieberman JA. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 35 (1):1-13, 1990b.
- Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Johns C, and Masiar S. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 33 (4):236-246, 1993.



- 
- Bonilha L, Molnar C, Horner MD, Anderson B, Forster L, George MS, and Nahas Z. Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 101 (1-3):142-151, 2008.
- Braus DF. *Schizophrenie Bildgebung - Neurobiologie - Pharmakotherapie*. Stuttgart, New York: Schattauer, 2005.
- Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, and Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5 (1):49-62, 1997.
- Brett M, Anton J-L, Valabregue R, and Poline J-B. Region of interest analysis using an SPM toolbox. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain., 2002.
- Broadbelt K, Byne W, and Jones LB. Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr Res*, 58 (1):75-81, 2002.
- Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY, Abel L, Chin S, Najafi A, Haier RJ, Wu J, and Bunney WE, Jr. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153 (2):191-199, 1996.
- Bunzeck N, Schutze H, Stallforth S, Kaufmann J, Duzel S, Heinze HJ, and Duzel E. Mesolimbic Novelty Processing in Older Adults. *Cereb Cortex*, 2007.
- Cahn W, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Caspers E, Laponder DA, and Kahn RS. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 189 381-382, 2006.
- Cannon TD, Mednick SA, and Parnas J. Genetic and perinatal determinants of structural brain deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (10):883-889, 1989.
- Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lonnqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, Gur RE, and Yan M. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry*, 55 (12):1084-1091, 1998.

- Carlsson A. Neurohumoral transmission and neuropsychiatric disorders. *Int J Psychiatry*, 4 (3):218-219, 1967.
- Carlsson M and Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 13 (7):272-276, 1990.
- Carmichael ST and Price JL. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 363 (4):615-641, 1995.
- Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, and Cohen JD. Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155 (9):1285-1287, 1998.
- Carter CS, Robertson L, Nordahl T, Chaderjian M, Kraft L, and O'Shoro-Celaya L. Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 40 (9):930-932, 1996.
- Chakos MH, Schobel SA, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C, and Lieberman JA. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 186 26-31, 2005.
- Chen S, Wang C, Eberly LE, Caffo BS, and Schwartz BS. Adaptive control of the false discovery rate in voxel-based morphometry. *Hum Brain Mapp*, 30 (7):2304-2311, 2009.
- Chow EW, Ho A, Wei C, Voormolen EH, Crawley AP, and Bassett AS. Association of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome and gray matter volumetric deficits in the superior temporal gyrus. *Am J Psychiatry*, 168 (5):522-529, 2011.
- Chua SE, Cheung C, Cheung V, Tsang JT, Chen EY, Wong JC, Cheung JP, Yip L, Tai KS, Suckling J, and McAlonan GM. Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 89 (1-3):12-21, 2007.
- Chua SE and McKenna PJ. Schizophrenia--a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *Br J Psychiatry*, 166 (5):563-582, 1995.

- 
- Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, and Iacono WG. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry*, 157 (2):275-277, 2000.
- Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, Harwood M, Hinds S, and Press GA. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216 (3):672-682, 2000.
- Craik FIM. Levels of processing: Past, present ... and future. *Memory*, 10 (5/6):305-318, 2002.
- Craik FIM and Lockhart RS. Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior.*, 11 671-684, 1972.
- Crottaz-Herbette S and Menon V. Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence. *J Cogn Neurosci*, 18 (5):766-780, 2006.
- Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, and Roberts GW. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (12):1145-1150, 1989.
- Csernansky JG, Wang L, Jones D, Rastogi-Cruz D, Posener JA, Heydebrand G, Miller JP, and Miller MI. Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. *Am J Psychiatry*, 159 (12):2000-2006, 2002.
- Csernansky JG, Joshi S, Wang L, Haller JW, Gado M, Miller JP, Grenander U, and Miller MI. Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (19):11406-11411, 1998b.
- Danckert J, Saoud M, and Maruff P. Attention, motor control and motor imagery in schizophrenia: implications for the role of the parietal cortex. *Schizophr Res*, 70 (2-3):241-261, 2004.
- Davidson RJ. *Cerebral asymmetry, emotion and affective style*. Cambridge: MIT Press, 1995.

- Davis KL, Kahn RS, Ko G, and Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148 (11):1474-1486, 1991.
- Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, McGuire PK, Mallett RM, Jones PB, Leff J, and Murray RM. Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology*, 30 (4):765-774, 2005.
- Dean CE. Antipsychotic-associated neuronal changes in the brain: toxic, therapeutic, or irrelevant to the long-term outcome of schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30 (2):174-189, 2006.
- Degreef G, Ashtari M, Bogerts B, Bilder RM, Jody DN, Alvir JM, and Lieberman JA. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 49 (7):531-537, 1992.
- DeLisi LE. Regional brain volume change over the life-time course of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 33 (6):535-541, 1999.
- DeLisi LE, Stritzke PH, Holan V, Anand A, Boccio A, Kushner M, Riordan H, McClelland J, and VanEyle O. Brain morphological changes in 1st episode cases of schizophrenia: are they progressive? *Schizophr Res*, 5 (3):206-208, 1991.
- Dolan RJ and Fletcher PC. Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature*, 388 582-585, 1997.
- Dolcos F, LaBar KS, and Cabeza R. Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 23 64-74, 2004.
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, and Lewis DA. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 30 (9):1649-1661, 2005.

- Düzel E, Vargha-Khadem F, Heinze HJ, and Mishkin M. Brain activity evidence for recognition without recollection after early hippocampal damage. *PNAS*, 98 (14):8101-8106, 2001.
- Düzel E, Yonelinas AP, Mangun GR, Heinze HJ, and Tulving E. Event-related brain potential correlates of two states of conscious awareness in memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94 5973-5978, 1997.
- Duvernoy H and Bourguoin P. *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI ; with 47 tables*, 2. completely rev. and expanded ed. Berlin: Springer, 1998.
- Elliott B, Joyce E, and Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena. *Epilepsy Res*, 85 (2-3):162-171, 2009a.
- Elliott B, Joyce E, and Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res*, 85 (2-3):172-186, 2009b.
- Ellison-Wright I and Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 117 (1):1-12, 2010.
- Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, and Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 165 (8):1015-1023, 2008.
- Evans A, Kamber M, Collins D, and Macdonald D. *An MRI-based probabilistic atlas of neuroanatomy*. NATO ASI Series A: Life Sciences, Plenum Press, 1994.
- Falkai P and Bogerts B. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 236 (3):154-161, 1986.
- Falkai P, Vogele K, and Maier W. Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder. *Nervenarzt*, 72 (5):331-341, 2001.
- Fannon D, Chitnis X, Doku V, Tennakoon L, O'Ceallaigh S, Soni W, Sumich A, Lowe J, Santamaria M, and Sharma T. Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, 157 (11):1829-1834, 2000.

- Fornito A, Yucel M, Patti J, Wood SJ, and Pantelis C. Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res*, 108 (1-3):104-113, 2009.
- Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, and Mazziotta JC. *Human Brain Function*. San Diego: Academic Press, 1997.
- Frisoni GB, Ganzola R, Canu E, Rub U, Pizzini FB, Alessandrini F, Zoccatelli G, Beltramello A, Caltagirone C, and Thompson PM. Mapping local hippocampal changes in Alzheimer's disease and normal ageing with MRI at 3 Tesla. *Brain*, 131 (Pt 12):3266-3276, 2008.
- Frisoni GB, Sabattoli F, Lee AD, Dutton RA, Toga AW, and Thompson PM. In vivo neuropathology of the hippocampal formation in AD: a radial mapping MR-based study. *Neuroimage*, 32 (1):104-110, 2006.
- Friston CD and Holmes A. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2 189-210, 1995.
- Friston KJ, Liddle PF, Frith CD, Hirsch SR, and Frackowiak RS. The left medial temporal region and schizophrenia. A PET study. *Brain*, 115 ( Pt 2) 367-382, 1992.
- Gaebel W and Falkai P. *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Darmstadt Steinkopff Verlag, 2006.
- Gaebel W, Wölwer W, and Robert-Koch-Institut. *Schizophrenie*. Berlin: Robert-Koch-Inst., 2010.
- Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, Hazlett EA, and Buchsbaum MS. Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *Am J Psychiatry*, 161 (1):154-156, 2004.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, and Rapoport JL. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*, 2 (10):861-863, 1999.
- Glahn DC, Cannon TD, Gur RE, Ragland JD, and Gur RC. Working memory constrains abstraction in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47 (1):34-42, 2000.

- 
- Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, and Fox PT. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*, 64 (9):774-781, 2008.
- Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, Nugent TF, 3rd, Greenstein D, Nicolson R, Giedd JN, Lenane M, Gochman P, Evans A, and Rapoport JL. Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (1):17-22, 2004.
- Goldman-Rakic PS, Muly EC, 3rd, and Williams GV. D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev*, 31 (2-3):295-301, 2000.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, and Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14 (1 Pt 1):21-36, 2001.
- Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41 (1):1-24, 1991.
- Graßmann R. Formveränderungen der Hippocampusformation bei der paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie. Diplomarbeit, Otto-von-Guericke Universität, Fakultät für Naturwissenschaften, Magdeburg, 2012.
- Green DM. Signal Detection Theory and Psychophysics. New York: Wiley, 1966.
- Gründer G, Hippus H, and Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov*, 8 (3):197-202, 2009.
- Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, and Gur RC. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (8):761-768, 2000a.
- Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, and Gur RC. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (8):769-775, 2000b.

- 
- Gur RE, Mozley PD, Resnick SM, Shtasel D, Kohn M, Zimmerman R, Herman G, Atlas S, Grossman R, Erwin R, and et al. Magnetic resonance imaging in schizophrenia. I. Volumetric analysis of brain and cerebrospinal fluid. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (5):407-412, 1991.
- Gur RE, Mozley PD, Shtasel DL, Cannon TD, Gallacher F, Turetsky B, Grossman R, and Gur RC. Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume. *Am J Psychiatry*, 151 (3):343-350, 1994.
- Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, and Gur RC. Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (10):905-911, 1999.
- Häfner H. *Was ist Schizophrenie?* Stuttgart, Jena, New York: Fischer, 1995.
- Häfner H. *Das Rätsel Schizophrenie*. München: Beck, 2000.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Könnecke R, and Hambrecht M. The early course of schizophrenia. In Häfner H, an der Heiden W, Resch F, and Schröder J (Eds), *Risk and protective factors in schizophrenia - Towards a conceptual model of the disease process*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2002: 207-228.
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122 ( Pt 4) 593-624, 1999.
- Hayasaka S and Nichols TE. Validating cluster size inference: random field and permutation methods. *Neuroimage*, 20 (4):2343-2356, 2003.
- Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull.* , 23 (3):403-421, 1997.
- Heckers S, Goff D, Schacter DL, Savage CR, Fischman AJ, Alpert NM, and Rauch SL. Functional imaging of memory retrieval in deficit vs. nondeficit schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (12):1117-1123, 1999.
- Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, and Alpert NM. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci*, 1 (4):318-323, 1998.



- Henson RN, Cansino S, Herron JE, Robb WG, and Rugg MD. A familiarity signal in human anterior medial temporal cortex? *Hippocampus*, 13 259-262, 2003.
- Henson RN, Rugg M, Shallice T, Josephs O, and Dolan R. Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 19 3962-3972, 1999.
- Henson RN, Rugg MD, Shallice T, and Dolan RJ. Confidence in recognition memory for words: dissociating right prefrontal roles in episodic retrieval. *J Cogn Neurosci*, 12 913-923, 2000.
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, and Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60 y(6):585-594, 2003.
- Hofer A, Weiss EM, Golaszewski SM, Siedentopf CM, Brinkhoff C, Kremser C, Felber S, and Fleischhacker W. An fMRI study of episodic encoding and recognition of words in patients with schizophrenia in remission. *Am J Psychiatry*, 160 (5):911-918, 2003.
- Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, and DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156 (9):1336-1341, 1999.
- Hoff P and Theodoridou A. Schizophrene Psychosen im Spannungsfeld von Kognition, Affekt und Volition – Die psychiatriehistorische Perspektive. In Kircher T, and Gauggel S (Eds), *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn* Heidelberg: Springer 2008: 3-11.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, and Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162 (12):2233-2245, 2005.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens MG, van Haren NE, van der Tweel I, Staal WG, Baare WF, and Kahn RS. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159 (2):244-250, 2002.

- 
- Huttenlocher PR and Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 387 (2):167-178, 1997.
- Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, and Joyce EM. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med*, 28 (2):463-473, 1998.
- Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, and Sudo Y. Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49 (1):20-27, 2001.
- Jacoby LL. A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, 30 513-541, 1991.
- Javitt DC and Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148 (10):1301-1308, 1991.
- Jenkinson M, Pechaud M, and Smith S. BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces., 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping., 2005.
- Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn KU, Maier W, Schild HH, and Heun R. Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 160 (7):1305-1312, 2003.
- Kandel ER, Schwartz JH, and Jessell TM. *Principles of neural science*, 4. ed. New York, NY [u.a.]: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2000.
- Kapur S, Craik FIM, and Tulving E. Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: Levels of processing effect. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.*, 91 2008-2011, 1994.
- Kawasaki Y, Maeda Y, Urata K, Higashima M, Yamaguchi N, Suzuki M, Takashima T, and Ide Y. A quantitative magnetic resonance imaging study of patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242 (5):268-272, 1993.
- Kawasaki Y, Suzuki M, Maeda Y, Urata K, Yamaguchi N, Matsuda H, Hisada K, and Takashima T. Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia. A preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241 (4):195-200, 1992.
- Kay SR, Fiszbein A, and Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13 (2):261-276, 1987.

- Kay SR and Opler LA. The positive-negative dimension in schizophrenia: its validity and significance. *Psychiatry Development*, 5 (2):79-103, 1987.
- Kerwin R, Patel S, and Meldrum B. Quantitative autoradiographic analysis of glutamate binding sites in the hippocampal formation in normal and schizophrenic brain post mortem. *Neuroscience*, 39 (1):25-32, 1990.
- Keshavan MS, Anderson S, and Pettegrew JW. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*, 28 (3):239-265, 1994.
- Kim JJ, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V, and Nopoulos P. Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naive patients with schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophr Res*, 60 (2-3):173-181, 2003.
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, and Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 20 (3):379-382, 1980.
- Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. . *Journal of Experimental Psychology*, 55 (4):352-358, 1958.
- Klingberg S, Schaub A, and Conrad B. *Rezidivprophylaxe bei schizophrenen Störungen. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual*. Weinheim: Beltz, 2003.
- Kolb B and Whishaw I. *Fundamentals of Human Neuropsychology*. Worth Publishers; Fifth Edition, 2003.
- Köhler S, Paus T, Buckner RL, and Milner B. Effects of Left Inferior Prefrontal Stimulation on episodic Memory Formation: A Two-Stage fMRI-rTMS Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16 (2):178-188, 2005.
- Koo MS, Dickey CC, Park HJ, Kubicki M, Ji NY, Bouix S, Pohl KM, Levitt JJ, Nakamura M, Shenton ME, and McCarley RW. Smaller neocortical gray matter and larger sulcal cerebrospinal fluid volumes in neuroleptic-naive women with schizotypal personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (10):1090-1100, 2006.

- 
- Koutsouleris N, Gaser C, Jager M, Bottlender R, Frodl T, Holzinger S, Schmitt GJ, Zetzsche T, Burgermeister B, Scheuerecker J, Born C, Reiser M, Moller HJ, and Meisenzahl EM. Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 39 (4):1600-1612, 2008.
- Kraepelin E. *Psychiatrie*. Leipzig, 1893.
- Kriegeskorte N, Simmons WK, Bellgowan PS, and Baker CI. Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nat Neurosci*, 12 (5):535-540, 2009.
- Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, and Shenton ME. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*, 54 (11):1171-1180, 2003.
- Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*, 42 (211-221), 1989.
- Lauriello J, Hoff A, Wieneke MH, Blankfeld H, Faustman WO, Rosenbloom M, DeMent S, Sullivan EV, Lim KO, and Pfefferbaum A. Similar extent of brain dysmorphology in severely ill women and men with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154 (6):819-825, 1997.
- Lawrie SM and Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 172 110-120, 1998.
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJ, Owens DG, and Johnstone EC. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353 (9146):30-33, 1999.
- Lepage M, Habib R, and Tulving E. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, 8 (4):313-322, 1998.
- Leung A and Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 401 3-38, 2000.

- Levitan C, Ward PB, and Catts SV. Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46 (7):955-962, 1999.
- Lieberman J. Signs and symptoms. What can they tell us about the clinical course and pathophysiologic processes of schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry*, 52 (5):361-363, 1995.
- Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, and Bilder R. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49 (6):487-499, 2001.
- Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, and Tohen M. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (4):361-370, 2005.
- Lipkovich IA, Deberdt W, Csernansky JG, Sabbe B, Keefe RS, and Kollack-Walker S. Relationships among neurocognition, symptoms and functioning in patients with schizophrenia: a path-analytic approach for associations at baseline and following 24 weeks of antipsychotic drug therapy. *BMC Psychiatry*, 9 44, 2009.
- Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, and Grace AA. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci*, 31 (5):234-242, 2008.
- Lisman JE and Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46 (5):703-713, 2005.
- Luna B, Garver KE, Urban TA, Lazar NA, and Sweeney JA. Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Dev*, 75 (5):1357-1372, 2004.
- Luna B, Thulborn KR, Munoz DP, Merriam EP, Garver KE, Minshew NJ, Keshavan MS, Genovese CR, Eddy WF, and Sweeney JA. Maturation of widely distributed brain function subserves cognitive development. *Neuroimage*, 13 (5):786-793, 2001.
- MacDonald PA and Joordens S. Investigating a memory-based account of negative priming: support for selection-feature mismatch. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 26 (4):1478-1496, 2000.

- 
- Manoach DS, Schlaug G, Siewert B, Darby DG, Bly BM, Benfield A, Edelman RR, and Warach S. Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport*, 8 (2):545-549, 1997.
- Marneros A, Diester A, and Rohde A. *Affektive, schizoaffektive und Schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeitstudie*. Berlin: Springer Verlag, 1991.
- Marsh L, Lim KO, Hoff AL, Harris D, Beal M, Minn K, Faustman WO, Csernansky JG, Sullivan EV, and Pfefferbaum A. Severity of schizophrenia and magnetic resonance imaging abnormalities: a comparison of state and veterans hospital patients. *Biol Psychiatry*, 45 (1):49-61, 1999.
- Marsh L, Suddath RL, Higgins N, and Weinberger DR. Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. *Schizophr Res*, 11 (3):225-238, 1994.
- McCarley RW, Faux SF, Shenton M, LeMay M, Cane M, Ballinger R, and Duffy FH. CT abnormalities in schizophrenia. A preliminary study of their correlations with P300/P200 electrophysiological features and positive/negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (8):698-708, 1989.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, and Shenton ME. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45 (9):1099-1119, 1999.
- McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, and Weinberger DR. Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res*, 148 (2-3):121-132, 2006.
- McGlashan TH. Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull*, 32 (4):609-613, 2006.
- McGue M and Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 240 174-181, 1991.
- Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, Scheuerecker J, Jager M, Teipel SJ, Holzinger S, Frodl T, Preuss U, Schmitt G, Burgermeister B, Reiser M, Born C, and Moller HJ. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res*, 104 (1-3):44-60, 2008.

- Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, Glover GH, and Pfefferbaum A. Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage*, 13 (3):433-446, 2001.
- Menzies L, Ooi C, Kamath S, Suckling J, McKenna P, Fletcher P, Bullmore E, and Stephenson C. Effects of gamma-aminobutyric acid-modulating drugs on working memory and brain function in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (2):156-167, 2007.
- Miller GA. The magical number 7, plus or minus 2: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63 81-97, 1956.
- Minatogawa-Chang TM, Schaufelberger MS, Ayres AM, Duran FL, Gutt EK, Murray RM, Rushe TM, McGuire PK, Menezes PR, Scazufca M, and Busatto GF. Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: a population-based study of first-episode psychosis. *Schizophr Res*, 113 (2-3):200-209, 2009.
- Molina V, Reig S, Pascau J, Sanz J, Sarramea F, Gispert JD, Luque R, Benito C, Palomo T, and Desco M. Anatomical and functional cerebral variables associated with basal symptoms but not risperidone response in minimally treated schizophrenia. *Psychiatry Res*, 124 (3):163-175, 2003.
- Molina V, Reig S, Sanz J, Benito C, Pascau J, Collazos F, Sarramea F, Artaloytia JF, Gispert JD, Luque R, Palomo T, Arango C, and Desco M. Association between relative temporal and prefrontal sulcal cerebrospinal fluid and illness duration in schizophrenia. *Schizophr Res*, 58 (2-3):305-312, 2002.
- Molina V, Sanz J, Benito C, and Palomo T. Direct association between orbitofrontal atrophy and the response of psychotic symptoms to olanzapine in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 19 (4):221-228, 2004.
- Möller H-J, Laux G, Deister A, Hormann J, and Braun-Scharm H. *Psychiatrie und Psychotherapie 235 Tabellen ; [mit Patientengesprächen auf Video-CD-ROM]*, 3., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme, 2005.

- Moncrieff J and Leo J. A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychol Med*, 40 (9):1409-1422, 2010.
- Moser EI and Moser MB. Is learning blocked by saturation of synaptic weights in the hippocampus? *Neurosci Biobehav Rev*, 23 (5):661-672, 1999.
- Narr KL, Bilder RM, Woods RP, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Ballmaier M, Messenger B, Wang Y, and Toga AW. Regional specificity of cerebrospinal fluid abnormalities in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 146 (1):21-33, 2006.
- Narr KL, Sharma T, Woods RP, Thompson PM, Sowell ER, Rex D, Kim S, Asuncion D, Jang S, Mazziotta J, and Toga AW. Increases in regional subarachnoid CSF without apparent cortical gray matter deficits in schizophrenia: modulating effects of sex and age. *Am J Psychiatry*, 160 (12):2169-2180, 2003.
- Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Blanton R, Anvar B, Edris A, Krupp R, Rayman J, Khaledy M, and Toga AW. Three-dimensional mapping of temporo-limbic regions and the lateral ventricles in schizophrenia: gender effects. *Biol Psychiatry*, 50 (2):84-97, 2001a.
- Narr KL, van Erp TG, Cannon TD, Woods RP, Thompson PM, Jang S, Blanton R, Poutanen VP, Huttunen M, Lonnqvist J, Standerksjold-Nordenstam CG, Kaprio J, Mazziotta JC, and Toga AW. A twin study of genetic contributions to hippocampal morphology in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 11 (1):83-95, 2002b.
- Navari S and Dazzan P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med*, 39 (11):1763-1777, 2009.
- Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, and Klosterkötter J. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Res*, 99 (2):93-110, 2000.
- O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett B, Burt DM, and Dolan RJ. Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia*, 41 147-155, 2003.



- Okugawa G, Tamagaki C, and Agartz I. Frontal and temporal volume size of grey and white matter in patients with schizophrenia: an MRI parcellation study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257 (5):304-307, 2007.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1):97-113, 1971.
- Olney JW and Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52 (12):998-1007, 1995.
- Pantelis C, Barnes TR, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L, Owen AM, and Robbins TW. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120 (Pt 10) 1823-1843, 1997.
- Paul BM, Elvevag B, Bokar CE, Weinberger DR, and Goldberg TE. Levels of processing effects on recognition memory in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 74 (2005):101-110, 2005.
- Pearlson GD. Superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia: a selective review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21 (8):1203-1229, 1997.
- Pegues MP, Rogers LJ, Amend D, Vinogradov S, and Deicken RF. Anterior hippocampal volume reduction in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 60 (2-3):105-115, 2003.
- Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, and Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 1105-1113, 2001.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, and Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 331 585-589, 1988.
- Petrides M and Pandya DN. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci*, 16 (2):291-310, 2002.
- Portney LG and Watkins MP. *Foundations of clinical research: applications to practice*, 2nd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2000.

- Prüssner JC, Collins DL, Prüssner M, and Evans AC. Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci*, 21 (1):194-200, 2001.
- Prüssner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, Lupien S, and Evans AC. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex*, 10 (4):433-442, 2000.
- Ragland JD, Gur RC, Raz J, Schroeder L, Kohler CG, Smith RJ, Alavi A, and Gur RE. Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *Am J Psychiatry*, 158 (7):1114-1125, 2001.
- Ragland JD, Gur RC, Valdez J, Turetsky BI, Elliott M, Kohler C, Siegel S, Kanes S, and Gur RE. Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161 (6):1004-1015, 2004.
- Ragland JD, Moelter ST, McGrath C, Hill SK, Gur RE, Bilker W, Siegel S, and Gur RC. Levels-Of-Processing Effect on Word Recognition in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 54 1154-1161, 2003.
- Ragland JD, Turetsky BI, Gur RC, Gunning-Dixon F, Turner T, Schroeder L, Chan R, and Gur RE. Working memory for complex figures: an fMRI comparison of letter and fractal n-back tasks. *Neuropsychology*, 16 (3):370-379, 2002.
- Rajarethinam RP, DeQuardo JR, Nalepa R, and Tandon R. Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res*, 41 (2):303-312, 2000.
- Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, Nelson J, and Hamburger S. Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, 54 (10):897-903, 1997.
- Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, and Evans A. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (7):649-654, 1999.

- 
- Reig S, Moreno C, Moreno D, Burdalo M, Janssen J, Parellada M, Zabala A, Desco M, and Arango C. Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis. *Schizophr Bull*, 35 (1):233-243, 2009.
- Rizzo L, Danion JM, van der Linden M, and Grange D. Patients with schizophrenia remember that an event has occurred, but not when. *Br J Psychiatry*, 168 (4):427-431, 1996.
- Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb. Cortex*, 10 284-294, 2000.
- Saha S, Chant D, Welham J, and McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2 (5):413-433, 2005.
- Salgado-Pineda P, Baeza I, Perez-Gomez M, Vendrell P, Junque C, Bargallo N, and Bernardo M. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage*, 19 (2 Pt 1):365-375, 2003.
- Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Rotrosen J, and Wolkin A. Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Res*, 116 (1-2):1-23, 2002.
- Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, and Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51 (2):124-131, 1994.
- Schacter DL, Alpert NM, Sayage CR, Rauch SL, and Albert MS. Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 321-325, 1996.
- Schatz J. Cognitive processing efficiency in schizophrenia: generalized vs domain specific deficits. *Schizophr Res*, 30 (1):41-49, 1998.
- Schaufelberger MS, Duran FL, Lappin JM, Scazufca M, Amaro E, Jr., Leite CC, de Castro CC, Murray RM, McGuire PK, Menezes PR, and Busatto GF. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 51 s117-122, 2007.
- Schmidt K-H and Metzler P. *Wortschatztest*. Weinheim: Beltz Test, 1992.

- Schneider K. *Klinische Psychopathologie*, 14. unveränderte Auflage ed. Stuttgart: Thieme, 1992.
- Schobel SA, Lewandowski NM, Corcoran CM, Moore H, Brown T, Malaspina D, and Small SA. Differential targeting of the CA1 subfield of the hippocampal formation by schizophrenia and related psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (9):938-946, 2009.
- Schott BH, Seidenbecher C, Fenker DB, Lauer CJ, Bunzeck N, Bernstein H-G, Tischmeyer W, Gundelfinger E, Heinze HJ, and Düzel E. The dopaminergic midbrain participates in human episodic memory formation: Evidence from genetic imaging. *in press*, 2005.
- Schott BH, Sellner DB, Lauer CJ, Habib R, Frey JU, Guderian S, Heinze HJ, and Düzel E. Activation of Midbrain Structures by Associative Novelty and the Formation of Explicit Memory in Humans. *Learning & Memory*, 11 383-387, 2004.
- Schultz W. The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Adv Pharmacol*, 42 686-690, 1998.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Toomey R, Tourville J, Kennedy D, Makris N, Caviness VS, and Tsuang MT. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry*, 46 (7):941-954, 1999.
- Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PW, and David AS. The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Brain Res Rev*, 29 (1):26-49, 1999.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, and McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49 (1-2):1-52, 2001.
- Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, and et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med*, 327 (9):604-612, 1992.

- Sled JG, Zijdenbos AP, and Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging*, 17 (1):87-97, 1998.
- Snitz BE, Curtis CE, Zald DH, Katsanis J, and Iacono WG. Neuropsychological and oculomotor correlates of spatial working memory performance in schizophrenia patients and controls. *Schizophr Res*, 38 (1):37-50, 1999.
- Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, Jeffries NO, Lenane M, Gochman P, Clasen LS, Blumenthal J, Giedd JN, and Rapoport JL. Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (12):2181-2189, 2003.
- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, and Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 188 510-518, 2006.
- Stefanis N, Frangou S, Yakeley J, Sharma T, O'Connell P, Morgan K, Sigmudsson T, Taylor M, and Murray R. Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. *Biol Psychiatry*, 46 (5):697-702, 1999.
- Storey JD. A direct approach to false discovery rates. *J. R. Statist. Soc. B*, 64 (Part 3):479-498, 2002.
- Storey JD and Tibshirani R. Statistical significance for genomewide studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 (16):9440-9445, 2003a.
- Storey JD and Tibshirani R. Statistical methods for identifying differentially expressed genes in DNA microarrays. *Methods Mol Biol*, 224 149-157, 2003b.
- Strange BA, Fletcher PC, Henson RN, Friston KJ, and Dolan RJ. Segregating the functions of human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (7):4034-4039, 1999.
- Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Falrowicz A, Marshall N, Matthew VM, Potter M, and Sharma T. Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, 159 (7):1232-1235, 2002.
- Swets JA. *Signal detection and recognition by human observers*. New York: Wiley, 1964.

- Szendi I, Kiss M, Racsmany M, Boda K, Cimmer C, Voros E, Kovacs ZA, Szekeres G, Galsi G, Pleh C, Csernay L, and Janka Z. Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 147 (1):47-55, 2006.
- Szeszko PR, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Goldman RS, Reiter G, Wu H, and Lieberman JA. Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 43 (2-3):97-108, 2000.
- Szeszko PR, Goldberg E, Gunduz-Bruce H, Ashtari M, Robinson D, Malhotra AK, Lencz T, Bates J, Crandall DT, Kane JM, and Bilder RM. Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (12):2190-2197, 2003.
- Szeszko PR, Strous RD, Goldman RS, Ashtari M, Knuth KH, Lieberman JA, and Bilder RM. Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159 (2):217-226, 2002.
- Thomas P, Kearney G, Napier E, Ellis E, Leuder I, and Johnson M. Speech and language in first onset psychosis differences between people with schizophrenia, mania, and controls. *Br J Psychiatry*, 168 (3):337-343, 1996.
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, and Rapoport JL. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 (20):11650-11655, 2001.
- Tulving E and Schacter DL. Priming and human memory systems. *Science*, 247 301-306, 1990.
- Turetsky B, Cowell PE, Gur RC, Grossman RI, Shtasel DL, and Gur RE. Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry*, 52 (12):1061-1070, 1995.
- van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, Rais M, and Kahn RS. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness:

- evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*, 63 (1):106-113, 2008.
- van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, Evans AC, and Kahn RS. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*, 32 (10):2057-2066, 2007.
- Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B, and Copolov D. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (2):133-141, 1999.
- Vita A, De Peri L, Silenzi C, and Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*, 82 (1):75-88, 2006.
- Vogele K, Hobson T, Schneider-Axmann T, Honer WG, Bogerts B, and Falkai P. Compartmental volumetry of the superior temporal gyrus reveals sex differences in schizophrenia--a post-mortem study. *Schizophr Res*, 31 (2-3):83-87, 1998.
- Wang L, Joshi SC, Miller MI, and Csernansky JG. Statistical analysis of hippocampal asymmetry in schizophrenia. *Neuroimage*, 14 (3):531-545, 2001.
- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44 (7):660-669, 1987.
- Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, and Torrey EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry*, 149 (7):890-897, 1992.
- Weinberger DR, Berman KF, and Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral bloodflow evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 43 114-124, 1986.

- Weiss AP, M. Z, DeWitt I, Goff D, Kunkel L, and Heckers S. Impaired hippocampal function during the detection of novel words in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 55 (7):669-675, 2004.
- Whitworth AB, Honeder M, Kremser C, Kemmler G, Felber S, Hausmann A, Wanko C, Wechdorn H, Aichner F, Stuppaeck CH, and Fleischhacker WW. Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 31 (2-3):73-81, 1998.
- Witthaus H, Brune M, Kaufmann C, Bohner G, Ozgurdal S, Gudlowski Y, Heinz A, Klingebiel R, and Juckel G. White matter abnormalities in subjects at ultra high-risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 102 (1-3):141-149, 2008.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, and Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 16-27, 2000.
- Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Iwanami A, Hirayasu Y, Nakamura M, Furukawa S, Rogers MA, Tanno Y, Aoki S, Kato N, and Kasai K. Reduced planum temporale volume and delusional behaviour in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257 (6):318-324, 2007.
- Yonelinas AP. Recognition Memory ROCs and the Dual-Process Signal-Detection Model Comment Glanzer, Kim, Hilford and Adams. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 25 (2):514-521, 1999a.
- Yonelinas AP. The Contribution of Recollection and Familiarity to Recognition and Source-Memory Judgments. A Formal Dual-Process Model and an Analysis of Receiver Operating Characteristics. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 25 (6):1415-1434, 1999b.
- Yonelinas AP, Kroll NE, Dobbings I, Lazzara M, and Knight RT. Recollection and familiarity deficits in amnesia: Convergence of remember/know, process dissociation, and ROC data. *Neuropsychology*, 12 323-339, 1998.



- Zierhut KC. Effekte semantischer Verarbeitungstiefe auf Gedächtniskodierung bei der paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie: eine fMRI-Untersuchung. Diplomarbeit, Otto-von-Guericke Universität, Fakultät für Naturwissenschaften, Magdeburg, 2005.
- Zierhut KC. Working, memory, psychopathology and brain structure in paranoid-hallucinatory schizophrenia. A voxel-based morphometry study. Diplomarbeit, Otto-von-Guericke Universität, Fakultät für Naturwissenschaften, Magdeburg, 2010.
- Zierhut KC, Bogerts B, Schott B, Fenker D, Walter M, Albrecht D, Steiner J, Schütze H, Northoff G, Duzel E, and Schiltz K. The role of hippocampus dysfunction in deficient memory encoding and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 183 (3):187-194, 2010.
- Zierhut KC, Graßmann R, Kaufmann J, Steiner J, Bogerts B, and Schiltz K. Hippocampal CA1 deformity is related to symptom severity and antipsychotic dosage in schizophrenia. In Revision bei *Brain*.
- Zierhut KC, Kaufmann J, Steiner J, Bogerts B, and Schiltz K. Grey matter volume loss is directly associated with the increase in cerebrospinalfluid in paranoid-hallucinatory schizophrenia. In Vorbereitung.
- Zierhut KC, Schulte-Kemna A, Kaufmann J, Steiner J, Bogerts B, and Schiltz K. Distinct structural alterations independently contributing to working memory deficits and symptomatology in paranoid schizophrenia. In Revision bei *Cortex*.
- Zipursky RB, Marsh L, Lim KO, DeMent S, Shear PK, Sullivan EV, Murphy GM, Csernansky JG, and Pfefferbaum A. Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 35 (8):501-516, 1994.

---

## VII Anhang

### 7.1 Testbatterie

#### 7.1.1 WST

# WST

Datum: \_\_\_\_\_

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Alter: \_\_\_\_\_ (Jahre)

Beruf: \_\_\_\_\_

### Instruktion

Im Folgenden finden Sie Reihen mit jeweils sechs Wortbildungen. Darunter ist aber immer nur ein reales Wort, das Ihnen bekannt sein kann. Bitte suchen Sie dieses Wort heraus und streichen Sie es durch. Hier ein Beispiel:

Renek – Skerk – Erenk – Kern – Nerk – Lersk

In dieser Zeile ist Kern das richtige Wort, Sie streichen es deshalb durch.

Bitte beachten Sie:

1. Wenn Sie ein Wort als richtig erkannt haben, streichen Sie das Wort bitte durch. Es wird nicht gefordert, dass Sie eine Definition des Wortes geben sollen. Wir bitten Sie aber, nicht zu raten! Sollten Sie in einer Zeile keines der Wörter kennen, streichen Sie also nichts durch.
2. Lesen Sie bitte jede Zeile durch, lassen Sie dabei keine aus.
3. Arbeiten Sie mit eigenem angemessenen Tempo, es steht Ihnen genügend Zeit zur Verfügung.

1. Ronolie – Unidase – Orisal – Ironie – Nirol – Ikomie
2. Narchom – Monarch – Archimon – Sevarch – Charisker – Mondalur
3. insivieren – tobasieren – okluvieren – lotatieren – tolerieren – kelotieren
4. Koratur – Vaktation – Persavan – Seliton – Kelmation – Koalition
5. Kunsodat – Sulkason – Konsulat – Densodat – Subasor – Konsuvar
6. Tortur – Rutsur – Torastal – Turtos – Korut – Tektorb
7. Iopras – saroll – ralopk – rapoll – palrost – salopp
8. Malek – Kelmak – Almek – Makel – Nastel – Akelm
9. Fraksun – Fraktur – Raktie – Turtan – Aklur – Sagun
10. Kadseke – Kamlade – Karaske – Sabale – Kaskade – Haskase
11. inspirieren – pikistieren – negosieren – inklenieren – imaltieren – invigieren
12. Tilmad – Dailed – Laidel – Defain – Detaill – Ailrod
13. Ritmun – Ritual – Duarid – Tiluralk – Riturdal – Utaled
14. Fisabol – Askiso – Fiasko – Briaske – Konfikus – Fialkon
15. Refilbe – Dilgede – Gedile – Figele – Gefilde – Lefide
16. Sebtion – Pavisol – Arkusion – Epuktion – Savasor – Eruption
17. Diskrepanz – Dekrapenz – Drusalik – Diskresat – Krepazid – Diskrasenz
18. Phorestie – Reuphorsie – Eukolpan – Euphorie – Phoskomie – Eusobek
19. konzalieren – ubitieren – prazieren – kinazipieren – nodalieren – konzipieren
20. Aldiktie – Lirekt – Relikt – Keriske – Selirikt – Espokrit
21. flagrant – falsovat – lasant – flagnal – agantal – granflot
22. Tuvot – Votum – Naktum – Knesam – Umfod – Vorkum

- 
23. Kausaminat – Sobquität – Malesit – Kausalität – Abasitor – Rendosität
  24. Noklentur – Disklatat – Nomenklatur – Menastat – Nomestur – Klaturat
  25. Spresit – Pristit – Esphin – Kervat – Esprit – Ritit
  26. Akrophab – Brekamie – Abriksie – Akribie – Akirsal – Semalie
  28. kontaminieren – minkieren – uzieren – kogieren – telankieren – kortalimieren
  29. Kobsion – Subzerion – Sebodal – Suksessan – Lokasin – Sukzession
  30. Kossume – Koltage – Voluke – Kolumne – Nemulke – Lomunke
  31. Penkompium – Kasidor – Kompendium – Sagorin – Kamidion – Potorium
  32. evident – elisent – detival – evelent – senisant – osalent
  33. Vanzak – Regavent – Valtur – Kanzom – Vakanz – Kevanz
  34. Koraspun – Komeskanz – Konkorval – Konkordanz – Dedkon – Kodukanz
  35. usukieren – usurpieren – abumieren – uspatieren – sporusieren – uskleren
  36. Emonugett – Flasomat – Fleskulett – Geloett – Effoleset – Flageolett
  37. puskerabel – abuldär – surabelisch – pentamal – kommensurabel – kommesbarul
  38. Wigink – Zelkon – Witib – Sikis – Catib – Bilkeb
  39. eskamotieren – komsieren – lasbieren- esamieren – konalieren – moteskamieren
  40. Rothurm – Kallune – Kassader – Nokhorm – Kothurn – Thurkam
  41. Tesoritit – Kossanetrat – Itnirkat – Kassiterit – Teritterat – Kasprit
  42. Duratt – Heddur – Herudd – Tesadd – Heddarn – Eddhor



## 7.1.2 EHI

**Edinburgh Handedness Inventory**

Vielen Dank, dass Sie sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben. Um ihre genaue Händigkeit genau ermitteln zu können, bitten wir Sie, diesen kurzen Fragebogen gewissenhaft auszufüllen

**Instruktion:**

Bitte kreuzen Sie an, welche Hand Sie bei folgenden Aktivitäten benutzen. Nur wenn Sie beide Hände etwa gleich häufig benutzen, wählen Sie bitte **„Beide“**. Wenn Sie für eine bestimmte Tätigkeit niemals die andere Hand benutzen, wählen Sie bitte **„Nein“**.

Fall Sie noch Fragen haben, können Sie sich jederzeit an mich wenden.

Wenn Sie ...	Welche Hand benutzen Sie?			Benutzen Sie jemals die andere Hand?	
	links	rechts	beide	Ja	Nein
... schreiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... malen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... etwas werfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... eine Schere benutzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... sich die Zähne putzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ein Messer benutzen (ohne Gabel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... einen Löffel benutzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... einen Besen benutzen (obere Hand am Stiel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... ein Streichholz anzünden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... eine Schachtel öffnen (Hand am Deckel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 7.1.3 PANSS

**SCI-PANSS**  
Strukturiertes klinisches Interview zur Positive und Negative  
Syndrom-Skala

Die rechtsgültigen Originalkopien von MHS tragen blaue Tinte auf blauem Papier.

Die rechtsgültige, urheberrechtlich geschützte Version von diesem Formular trägt blaue Tinte auf blauem Papier. Alle anderen Versionen sind ungültige Kopien.

Patientenname oder Identifikationsnummer: \_\_\_\_\_

Interviewer: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Daten zu „Mangel an Spontaneität und Sprachfluss“ (N1), „Affektive Stumpfheit“ (N2) und „Konzeptuelle Zerstückelung“ (P2)

**MHS**

© 1992, Multi-Health Systems, Inc., 800/456-3003 (U.S.A.), 800/268-6011 (Kanada)  
908 Niagara Falls Boulevard, North Tonawanda, New York 14120  
65 Overlea Boulevard, Suite 210, Toronto, Ontario M4H 1P1

Daten zu „Angst“ (G3)

Waren Sie sich in der letzten Woche ängstlich oder nervös gefühlt? \_\_\_\_\_

Wenn JA: Würden Sie sagen, daß Sie normalerweise ruhig und entspannt sind? \_\_\_\_\_

Wenn JA: Was hat Sie nervös gemacht (ängstlich, unruhig, angespannt)? \_\_\_\_\_

Wie nervös (ängstlich usw.) waren Sie? \_\_\_\_\_

Haben Sie manchmal gezittert oder hat ihr Herz geklopft? \_\_\_\_\_

Gessen Sie in Panik? \_\_\_\_\_

Wurden ihr Schlaf, Ihre Essgewohnheiten oder Ihre Teilnahme an Aktivitäten dadurch beeinträchtigt? \_\_\_\_\_

PANSS.DOC / 22.07.1997 1/12



## Strukturiertes klinisches Interview zur Positive und Negative Syndrom-Skala

### SCI-PANSS

L.A. Opler, M.D., Ph.D. S.R. Kay, Ph.D. J.P. Lindenmayer, M.D. A. Fiszbein, M.D.

Patientenname oder Identifikationsnummer: \_\_\_\_\_

Interviewer: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**Daten: „Mangel an Spontaneität und Sprachfluß“ (N6), „Affektive Stumpfheit“ (N3)  
und „Konzeptuelle Zerrüttung“ (P2)**

Hallo, ich bin... Wir werden uns in den nächsten 30 bis 40 Minuten über Sie unterhalten und darüber, weshalb Sie hier sind. Vielleicht können Sie mir zunächst etwas über sich und Ihren Hintergrund erzählen.

*(Anweisung für den Interviewer: Nehmen Sie sich wenigstens 5 Minuten für ein lockeres Gespräch Zeit, um in Form einer Übersicht einen Kontakt herzustellen. Beginnen Sie anschließend mit den untenstehenden Fragen.)*

### Daten zu „Angst“ (G2)

Haben Sie sich in der letzten Woche ängstlich oder nervös gefühlt? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Würden Sie sagen, daß Sie normalerweise ruhig und entspannt sind? \_  
\_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Was hat Sie nervös gemacht (ängstlich, unruhig, angespannt)? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Wie nervös (ängstlich usw.) waren Sie? \_\_\_\_\_

Haben Sie manchmal gezittert oder hat Ihr Herz geklopft? \_\_\_\_\_

Geraten Sie in Panik? \_\_\_\_\_

Wurden Ihr Schlaf, Ihre Eßgewohnheiten oder Ihre Teilnahme an Aktivitäten dadurch beeinträchtigt? \_\_\_\_\_

Daten zu „Wahnvorstellungen (allgemein)“ (P1) und „Ungewöhnliche Denkinhalte“ (G9)

Sind die Dinge gut für Sie verlaufen? \_\_\_\_\_

Hat Sie in der letzten Zeit etwas beschäftigt? \_\_\_\_\_

Können Sie mir etwas über Ihre Gedanken zum Leben und über den Sinn des Lebens sagen?

Leben Sie nach einer bestimmten Philosophie? \_\_\_\_\_

Einige Menschen sagen mir, daß Sie an den Teufel glauben. Was denken Sie darüber? \_\_\_\_\_

Können Sie die Gedanken anderer Menschen lesen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Wie funktioniert das? \_\_\_\_\_

Können andere Ihre Gedanken lesen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Wie machen Sie das? \_\_\_\_\_

Gibt es einen Grund dafür, daß jemand Ihre Gedanken lesen möchte? \_\_\_\_\_

Wer steuert Ihre Gedanken? \_\_\_\_\_

Daten zu „Mißtrauen/Verfolgung“ (P6), „Passiver/apathischer Rückzug“ (N4), „Aktive soziale Meidung“ (G16) und „Schlechte Impulskontrolle“ (G14)

Wie verbringen Sie so Ihre Zeit? \_\_\_\_\_

Ziehen Sie es vor, allein zu sein? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie an Aktivitäten mit anderen teil? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Weshalb nicht? ... Haben Sie Angst vor anderen Menschen oder mögen Sie sie nicht? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Können Sie mir das etwas näher beschreiben? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Erzählen Sie mir etwas darüber. \_\_\_\_\_

Haben Sie viele Freunde? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Nur ein paar? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Keine? Weshalb nicht? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Warum nur ein paar? \_\_\_\_\_



**Wenn JA:** Enge Freunde? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Weshalb nicht? \_\_\_\_\_

Haben Sie den Eindruck, daß Sie den meisten Menschen vertrauen können? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Weshalb nicht? \_\_\_\_\_

Gibt es bestimmte Menschen, denen Sie nicht vertrauen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Können Sie mir sagen, wer diese Menschen sind? \_\_\_\_\_

Weshalb vertrauen Sie den Menschen nicht (oder nennen Sie eine bestimmte Person)? \_\_\_\_\_

**Wenn die Antwort lautet: „ICH WEIß NICHT.“ oder „DAS MÖCHTE ICH NICHT SAGEN.“:** Haben Sie einen guten Grund, weshalb Sie.....nicht vertrauen? \_\_\_\_\_

Gibt es etwas, daß er/sie Ihnen getan hat/haben? \_\_\_\_\_

Gibt es etwas, daß er/sie Ihnen jetzt tun könnte/könnten? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Können Sie mir das erklären? \_\_\_\_\_

Kommen Sie gut mit anderen Leuten aus? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Warum nicht? \_\_\_\_\_

Sind Sie jähzornig? \_\_\_\_\_

Prügeln Sie sich? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Wie beginnen diese Prügeleien? \_\_\_\_\_

Erzählen Sie mir etwas darüber. \_\_\_\_\_

Wie oft kommt das vor? \_\_\_\_\_

Verlieren Sie manchmal die Kontrolle über sich selbst? \_\_\_\_\_

Mögen Sie die meisten Menschen? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Weshalb nicht? \_\_\_\_\_

Gibt es vielleicht Menschen, die Sie nicht mögen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Aus welchem Grund? \_\_\_\_\_

Sprechen andere hinter Ihrem Rücken über Sie? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Was sagen sie über Sie? \_\_\_\_\_

Warum? \_\_\_\_\_

Spioniert Ihnen manchmal jemand nach oder verschwört sich gegen Sie? \_\_\_\_\_

Fühlen Sie sich manchmal in Gefahr? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Würden Sie sagen, daß Ihr Leben in Gefahr ist? \_\_\_\_\_

Hat jemand vor, Ihnen zu schaden oder hat er sogar vor, Sie umzubringen? \_\_\_\_\_

Haben Sie sich an die Polizei gewandt? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie manchmal etwas selbst in die Hand oder unternehmen etwas gegen diejenigen, die Ihnen schaden könnten? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Was haben Sie getan? \_\_\_\_\_

#### Daten zu „Halluzinatorisches Verhalten“ (P3) und assoziierten Wahnvorstellungen

Haben Sie ab und zu seltsame oder ungewöhnliche Erlebnisse? \_\_\_\_\_

Manchmal erzählen mir Leute, daß Sie Geräusche oder Stimmen in Ihrem Kopf hören, die andere nicht hören können. Wie ist es mit Ihnen? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Erhalten Sie manchmal persönliche Mitteilungen aus dem Radio oder Fernsehen? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Von Gott oder vom Teufel? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Was hören Sie? \_\_\_\_\_

Sind sie so laut und deutlich wie meine Stimme? \_\_\_\_\_

Wie oft hören Sie diese Stimmen? (Geräusche, Botschaften usw.)? \_\_\_\_\_

Geschieht das zu einem bestimmten Zeitpunkt am Tag oder die ganze Zeit? \_\_\_\_\_

**Wenn Stimmen gehört werden:** Können Sie erkennen, wessen Stimmen es sind? \_\_\_\_\_

Was sagen diese Stimmen? \_\_\_\_\_

Sind die Stimmen gut oder böse? \_\_\_\_\_

Angenehm oder unangenehm? \_\_\_\_\_

Unterbrechen die Stimmen Ihr Denken oder Ihre Aktivitäten? \_\_\_\_\_

Geben sie Ihnen manchmal Befehle oder Anweisungen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Nennen Sie mir bitte ein Beispiel. \_\_\_\_\_



Befolgen Sie normalerweise diese Befehle (Anweisungen)? \_\_\_\_\_

Was halten Sie von diesen Stimmen (oder Geräuschen): Woher kommen sie wirklich? \_\_\_\_\_

Weshalb haben Sie diese Erlebnisse? \_\_\_\_\_

Sind es normale Erlebnisse? \_\_\_\_\_

Erscheinen Ihnen gewöhnliche Dinge seltsam oder verzerrt? \_\_\_\_\_

Haben Sie manchmal „Visionen“ oder sehen Dinge, die andere nicht sehen können? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Zum Beispiel? \_\_\_\_\_

Scheinen diese Visionen sehr real oder lebensecht? \_\_\_\_\_

Wie oft haben Sie diese Erlebnisse? \_\_\_\_\_

Riechen Sie manchmal Dinge, die ungewöhnlich sind oder die andere nicht riechen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Können Sie mir das bitte erklären? \_\_\_\_\_

Haben Sie manchmal seltsame oder ungewöhnliche Empfindungen, die aus Ihrem Körper kommen?

**Wenn JA:** Erzählen Sie mir etwas darüber. \_\_\_\_\_

#### Daten zu „Somatische Beschwerden“ (G1)

Wie fühlen Sie sich gesundheitlich? \_\_\_\_\_

**Wenn anders als „GUT“:** Was beunruhigt Sie? \_\_\_\_\_

**Wenn „GUT“:** Glauben Sie, daß Sie gesundheitlich in Höchstform sind? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Was beunruhigt Sie? \_\_\_\_\_

Haben Sie irgendwelche Krankheiten oder Leiden? \_\_\_\_\_

Hat irgendein Teil Ihres Körpers Ihnen Beschwerden gemacht? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Wie ist es mit Ihrem Kopf? Ihrem Herzen? Ihrem Magen? Dem Rest Ihres Körpers? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Könnten Sie das erklären? \_\_\_\_\_

Hat sich Ihr Kopf oder Körper in Form oder Größe verändert? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Erklären Sie das bitte. \_\_\_\_\_

Was verursacht diese Veränderungen? \_\_\_\_\_

#### Daten zu „Depression“ (G6)

Wie war Ihre Laune in der letzten Woche: mehr gut, mehr schlecht? \_\_\_\_\_

**Wenn „MEHR GUT“:** Hat es in der letzten Woche Momente gegeben, in denen Sie traurig oder unglücklich waren? \_\_\_\_\_

#### Wenn JA: NÄCHSTE FRAGE

**Wenn „MEHR SCHLECHT“:** Gibt es etwas Besonderes, das Sie traurig macht? \_\_\_\_\_

Wie oft sind Sie traurig? \_\_\_\_\_

Wie traurig sind Sie dann? \_\_\_\_\_

Haben Sie in der letzten Zeit geweint? \_\_\_\_\_

Hat sich Ihre Laune in irgendeiner Weise auf Ihren Schlaf ausgewirkt? \_\_\_\_\_

Hat sie sich auf Ihren Appetit ausgewirkt? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie wegen Ihrer Stimmung weniger an Aktivitäten teil? \_\_\_\_\_

Haben Sie schon einmal daran gedacht, sich selbst Schaden zuzufügen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Denken Sie darüber nach, Ihr Leben zu beenden? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Haben Sie versucht, Selbstmord zu begehen? \_\_\_\_\_

#### Daten zu „Schuldgefühlen“ (G3) und „Größenideen“ (P5)

Wenn Sie sich mit dem Durchschnittsmenschen vergleichen, wie würden Sie sich beurteilen: ein bißchen besser, vielleicht ein bißchen schlechter oder gleichwertig? \_\_\_\_\_

**Wenn SCHLECHTER:** Inwiefern schlechter? \_\_\_\_\_

Was halten Sie von sich selbst? \_\_\_\_\_

**Wenn BESSER:** Besser inwiefern? \_\_\_\_\_

**Wenn UNGEFÄHR GLEICH:** Heben Sie sich irgendwie von den anderen ab? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Inwiefern? \_\_\_\_\_

Halten Sie sich selbst für talentiert? \_\_\_\_\_



Haben Sie Talente oder Fähigkeiten, die die meisten nicht haben? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Bitte erklären Sie das. \_\_\_\_\_

Haben Sie irgendwelche besonderen Kräfte? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Welche Kräfte? \_\_\_\_\_

Woher kommen diese Kräfte? \_\_\_\_\_

Haben Sie außersinnliche Wahrnehmungen (ESP) oder können Sie die Gedanken anderer lesen? \_\_\_\_\_

Sind Sie sehr reich? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Bitte erklären Sie das. \_\_\_\_\_

Könnte man Sie als sehr intelligent bezeichnen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Warum Ihrer Meinung nach? \_\_\_\_\_

Würden Sie sich selbst als berühmt bezeichnen? \_\_\_\_\_

Würden manche Leute Sie aus dem Fernsehen, dem Radio oder der Zeitung wiedererkennen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Könnten Sie mir bitte etwas darüber erzählen? \_\_\_\_\_

Sind Sie religiös? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Stehen Sie Gott nahe? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Hat Gott Ihnen eine bestimmte Rolle oder ein bestimmtes Ziel zugewiesen? \_\_\_\_\_

Sind Sie ein Bote oder ein Engel Gottes? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Welche besonderen Kräfte haben Sie als Bote (Engel) Gottes? \_\_\_\_\_

Glauben Sie vielleicht, daß Sie Gott sind? \_\_\_\_\_

Haben Sie einen bestimmten Auftrag im Leben? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Was ist Ihr Auftrag? \_\_\_\_\_

Wer hat Ihnen den Auftrag erteilt? \_\_\_\_\_

Haben Sie schon einmal etwas Unrechtes getan? Etwas, weshalb Sie sich schlecht oder schuldig fühlen? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Wie sehr beunruhigt Sie das jetzt? \_\_\_\_\_

Haben Sie den Eindruck, daß Sie dafür bestraft werden müssen? \_\_\_\_\_

Wenn JA: Welche Art von Bestrafung würden Sie verdienen? \_\_\_\_\_

Haben Sie schon einmal daran gedacht, sich selbst zu bestrafen? \_\_\_\_\_

Wenn JA: Haben Sie diese Gedanken der Selbstbestrafung schon einmal umgesetzt? \_\_\_\_\_

#### Daten zu „Persönliche Orientierung“ (G10)

Können Sie mir das heutige Datum (d.h. Tag, Monat und Jahr) nennen? \_\_\_\_\_

Was ist der Name des Ortes, an dem Sie sich jetzt befinden? \_\_\_\_\_

(wenn stationär behandelt): Auf welcher Station sind Sie? \_\_\_\_\_

Welches ist die Adresse, an der Sie jetzt wohnen? \_\_\_\_\_

Wenn Sie jemand telefonisch erreichen müsste, welche Telefonnummer würde diese Person dann wählen? \_\_\_\_\_

Wie ist der Name Ihres behandelnden Arztes? \_\_\_\_\_

(wenn stationär behandelt) Können Sie mir sagen, welches Personal Sie noch behandelt? \_  
\_\_\_\_\_

Wer ist der Bundeskanzler? \_\_\_\_\_

Wer ist der Bundespräsident? \_\_\_\_\_

Wer ist der Bürgermeister dieser Stadt? \_\_\_\_\_

#### Daten zu „Schwierigkeiten beim abstrakten Denken“ (N5)

Ich werde Ihnen jetzt ein Wortpaar nennen, und Sie sagen mir, inwiefern sich die beiden Wörter gleichen. Beginnen wir z.B. mit „Apfel“ und „Banane“. Inwiefern gleichen sie sich, was haben sie gemeinsam?

Wenn die Antwort lautet „ES SIND BEIDES FRÜCHTE.“: Gut. Nun, was ist mit...? \_\_\_\_\_

(Wählen Sie drei andere Items aus der Liste ÄHNLICHEN BEGRIFFE mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden aus Anhang A aus.)

Wenn eine konkrete, annähernde oder idiosynkratische Antwort gegeben wird:  
„SIE HABEN BEIDE EINE SCHALE.“, „MAN KANN SIE ESSEN.“, „SIE SIND KLEIN.“, „AFFEN ESSEN SIE GERN.“:

Schön, aber es sind beides Früchte. Nun, was ist mit... und...? Was haben sie gemeinsam? \_\_\_\_\_



(Wählen Sie drei andere Items aus der Liste der **ÄHNLICHEN BEGRIFFE** mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden aus Anhang A aus.)

#### ANHANG A

Items zur Beurteilung **ÄHNLICHER BEGRIFFE** zur Bestimmung der „Schwierigkeiten beim abstrakten Denken“.

1. Was haben ein Ball und eine Orange gemeinsam?
2. Apfel und Banane?
3. Bleistift und Füller?
4. Groschen und Pfennig?
5. Tisch und Stuhl?
6. Tiger und Elefant?
7. Hut und Hemd?
8. Bus und Bahn?
9. Arm und Bein?
10. Rose und Tulpe?
11. Onkel und Cousin?
12. Sonne und Mond?
13. Bild und Gedicht?
14. Berggipfel und Tal?
15. Luft und Wasser?
16. Frieden und Wohlstand?

*Streichen Sie die verwendeten ähnlichen Begriffe an.*

**Hinweis zu Anhang A:** Ähnliche Begriffe werden i.allg. durch Auswahl von vier der Items mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden (d.h. ein Item aus jedem aus jedem Vierer-Block der Gesamtfragen) beurteilt. Wird die PANSS über längere Zeit wiederholt benutzt, sollten die Items in den aufeinanderfolgenden Interviews systematisch abgewechselt werden, um eine unterschiedliche Auswahl aus den verschiedenen Schwierigkeitsgraden zu treffen und somit Wiederholungen zu vermeiden.

Anmerkungen zu den Antworten auf **ÄHNLICHE BEGRIFFE**: \_\_\_\_\_

---



---



---

Sie haben wahrscheinlich schon einmal den Ausdruck „Alle Last der Welt auf seinen Schultern tragen.“ Was bedeutet das wirklich?

Es gibt ein altes Sprichwort „Kleider machen Leute.“ Was ist die tiefere Bedeutung dieses Sprichworts?

(Wählen Sie zwei andere Sprichwörter aus der Liste in Anhang B mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden aus.)

## ANHANG B

**Items zur Beurteilung AUSLEGUNG VON SPRICHWÖRTERN zur Bestimmung der „Schwierigkeiten beim abstrakten Denken“.**

Was bedeutet das Sprichwort:

1. Auf der Hand liegen.
2. Alle Last der Welt auf seinen Schultern tragen.
3. Vier Augen sehen mehr als zwei.
4. Viele Köche verderben den Brei.
5. Kleider machen Leute.
6. Was des einen Freud, ist des anderen Leid.
7. Es ist nicht alles Gold, was glänzt.
8. Das sind ungelegte Eier.
9. Einigkeit macht stark.
10. Die Kirschen in Nachbars Garten...
11. Nicht alles auf eine Karte setzen.
12. Eine Schwalbe macht noch keinen Sommer.
13. Was du heute kannst besorgen, das verschiebe nicht auf morgen.
14. Wer rastet, der rostet.
15. Der Apfel fällt nicht weit vom Stamm.
16. Wer im Glashaus sitzt, soll nicht mit Steinen werfen.

Streichen Sie die verwendeten Sprichwörter an.

**Hinweis zu Anhang B:** Die Auslegung von Sprichwörtern wird i.allg. durch Auswahl von vier der Items mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden (d.h. ein Item aus jedem aus jedem Vierer-Block der Gesamtfragen) beurteilt. Wird die PANSS über längere Zeit wiederholt benutzt, sollten die Items in den aufeinanderfolgenden Interviews systematisch abgewechselt werden, um eine unterschiedliche Auswahl aus den verschiedenen Schwierigkeitsgraden zu treffen und somit Wiederholungen zu vermeiden.

Anmerkungen zu den Antworten auf „Sprichwörter“:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Daten zu „Fehlendes Urteilsvermögen und Einsicht“ (G12)**

Wie lange sind Sie schon im Krankenhaus (in der Klinik usw.)? \_\_\_\_\_

Weshalb sind Sie ins Krankenhaus (in die Klinik usw.) gekommen? \_\_\_\_\_



Mußten Sie in ein Krankenhaus (in eine Klinik usw.) gehen? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Hatten Sie ein Problem, das behandelt werden mußte? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Würden Sie sagen, daß Sie ein psychiatrisches oder psychisches Problem hatten? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Warum? Würden Sie sagen, daß Sie ein psychiatrisches oder psychisches Problem hatten? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Können Sie mir etwas darüber erzählen und worum es sich handelt? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Müssen Sie Ihrer Meinung nach Medikamente nehmen? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:**

(wenn medikamentös behandelt): Weshalb nehmen Sie dann Medikamente ein? \_\_\_\_\_

(wenn nicht medikamentös behandelt): Weshalb sind Sie noch im Krankenhaus (in der Klinik usw.)? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Warum? Hilft Ihnen die Medizin? \_\_\_\_\_

Haben Sie derzeit psychiatrische oder psychische Probleme? \_\_\_\_\_

**Wenn NEIN:** Weshalb sind Sie immer noch im Krankenhaus (in der Klinik usw.)? \_\_\_\_\_

**Wenn JA:** Können Sie mir das bitte erklären? \_\_\_\_\_

Wie schwerwiegend sind diese Probleme? \_\_\_\_\_

(wenn stationär behandelt):

Sind Sie jetzt schon bereit, aus dem Krankenhaus entlassen zu werden? \_\_\_\_\_

Glauben Sie, daß Sie nach der Entlassung Medizin für Ihre Probleme einnehmen werden? \_\_\_\_\_

Was sind Ihre Pläne für die Zukunft? \_\_\_\_\_

Wie sieht es mit Ihren langfristigen Zielen aus? \_\_\_\_\_

Nun, das ist alles, was ich Sie soweit fragen wollte. Gibt es irgendwelche Fragen, die Sie mir stellen möchten?

Vielen Dank für Ihre Zusammenarbeit.

Die rechtsgültige, urheberrechtlich geschützte Version von diesem Formular trägt blaue Tinte auf blauem Papier. Alle anderen Versionen sind ungültige Kopien.

---

## 7.2 Curriculum Vitae

### Persönliche Angaben

Name	Kathrin Christina Zierhut
Anschrift	Hardenbergstrasse 7 39108 Magdeburg
geboren am	05.11.1979 in Dettelbach
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Berufserfahrung

seit 04/11	Psychologin im Praktikum (PIP) an der Universitätsklinik für Psychiatrie (Prof. Dr. med. B. Bogerts); Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
seit 04/11	Ausbildung zum psychologischen Psychotherapeuten am CIP Bamberg / Erlangen (Prof. Dr. Hans Reinecker; Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie; Otto-Friedrich- Universität Bamberg)
seit 02/07	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universitätsklinik für Psychiatrie (Prof. Dr. med. B. Bogerts); Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
02/06 - 01/07	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Labor für Psychophysiologie und Funktionelle Bildgebung (Prof. Dr. med. A.J. Fallgatter), Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

---

**Hochschulstudium**

- 10/07 - 03/11  
Studium der **Psychologie** an der Otto-von-Guericke  
Universität Magdeburg (Hauptstudium)  
  
Abschluss **Diplom** Note 1,2
- 02/10 - 07/10 Diplomarbeit  
„Working memory, psychopathology and brain structure  
in paranoid-hallucinatory schizophrenia. A voxel-based  
morphometry study.“  
Prof. Dr. med. B. Bogerts, Prof. Dr. rer. nat. T. Noesselt  
Gutachterbenotung jeweils Note 1,0
- 11/02 - 11/05  
Studium der **Neurowissenschaften** an der Otto-von-  
Guericke Universität Magdeburg (Hauptstudium)  
  
Abschluss **Diplom** Note 1,1
- 12/04 - 11/05 Diplomarbeit  
„Effekte semantischer Verarbeitungstiefe auf  
Gedächtniskodierung bei der paranoid-halluzina-  
torischen Schizophrenie. Eine fMRI-Untersuchung.“  
Prof. Dr. med. B. Bogerts und Prof. Dr. med. E. Düzel  
Gutachterbenotung jeweils Note 1,0  
Verteidigung Note 1,0
- 10/00 - 10/02  
Studium der **Psychologie** (Diplom) an der Bayerischen  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
(Grundstudium)  
  
**Vordiplom** Note 2,0

---

**Praktika und Weiterbildungen während des Studiums**

- 07/09, 07/10 Weiterbildung in Systemischer Therapie und Beratung (Grund- und Aufbaukurs, 100 Stunden), Institut für systemische Familientherapie (ISFT), Magdeburg
- 03/04 - 04/04 Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg; Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie: „Untersuchung von Kontrastmittelwirkungen auf das fMRI-BOLD-Signal anhand eines Tiermodells der Ratte.“ (PD Dr. A. Hess)
- 07/03 Leibniz-Institut für Neurobiologie; Abteilung Akustik, Lernen und Sprache: „Neurophysiologie II. Recordings of behaving *Meriones unguiculatus* in a FM-sweep learning task.“ (PD Dr. F. Ohl)
- 06/03 - 07/03 Leibniz-Institut für Neurobiologie; Abteilung für Neurochemie und Molekularbiologie: „Molekulare Neurobiologie. Expression GFP- und immunhistochemisch markierter Proteine an der neuromuskulären Endplatte bzw. Nervensystem von *Drosophila Melanogaster*. (Dr. T. Ulrich)
- 02/03 - 03/03 Leibniz-Institut für Neurobiologie; Abteilung Akustik, Lernen und Sprache: „Verhaltensbiologie/Ethologie. Verhaltensuntersuchung zur auditorischen Figur-/Hintergrundtrennung an Primaten.“ (PD Dr. M. Brosch)
- 09/01 - 10/01 Universität Fribourg (Schweiz); Departement für Psychologie: Nationalfondsprojekt: „Individuelle und soziale Emotionsregulation in Familien.“ (Dr. Y. Hänggi)

**Freiwilliges soziales Jahr**

08/99 - 01/00

Diakonie Sozialstation (ambulante Alten- und  
Krankenpflege)

02/00 - 07/00

Evangelische Kirchengemeinde Kitzingen-Stadtkirche

**Schulbildung**

1990 - 1999

Armin-Knab-Gymnasium in Kitzingen

Abschluss **Allgemeine Hochschulreife** (Note 1,8)

Kathrin Zierhut

### 7.3 Danksagung

„Was lange wärt, wird endlich gut.“

Nach über 5 Jahren habe ich es nun endlich geschafft, doch noch diese Danksagung zu schreiben. Ich hatte schon fast nicht mehr daran geglaubt. Umso stolzer macht es mich, hier die Gelegenheit zu haben mich bei solchen Menschen zu bedanken, die mir in den letzten 5 Jahren mit allen seinen „Hochs“ und „Tiefs“ zu Seite gestanden haben.

Professor Dr. Bernhard Bogerts danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können und für die hilfreichen Korrekturen der Manuskripte.

Mein ganz besonderer Dank gilt PD Dr. Kolja Schiltz für die, wie auch bei den zwei Arbeiten zuvor, professionelle Betreuung, die vielen produktiven Gespräche und Diskussionen auch außerhalb der Klinik sowie ganz besonders das freundschaftliche Verhältnis während der letzten 7 Jahre. Ohne Dich wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!

Jörn Kaufmann, Denise Göttert und Claus Tempelmann danke ich für die Durchführung der MRT-Messungen und die stets unkomplizierte Hilfe und Unterstützung bei Computerproblemen aller Art. Hartmut Schütze danke ich für sein stets offenes Ohr und seine wunderbar optimistische Art, auch wenn so manches Matlab-Programm nicht immer das machte, was wir wollten.

Meinen Eltern Herbert und Irmtraud Zierhut danke ich für die nie endende Unterstützung und Motivation diese Arbeit doch noch zu einem guten Ende zu bringen. Danke, dass es Euch gibt!

Dennis danke ich für seine hilfreichen Korrekturen, die entgegenbrachte Liebe und Unterstützung und dafür, dass mein Kühlschrank auch in der stressigen Endphase dieser Arbeit stets mit vielen Leckereien gefüllt war. Danke, dass Du immer für mich da warst!

Zu guter Letzt und ganz besonders danke ich allen Patientinnen und Patienten der Klinik für Psychiatrie, die an dieser Studie teilgenommen haben für ihre große Geduld und das mir entgegengebrachte Vertrauen. Ohne sie wäre diese Arbeit nie möglich gewesen.

## 7.4 Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Kathrin Zierhut, geboren am 05.11.1979 in Dettelbach,  
wohnhaft in der Hardenbergstraße 7 in 39108 Magdeburg,

dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig verfasst und keine anderen, als die  
angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe sowie wörtlich oder inhaltlich  
übernommene Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Magdeburg, den 25. Juni 2012

Kathrin Zierhut