

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Andreas Marneros)

**Untersuchung von CCT-Aufnahmen zur Morphologie der akuten
vorübergehenden psychotischen Störungen und der positiven
Schizophrenie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Daniel Radler
geboren am 13. Juli 1973 in Rostock

Betreuer: PD Dr. med. Frank Pillmann

Gutachter: 1. PD Dr. med. Frank Pillmann
2. Prof. Dr. med. Karl-Titus Hoffmann (Leipzig)
3. PD Dr. med. Burkard Jabs (Dresden)

Datum der Eröffnung: 08.09.2009

Datum der Verteidigung: 12.04.2010

Untersuchung von CCT-Aufnahmen zur Morphologie der akuten vorübergehenden psychotischen Störungen und der positiven Schizophrenie

Fragestellung: In der vorliegenden Arbeit wurden CCT-Aufnahmen von Patienten mit einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung und einer positiven Schizophrenie hinsichtlich ihrer Hirnatrophie miteinander verglichen.

In die Arbeit wurden zusätzlich anamnestische Angaben miteinbezogen und ihre Beziehung zur Hirnatrophie untersucht.

Methode: Mit Hilfe eines standardisierten visuellen Auswertungsverfahrens (CTRSS) wurden retrospektiv die CCT-Aufnahmen von 62 Patienten untersucht.

Die Diagnosen wurden für beide untersuchten Patientengruppen der Arbeit streng nach ICD-10 gestellt. Beide Patientengruppen wurden zur Vergleichbarkeit nach Alter und Geschlecht parallelisiert. In den beiden Patientengruppen war kein signifikanter Alters- und Geschlechtsunterschied vorhanden.

Befunde: Ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Hirnatrophiegraden der beiden Patientengruppen war nicht erkennbar.

Der Seitenvergleich der Hirnhemisphären erbrachte einen signifikanten Unterschied der Weite der Seitenventrikel in der Patientengruppe mit einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung. Weitere signifikante Unterschiede konnten für die anderen untersuchten Hirnareale in beiden Patientengruppen nicht aufgezeigt werden. Für die untersuchten klinischen Variablen wurden keine signifikanten Zusammenhänge in Bezug auf die Hirnatrophie für beide Patientengruppen festgestellt. Der Hirnatrophiegrad korrelierte in beiden untersuchten Patientengruppen positiv mit dem Alter.

Schlussfolgerung: In der Arbeit wurde im CCT kein sichtbarer Zusammenhang zwischen Art und Ausprägung der Hirnatrophie und dem Auftreten von akuten vorübergehenden psychotischen Störungen und einer positiven Schizophrenie gesehen.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	1
1.1	Die untersuchten Krankheitsbilder	1
1.1.1	Schizophrene Psychosen	1
1.1.2	Akute vorübergehende psychotische Störungen	5
1.2	Hirnmorphologische Veränderungen bei endogenen Psychosen	8
1.2.1	Schizophrene Psychosen	8
1.2.2	Akute vorübergehende psychotische Störungen	13
1.3	Veränderungen der Hirnasymmetrie und Signifikanz der Händigkeit	14
1.4	Mögliche Einflussvariablen auf die Diagnose und Hirnmorphologie	15
2	Fragestellungen der Arbeit	17
3	Patienten, Material und Methodik	17
3.1	Ausgangspopulation	17
3.2	Datenerfassung	18
3.3	Kraniale Computertomografie	19
3.4	Andere alternative apparative Verfahren	20
3.5	Auswertung der CCT-Aufnahmen	20
3.6	Statistik	22
4	Ergebnisse	24
4.1.	Interraterreliabilität des angewandten Verfahrens	24
4.2	Charakteristika der untersuchten Patientengruppen	25
4.3	Atrophiegrad und Darstellung in den beiden untersuchten Gruppen	27
4.4	Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den CTRSS-Summenwert	30
4.5	Seitendifferenzen der paarigen Hirnregionen für die gesamte Stichprobe	33
4.5.1	Seitendifferenzen der paarigen Hirnregionen einzeln für die beiden untersuchten Stichproben	35
4.6	Zusammenhänge des Atrophiegrades mit klinischen Variablen	38
4.6.1	Zusammenhang von Alkoholkonsum und CTRSS-Summenwert	38

4.6.2	Zusammenhang von Ersterkrankungsalter und CTRSS-Summenwert	38
4.6.3	Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem CTRSS-Summenwert	39
4.6.4	Zusammenhang zwischen Geburtsverlauf und CTRSS-Summenwert	41
4.6.5	Zusammenhang zwischen frühkindlichen Entwicklungsstörungen und dem CTRSS-Summenwert	42
4.6.6	Zusammenfassung der Ergebnisse des Einflusses der klinischen Variablen auf das Atrophieausmaß	43
5	Diskussion	43
5.1	Angewandtes Verfahren	44
5.2	Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Atrophiegrad	45
5.3	Vergleich des Atrophiewertes zwischen den beiden untersuchten Gruppen	46
5.4	Vergleich der linken und rechten Großhirnhemisphäre	50
5.5	Einflussvariablen auf den CTRSS-Summenwert der Hirnatrophie und die Diagnose	54
5.5.1	Alkoholabhängigkeit	54
5.5.2	Ersterkrankungsalter	55
5.5.3	Auftreten von endogenen Psychosen bei Verwandten ersten Grades	58
5.5.4	Geburtsverlauf	60
5.5.5	Frühkindliche Entwicklungsstörungen	62
5.6.	Limitationen der Studie	64
5.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	65
6	Literaturverzeichnis	68
7	Thesen	79

Tabellarischer Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Verzeichnis der Abkürzungen

AVP	Akute vorübergehende psychotische Störungen
CT	Computertomografie
CCT	kraniale Computertomografie
CTRSS	Computerized Tomography Rating Scale for Schizophrenia
DSM-IV	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	Gammaaminobuttersäure
HASBAP	Halle-Studie zu kurz dauernden akuten Psychosen (Halle Study of Brief and Acute Psychoses)
HE	Hounsfield-Einheiten
ICD-10	International Classification of Diseases
MRT	Magnetresonanztomografie
n.s.	nicht signifikant
PS	positive Schizophrenie
PEG	Pneumenzephalografie
PET	Positronenemissionstomografie
SD	standard deviation
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
SPSS	Statistical package for the social sciences
VBR	Ventricle Brain Ratio
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurden kraniale computertomografische Befunde bei akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (AVP) und schizophrenen Psychosen (PS) miteinander verglichen, die zu den sogenannten „endogenen Psychosen“ gehören (Huber, 2005). Der Begriff der endogenen Psychose (Huber, 2005) verweist auf das „triadische System“. Das triadische System der deutschen Psychiatrietradition ist ein nach Ursachen klassifizierendes System psychiatrischer Erkrankungen. Wesentliche Grundlagen unserer gegenwärtigen Klassifikation gehen auf Emil Kraepelin zurück, Weiterentwicklungen sind mit den Namen Ernst Kretschmer und Karl Jaspers (1965) verknüpft. Im triadischen System werden psychiatrische Erkrankungen mit körperlich begründbarer Ursache (die exogenen Psychosen), solche mit körperlich noch nicht begründbarer Ursache (die endogenen Psychosen) sowie abnorme Variationen seelischen Wesens (Persönlichkeitsstörungen, Neurosen) unterschieden.

Der Begriff „endogen“ kann auch mit dem Begriff „idiopathisch“ gleichgesetzt werden und bringt zum Ausdruck, dass es bis heute kein sicheres Wissen über die Ätiologie der dem schizophrenen und zyklotyphen Formenkreis zugerechneten Psychose gibt.

Zunehmend ist es gelungen, auch bei diesen Erkrankungen Hinweise auf funktionelle und morphologische Unterschiede sowohl beim Vergleich der Erkrankungen untereinander als auch beim Vergleich mit gesunden Kontrollen nachzuweisen (Marneros, 1999; Huber, 2005). Die Untersuchungen des unbekanntes pathologischen Substrates endogener Psychosen dienen zur Klärung der Ätiologie dieser Erkrankungen, um sie einer spezifischen Therapie zugänglich machen zu können. Ansatzpunkte dafür sind bei endogenen Psychosen erhobene somatische Befunde, die vor allem genetischer, biochemischer, endokrinologischer und morphologischer Natur sind.

1.1 Die untersuchten Krankheitsbilder

1.1.1 Schizophrene Psychosen

Der Psychiater Emil Kraepelin (1896) bezeichnete schizophrene Krankheitsverläufe im Jugendalter als „Dementia praecox“, was wörtlich „vorzeitige und unausweichliche Verblödung“ bedeutet. Kraepelin unterteilte die endogenen Psychosen in 2 Gruppen:

- die phasisch verlaufenden mit einer bestimmten psychopathologischen Symptomatik: „manisch-depressives Irresein“ und
- die in „Verblödung“ ausgehenden mit anderen psychopathologischen Syndromen: „Dementia praecox“.

Der Begriff „Schizophrenie“ bzw. die „Gruppe der Schizophrenien“ wurde erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Eugen Bleuler (1911) gebildet. Bleuler sah im Gegensatz zu Kraepelin nicht die „Verblödung“ im Vordergrund, sondern die Bewusstseinspaltung. „Schizo“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet „ich spalte“, „phren“ entstammt ebenfalls aus dem Griechischen und heißt „der Geist“. Bleuler wollte mit dem Begriff ausdrücken, dass bei den Erkrankten Denken, Fühlen und Wollen auseinanderfallen. Der Begriff umfasst alle endogenen Psychosen mit gleichartigem psychopathologischem Syndrom, unabhängig von ihrem Ausgang. Die Bezeichnung „Dementia praecox“ und die damit verbundene Vorstellung der Unheilbarkeit und grundsätzlich schlechten Prognose wurde daher zugunsten der „Schizophrenie“ aufgegeben.

Die Diagnose Schizophrenie wurde vor allem dann gestellt, wenn der Patient unter Wahn und akustischen Halluzinationen litt. Die Einteilung der psychopathologischen Symptome durch Kurt Schneider (1938) erfolgte in Symptome 1. und 2. Ranges. Die bestimmten produktiv psychotischen Symptome erlaubten nun eine höhere diagnostische Validität und trugen damit wesentlich zu einer reliableren Diagnose der Schizophrenie bei. Zu den Symptomen 1. Ranges zählen z. B. Gedankenlautwerden, Kontrollwahn und anhaltende Wahnideen. Symptome 2. Ranges sind z. B. anhaltende Halluzinationen, formale Denkstörungen wie Gedankenabreißen und katatone Symptome wie Mutismus. Die heute international arbeitenden Diagnosesysteme zur Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen (Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Dilling et al. (1994); Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, DSM-IV, Saß et al. (1998)) orientieren sich im Wesentlichen an der Evaluation psychopathologischer Symptome nach Kurt Schneider.

In der ICD-10 (Dilling et al., 1994) werden die schizophrenen Psychosen in folgende Subtypen unterteilt:

- paranoide Schizophrenie: F20.0
- hebephrene Schizophrenie: F20.1
- katatone Schizophrenie: F20.2
- postschizophrene Depression: F20.4
- schizophrenes Residuum: F20.5

- Schizophrenia simplex: F20.6
- sonstige Schizophrenie: F20.8
- nicht näher bezeichnete Schizophrenie: F20.9

Die diagnostischen Leitlinien der ICD-10 für die Schizophrenie sind Tabelle 1 zu entnehmen (aus ICD-10 Forschungskriterien, Dilling et al., 1994).

Tabelle 1: Forschungskriterien der Schizophrenie nach ICD-10

G1. Während der meisten Zeit innerhalb eines Zeitraumes von mindestens einem Monat (oder während einiger Zeit an den meisten Tagen) sollte eine psychotische Episode mit entweder mindestens einem der unter 1. aufgezählten Syndrome, Symptome und Anzeichen oder mit mindestens zwei der unter 2. aufgezählten Symptome und Anzeichen bestehen.

1. Mindestens eines der folgenden Merkmale:

- Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung
- Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper und Glieder bewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen, Wahnwahrnehmungen
- kommentierende oder dialogische Stimmen, die über die Patienten reden oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen.
- anhaltender kulturell unangemessener bizarrer Wahn, wie der, das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen.

2. oder mindestens zwei der folgenden Merkmale:

- Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich während mindestens eines Monats, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von lang anhaltenden überwertigen Ideen
- Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt
- katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor
- „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte. Es muss sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden.

G2. Häufigste Ausschlusskriterien:

- Wenn die Patienten ebenfalls die Kriterien für eine manische Episode (F30) oder eine depressive Episode (F32) erfüllen, müssen die oben unter G1.1. und G1.2. aufgelisteten Kriterien vor der affektiven Störung aufgetreten sein.
- Die Störung kann nicht einer organischen Gehirnerkrankung (im Sinne von F00-F09) oder einer Alkohol- oder Substanzintoxikation (F1x.0), einem Abhängigkeitssyndrom (F1x.2) oder einem Entzugssyndrom (F1x.3, F1x.4) zugeordnet werden.

Die Schizophrenie ist bis heute in ihrer Ätiologie eine ungeklärte Erkrankung. Aktuell wird allgemein von einer multifaktoriellen Entstehung der Schizophrenie ausgegangen, wobei eine genetisch bedingte Vulnerabilität im Zentrum der Erkrankung steht (Andreasen, 1999).

Die Schizophrenie gehört zu den genetisch komplexen Erkrankungen, die keinem monogenen Erbgang folgen und bei denen auch nichtfamiliäre Umgebungsfaktoren eine große Rolle spielen. Es scheint vielmehr eine Verteilung des Erkrankungsrisikos auf verschiedene Gene im Sinne eines polygenen Vererbungsmodus vorzuliegen. Jedoch konnte in molekulargenetischen Untersuchungen bisher weder die genaue

Zahl noch die eindeutige Lage der verantwortlichen Genloci identifiziert werden. Die Befunde aus zahlreichen Familien-, Zwillings- und Adoptionsuntersuchungen, insbesondere der Unterschied der Konkordanzsiffern bei eineiigen und bei zweieiigen Zwillingen (Huber, 2005; Maier et al., 1999; siehe auch Tabelle 2), berechtigen zu der Annahme des polygenen Vererbungsmodus. Da die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen bei etwa 44 % liegt, ist zu vermuten, dass neben Erbfaktoren auch noch andere Einflüsse für die Krankheitsentstehung bedeutsam sein müssen. Bei vollständiger Erbbedingtheit müsste die Konkordanzrate genauso hoch sein wie die genetische Übereinstimmung, d. h. beide Zwillingsgeschwister müssten an einer Schizophrenie erkranken. Für die Forschung von besonderem Interesse sind die monozygoten Zwillingspaare, die diskordant für die Schizophrenie sind, da sich hier manifeste Unterschiede in den Hirnstrukturen nur als Schizophrenieeffekt oder als Umwelteinfluss erklären lassen.

Tabelle 2: Konkordanzsiffern in Beziehung zum Probanden

Beziehung zum Probanden	Genetische Übereinstimmung	Erkrankungsrisiko
Ehepartner	0 %	1 %
Enkel	25 %	2 %
Nichten/Neffen	25 %	2 %
Kinder	50 %	9 %
Geschwister	50 %	7 %
Zweieiige Zwillinge	50 %	12 %
Eineiige Zwillinge	100 %	44 %

Aus biochemischer Sicht wird eine Überaktivität zentralnervöser dopaminergere Strukturen im mesolimbischen System als wichtigstes Korrelat akuter schizophrener Psychosen diskutiert (Huber, 2005). Andere Transmittersysteme (u. a. Serotonin, Glutamat, GABA, Cannabinoide) rückten in den letzten Jahren ebenfalls in den Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen. Mittels der neueren bildgebenden Verfahren (z. B. MRT) lassen sich eine Reihe morphologischer und funktioneller Veränderungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen nachweisen (McCarley et al., 1999; Huber, 2005).

Verlaufsuntersuchungen haben gezeigt, dass Ausbruch und Verlauf schizophrener Psychosen von psychosozialen Bedingungen mitbestimmt werden. Belastende

Lebenssituationen, die sogenannten life events, sind vor schizophrenen Erkrankungen überzufällig häufig in der Anamnese erhoben worden (Möller, 2003).

1.1.2 Akute vorübergehende psychotische Störungen

Die Untergruppe der AVP der ICD-10 hat eine Reihe von historischen Vorläufern (Marneros und Pillmann, 2004), zu denen im deutschen Sprachgebrauch insbesondere die „zykloiden Psychosen“ zählen, die wiederum auf Konzepte von Carl Wernicke, Karl Kleist und nach Leonhard zurückgehen.

Leonhard wurde auf die atypischen Psychosen schon früh aufmerksam und bereits 1934 publizierte er in seiner Arbeit „Atypische endogene Psychosen im Lichte der Familienforschung“ eine Reihe von atypischen Fällen, die sich nicht eindeutig einordnen ließen, da sie teils manisch-depressive, teils schizophrene Züge aufwiesen (Leonhard, 1934). Leonhard übernahm dann die endgültige Ausarbeitung des Konzepts der zykliden Psychosen auf der von Wernicke und Kleist geschaffenen Basis.

Mit der 10. Revision der ICD wurde 1992 die Kategorie der AVP (F23) eingeführt, wobei die zykliden Psychosen in der ICD-Klassifikation unter der Gruppe der AVP Eingang gefunden haben. Unter diesem Begriff wird allerdings eine sehr heterogene Gruppe von Störungsbildern zusammengefasst. Diese Kategorie umfasst eine Gruppe von psychotischen Erkrankungen, die durch einen akuten Beginn, eine rasche und vollständige Remission sowie (fakultativ) durch eine reaktive Auslösung charakterisiert sind. Das Vorhandensein typischer schizophrener Symptome ist nicht obligat, wird aber als qualifizierendes Merkmal verwendet. Sie erfüllen weder die Kriterien einer affektiven Erkrankung noch einer Schizophrenie (Dilling et al., 1991). Sie nehmen vielmehr als endogene bzw. funktionelle Psychosen im Sinne des triadischen Systems in der Leonhard-Nosologie eine zentrale Position zwischen den affektiven Psychosen und den Schizophrenien ein. Sie stellen bipolare phasische Erkrankungen dar, remittieren also nach jeder Phase vollständig und lassen keine schizophrene Residualsymptomatik zurück. Diese Diagnose stützt sich sehr stark auf Zeitkriterien des Auftretens und der Remission, was letztlich nicht weiter begründet wird und völlig willkürlich erscheint (Pfuhlmann et al., 1998).

In der ICD-10 werden die AVP weiter in 6 Untergruppen unterteilt und müssen die allgemeinen Kriterien für eine AVP erfüllen:

- akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie: F23.0
- akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie: F23.1

- akute schizophreniforme psychotische Störung: F23.2
- sonstige akute vorwiegend wahnhaft psychotische Störung: F23.3
- sonstige akute vorübergehende psychotische Störung: F23.8
- nicht näher bezeichnete akute vorübergehende psychotische Episode: F23.9

Die beiden ersten Kategorien (F23.0; F23.1), für die ein symptomreiches, rasch wechselndes, „polymorphes“ Erscheinungsbild kennzeichnend ist, gehen historisch auf eine Reihe von Krankheitsdefinitionen zurück, deren Gebrauch teilweise zeitlich und regional beschränkt blieb. Zu deren wichtigsten Beispielen gehören die zyklischen Psychosen im Sinne Kleists und Leonhards und deren Unterformen (Angst-Glücks-Psychose, Verwirrtheitspsychose, Motilitätspsychose), das Bouffée délirante der französischen Psychiatrie, die Emotionspsychosen Störings und die durch japanische Autoren beschriebenen atypischen Psychosen. Zahlreiche weitere Krankheits-einheiten überschneiden sich konzeptuell und terminologisch mehr oder weniger mit den Psychosen der hier gemeinten Art. Die Frage, ob die AVP eine Entität im Bereich der endogenen Psychosen darstellen, ist bis heute umstritten und ungeklärt.

Ein akuter Beginn scheint mit einer guten Prognose verbunden zu sein (Dilling et al., 1991). Möglicherweise ist die Prognose auch umso besser, je abrupter der Beginn ist. Aus diesem Grund wird ein abrupter Beginn (innerhalb von 48 h) als besonderes Merkmal gesondert kodiert. Eine akute psychische Belastungssituation ist nicht obligatorisch, sollte jedoch dokumentiert werden (WHO, 1992). Eine vollständige Besserung des Krankheitsbildes erfolgt in der Regel nach zwei oder drei Monaten, oft auch schon nach Tagen oder wenigen Wochen. Eine schizophreientypische Symptomatik darf allerdings nicht länger als 4 Wochen vorliegen, um eine Abgrenzung zu schizophrenen Psychosen sicherzustellen. Nach den klinisch-diagnostischen Leitlinien entwickeln nur wenige Patienten mit diesen Störungen anhaltende und behindernde Beschwerdebilder, Rezidive können jedoch gehäuft vorkommen.

Tabelle 3: Forschungskriterien der akuten vorübergehenden psychotischen Störungen nach ICD-10 (F23) (Dilling et al., 1994)

- G1.** Akuter Beginn von Wahngestalten, Halluzinationen und unverständlicher oder zerfahrener Sprache oder jegliche Kombination von diesen Symptomen. Das Zeitintervall zwischen dem ersten Auftreten der psychotischen Symptome und der Ausbildung des voll entwickelten Störungsbildes sollte nicht länger als zwei Wochen betragen.
- G2.** Wenn vorübergehende Zustandsbilder mit Ratlosigkeit, illusionärer Verknennung oder Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen vorkommen, erfüllen sie nicht die Kriterien für eine organisch bedingte Bewusstseinsstörung.
- G3.** Die Störung erfüllt nicht die Kriterien für eine manische (F30), eine depressive (F32) oder eine rezidivierende depressive Episode (F33).
- G4.** Kein Nachweis eines vorangegangenen Konsums psychotroper Substanzen, der gravierend genug wäre, die Kriterien für eine Intoxikation, einen schädlichen Gebrauch, ein Abhängigkeitssyndrom oder ein Entzugssyndrom zu erfüllen. Ein kontinuierlicher und im wesentlichen unveränderter Alkoholkonsum oder Substanzgebrauch in einer Menge oder Häufigkeit, die die Betroffenen gewohnt sind, schließt die Diagnose nicht aus. Das klinische Urteil und die Erfordernisse des in Frage kommenden Forschungsprojektes sind hier ausschlaggebend.
- G5.** Häufigstes Ausschlusskriterium: Kein Nachweis einer organischen Gehirnerkrankung (F0) oder schweren metabolischen Störung, die das zentrale Nervensystem betreffen (Geburt oder Wochenbett sind hier nicht gemeint).

Die Zeitkriterien variieren zwischen den Untergruppen der akuten vorübergehenden psychotischen Störungen:

Die Symptomatik dauert bei den „akuten polymorphen psychotischen Störungen ohne Symptome einer Schizophrenie“ und bei den „anderen akuten vorwiegend wahnhaften psychotischen Störungen“ nicht mehr als drei Monate. Bei den „akuten polymorphen psychotischen Störungen mit Symptomen einer Schizophrenie“ sowie bei den „akuten schizophreniformen psychotischen Störungen“ ist die Gesamtdauer der Störung nicht länger als ein Monat.

Die Klassifikation der AVP in der ICD-10 von 1992 wird in der neuen Auflage der ICD-10 von 1999 in Bezug auf die Diagnosestabilität kritischer hinterfragt. Jäger et al. (2007) schätzen die Diagnosestabilität im Längsschnittverlauf als eher gering ein, wobei ein häufiger Diagnosewechsel zur Schizophrenie und den affektiven Störungen auffällt. Jörgensen et al. (1997) stellten in ihrer 1-Jahres-Nachuntersuchung bei 51 Patienten mit einer AVP bei der Hälfte der Patienten einen Diagnosewechsel fest, 28 % zu einer affektiven Störung und 15 % zur Schizophrenie. In der prospektiven Studie von Beckmann et al. (1990) wurden bei 31 Patienten mit einer zykliden Psychose die Krankheitsverläufe verfolgt. Bei insgesamt 26 (5 Ausscheider) Patienten konnte über eine 4-jährige Verlaufsbeobachtung das Fehlen eines Defektzustandes mittels persönlicher Untersuchung und unter Anwendung der Strauss-Carpenter-Skala nachgewiesen werden. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Abschlusses der Untersuchung voll remittiert und die Diagnose erwies sich als stabil.

Die AVP stellen klinisch sowohl von schizophrenen als auch von affektiven Psychosen abgrenzbare Erkrankungen dar. Ein eindeutiges systematisches klinisches Wissen über die AVP fehlt noch und die bisher nur unzureichenden Kenntnisse und klinischen Erfahrungen erlauben keine Darstellung definierter und untereinander abgrenzbarer Konzepte. Die meisten Arbeiten existieren zu den zykliden Psychosen, diese sind aber durch unterschiedliche Einschlusskriterien

nicht immer vergleichbar. Bei manchen Patienten mit einer AVP kommt es langfristig zu einem chronischen Verlauf mit andauernden Störungen. Für diese geringe Anzahl an Patienten ist jedoch keine frühe Prognosestellung möglich (WHO, 1999).

Die diagnostische Validität der neuen Kategorie der AVP als F23 in der ICD-10 ist möglicherweise nicht ausreichend hoch, besonders wenn man berücksichtigt, dass die Kategorie der AVP geschaffen wurde, um kurzfristige, vollremittierende psychotische Störungen von chronischen oder nur teilweise remittierenden psychotischen Erkrankungen mit späteren Residuen, wie z. B. der Kategorie der Schizophrenien (ICD-10: F20), abzugrenzen. Susser et al. (1996) forderten eine Modifikation der ICD-10-Definition der AVP in der Weise, dass eine Dauer von bis zu 6 Monaten mit anschließender Vollremission möglich ist. In der Studie von Marneros und Pillmann (2004) zeigte sich, wie umstritten die neue Kategorie F23 ist. Die Autoren erklärten, dass diese neu eingeführte diagnostische Kategorie nicht auf solider Forschung basiere und aufgrund des geringen Wissens über Klinik, Auslöser und Prognose sowie Ätiologie, Biologie und Genetik wohl damit zu rechnen sei, dass die gegenwärtige Klassifikation der AVP in der ICD-10 Klassifikation noch einmal verändert werden müsste.

1.2 Hirnmorphologische Veränderungen bei endogenen Psychosen

1.2.1 Schizophrene Psychosen

Die hirmorphologischen Veränderungen in der Schizophrenie stehen schon seit langer Zeit im Interesse der Forschung (Kraepelin, 1896; Bleuler, 1911). Über das Vorkommen hirnstruktureller Veränderungen bei der Schizophrenie herrscht nahezu vollständige Einstimmigkeit (Andreasen et al., 1990; Pfefferbaum et al., 1991).

Vor der Einführung der kranialen Computertomografie (CCT) zur routinemäßigen Untersuchung bei Patienten mit einer Schizophrenie wurde eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, die eine Hirnatrophie nachweisen sollten. Vergrößerte Hirnventrikel in post-mortem-Untersuchungen hebephrener Patienten wurden bereits 1871 von Hecker beschrieben. Ende der 1950er Jahre wurden mittels der Pneumoenzephalografie kortikale und ventrikuläre Atrophien bei schizophrenen Patienten festgestellt. Die Studien zeigten bei einer Verschlechterung der Erkrankung und einer schlechten Prognose der Erkrankung eine Assoziation mit einer Ventrikelvergrößerung (Huber, 1957; Haug, 1962; Nagy, 1963). Die Ergebnisse waren jedoch hinsichtlich der Patientenauswahl und eventuell dargestellter Artefakte nicht unum-

stritten (Rieder, 1983). Eindeutigere Ergebnisse und Befunde sind erst durch die CCT aufgezeigt worden. In einer Vielzahl von Studien zeigten sich im CCT ventrikuläre als auch kortikale Atrophien (Möller, 2003). Zu den genauen Ursachen dieser Atrophien gibt es noch keine zufriedenstellenden Antworten. 1972 führten Hounsfield und Ambrose erste klinische Untersuchungen mit der Computertomografie durch. Rund drei Jahre später war der erste Ganzkörper-CT im klinischen Einsatz. Relativ zeitnah wurden erste klinische CCT-Studien mit schizophrenen Patienten und Kontrollgruppen durchgeführt. Die Kontrollgruppen der Studien bestanden zum größten Teil aus gesunden Probanden sowie medizinischen Kontrollen (Kopfschmerzpatienten, Patienten mit neurologischen Erkrankungen). Später wurden auch nicht schizophrene psychiatrische Erkrankungen mit dieser Methode erforscht.

Tabelle 4: Zusammenfassung von 16 CCT-Studien zu schizophrenen Patienten und Kontrollgruppen in Bezug auf Ventrikelerweiterungen und kortikalen Atrophien

	Anzahl der Schizophrenen Patienten	Anzahl der gesunden Probanden	Vergrößerung			Kommentare
			Seitenventrikel	3.Ventrikel	Rindbereich	
Johnstone et al. (1976)	13	8	+			
Jerigan et al. (1982)	29	33	-			
Nyback et al. (1982)	23	48	+	(+)		
Pearlson et al. (1985)	19	19	(+)			
DeLisi et al. (1986)	25	20	(+)		-	
Turner et al. (1986)	30	26	+			Pat. mit Erstmanifestation
Losonoczy et al. (1986)	28	21	+			nur weibliche Patienten
Kemali et al. (1987)	50	25	+			
Smith et al. (1988)	30	30	-	+	+	
Iacono et al. (1988)	31	44	-	(+)	-	Erstmanifestation
Pfefferbaum et al. (1988)	45	57	(+)	+	+	nur weibl. Pat., Kontrolle mit beiden Geschl.
Pearlson et al. (1989)	50	87	+			
McCarley et al. (1989)	9	9	-	+	+	

Andreasen et al. (1989)	110	75	+	-	-	
Williamson et al. (1989)	15	18	-			
Harvey et al. (1990)	37	50	+			
+ statistisch signifikante Vergrößerung bei Schizophrenie im Vergleich zur Kontrollgruppe (+) statistisch marginale Signifikanz, gewöhnlich nur bei einseitigem Test - Variable untersucht, jedoch keine Vergrößerung bei Patienten						

Johnstone et al. wiesen 1976 erstmals computertomografisch nach, dass Schizophrenie im statistischen Mittel erweiterte innere Ventrikel als neuropsychiatrische Vergleichsfälle hatten (Johnstone et al., 1976). Weitere Studien stellten bei ihren Untersuchungen auch vergrößerte Seitenventrikel fest (Andreasen et al., 1982; Owen et al., 1986). In nachfolgenden CCT-Studien standen auch die Erforschung der Hirnrinde, des Kleinhirns und des dritten Ventrikels im Mittelpunkt (Weinberger et al., 1983). Diese Studien zeigten insgesamt recht unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die einzelnen Hirnregionen.

Die Studie von Pfefferbaum et al. (1988) verglich 45 schizophrene Patienten mit 57 Kontrollpersonen. Die schizophrenen Patienten hatten geringfügig größere Ventrikel aber eine deutlich größere Rindenatrophie als die untersuchte Kontrollgruppe. CCT-Befunde von 8 Patienten mit einer hochgradigen Schizophrenie in dauerhafter stationärer Behandlung wurden ebenfalls analysiert. Ihre Befunde wichen nicht signifikant von der größeren Gruppe der untersuchten schizophrenen Patienten ab. Gleichzeitig erklärte Pfefferbaum et al. (1988), dass die Ventrikelvergrößerung bei schizophrenen Patienten ein nicht spezifischer Befund sei, da ähnliche Unterschiede auch bei der Alzheimer Erkrankung, bei der Chorea Huntington, bei Morbus Parkinson, bei Alkoholismus, bipolaren Störungen und bei der Anorexia nervosa beschrieben wurden.

In der Metaanalyse von Lewis (1990) wurden zum Teil signifikante CCT-Abnormalitäten bei Patienten mit einer Schizophrenie aufgezeigt. Dagegen konnten in ihren Patientengruppen 9 Studien keine Seitenventrikelvergrößerung aufzeigen, weitere 3 Studien ließen nur ansatzweise den Grad einer statistischen Signifikanz erkennen. In diesem Zusammenhang ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in einigen Studien auch chronisch schizophrene Patienten untersucht wurden, die in unserer Studie ausgeschlossen wurden. Neben der Größe der Seitenventrikel wurden häufig auch Veränderungen in anderen Hirnregionen untersucht, so z. B. der dritte Ventrikel

und das Rindengebiet. Einige Studien berichten über einen vergrößerten dritten Ventrikel oder über vergrößerte Rindengebiete ohne eine signifikante Veränderung in den Seitenventrikeln (Smith et al., 1988; Iacono et al., 1988). In einer weiteren Studie behaupteten Smith et al. (1988), dass es von der Kontrollgruppe abhängt, ob bei Schizophrenen eine Vergrößerung der Seitenventrikel festgestellt wird. Die Studie von Malla et al. (2002) verglich Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie und Patienten mit einer chronischen Schizophrenie mittels der Computerized Tomography Rating Scale for Schizophrenia (CTRSS). Die Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie zeigten eine geringere Vergrößerung der Hirnrinde und Ventrikel, das Hinterhorn war rechts größer als links. Die linke Sylvische Fissur war größer als die rechte Sylvische Fissur. Im Vergleich der Gruppen zeigte sich bei den chronisch Erkrankten eine signifikante Progression der Vergrößerung im Bereich der Sylvischen Fissur beidseits. Madson et al. (1999) berichteten über ein Fortschreiten der Atrophie im Bereich des Frontal- und Temporallappens in einer 5-jährigen Studie bei Patienten mit Erstmanifestation der Schizophrenie. Des Weiteren fiel eine aufgehobene Asymmetrie der Sylvischen Fissur zu Gunsten einer größeren linken Sylvischen Fissur auch in dieser Studie auf.

Die Beobachtung, dass bei schizophrenen Patienten eine Ventrikelvergrößerung vorkommt und das Hirngewebe vermindert ist, sagt nichts darüber aus, wann diese Veränderungen entstanden sind. Der Vergleich zwischen bildgebenden Untersuchungen und klinischen Daten zeigt jedoch, dass die Ventrikelerweiterung nicht mit der Krankheitsdauer korreliert (Raz et al., 1990). Die Untersuchungen an Patienten bei Erstmanifestation einer Schizophrenie ergaben, dass die Ventrikelvergrößerung und das verminderte Volumen des Hippocampus schon vor oder zu Beginn der Erkrankung bestanden (Liebermann et al., 1993). Diese Veränderungen gehen dem Krankheitsbeginn eventuell schon um Jahre voraus. Einige Studien Mitte der 1980er Jahre fassten die Schizophrenie als Hirnentwicklungsstörung auf (Lewis und Murray, 1987; Marenco und Weinberger, 2000). Nach dieser Hypothese resultiert die Schizophrenie aus einer neuronalen Entwicklungsstörung, deren Ursachen früh im Leben gesetzt werden, ausgelöst durch eine Hirnschädigung in der pränatalen oder perinatalen Periode. Diese Störungen in der Hirnentwicklung legen die Grundlage für das Risiko, im weiteren Verlauf des Lebens an einer klinisch manifesten schizophrenen Psychose zu erkranken (Weinberger und McClure, 2002).

Zahlreiche Studien befassten sich mit der Frage, ob Geburtskomplikationen der Grund sind, vermehrt an einer Schizophrenie zu erkranken. Owen et al. (1988)

vermuteten aufgrund ihrer Studie, dass Geburtskomplikationen mit weiteren Faktoren (positive Familienanamnese, Alkoholabusus) zusammen eine Hirnschädigung hervorrufen können, die für einige Erscheinungsformen der Schizophrenie ursächliche Bedeutung haben. Die Ergebnisse ihrer Arbeiten interpretieren sie jedoch sehr vorsichtig. Alvir et al. (1999) untersuchten den Zusammenhang zwischen Geburtskomplikationen und dem Behandlungsergebnis während der Erstmanifestation einer Schizophrenie. In der Anamnese wurden bei 12 von 59 untersuchten Patienten (20 %) Geburtskomplikationen beschrieben. Die Gruppe mit Geburtskomplikationen zeigte ein schlechteres Ergebnis bei der Behandlung der Schizophrenie im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen unter der Geburt. Des Weiteren hatte die Gruppe mit Geburtskomplikationen ein signifikant größeres Ventrikelvolumen im Vergleich zu den Patienten ohne Geburtskomplikationen. Diese Erkenntnisse basierten jedoch auf einer kleinen Auswahl von nur 59 Patienten, so dass Alvir et al. (1999) selbst die Notwendigkeit einer Wiederholungsstudie betonten. Smith et al. (1998) kamen in ihrer Studie zum Zusammenhang von Geburtskomplikationen, Ansprechen auf Behandlung und hirmorphologischen Veränderungen bei früh erkrankten Patienten und im Erwachsenenalter erkrankten männlichen Patienten zu ähnlichen Ergebnissen.

Mit der Entwicklung der Magnetresonanztomografie (MRT) und deren Einzug in die Schizophrenieforschung boten sich neue Möglichkeiten, spezifische Hirnregionen in vivo zu bewerten. Mit der MRT war man in der Lage, eine anatomisch genauere Wiedergabe von Hirnsubstanz zu erreichen und damit diffizilere morphologische Veränderungen zu erkennen, zu analysieren und dann einer bestimmten Symptomatik zuzuordnen. Shenton et al. (2001) verglichen hierzu im Rahmen einer Metaanalyse 193 MRT-Studien, die in der Zeit von 1988 bis 2000 die Gehirnmorphologie von Schizophrenen thematisierten (Shenton et al., 2001) und folgende Ergebnisse zeigten:

- vergrößerte Seitenventrikel (80 % der Studien),
- Verminderung des Gesamthirnvolumens,
- Volumenreduktion von Frontal- und Parietallappen (59 % der Studien),
- Beteiligung von subkortikalen Strukturen, wie Basalganglien, Thalamus, Corpus callosum und Cerebellum,
- spezifische Volumenminderung grauer Substanz im
 - Gyrus temporalis superior (100 % der Studien)
 - Gyrus temporalis medialis, inklusive Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis (74 % der Studien).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit Hilfe moderner bildgebender Untersuchungen strukturelle Veränderungen vor allem im Bereich der Seitenventrikel aber auch im Bereich der Hirnrinde bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden wurden.

1.2.2 Akute vorübergehende psychotische Störungen

Über CCT-Veränderungen bei der AVP gibt es im Vergleich zur Schizophrenie kaum Studienergebnisse. Bei der AVP bzw. diesem Krankheitsbegriff nahestehenden Konzeptionen gibt es Hinweise auf strukturelle oder funktionelle Hirnveränderungen, wobei die Meinungen jedoch stark differieren.

Es wurden Studien von Franzek et al. (1996), Höffler et al. (1997) und Falkei et al. (1995) vorgestellt, wobei deren Ergebnisse sehr unterschiedlich ausfielen. Des Weiteren ist anzumerken, dass alle 3 Studien die Einteilung nach Leonhard (1957) verwendeten und damit den für die F23 nach ICD-10 nicht mehr benutzten Begriff der zykliden Psychose gebrauchten. Höffler et al. (1997) führten entsprechende Untersuchungen an Patienten mit einer Erstmanifestation einer zykliden Psychose und im Krankheitsverlauf nach Leonhards Einteilung durch. Signifikante Ventrikel-erweiterungen (jeweils im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen) zeigten sich zwar bei 19 an Schizophrenie erkrankten Patienten, nicht aber bei den 15 Patienten mit einer zykliden Psychose und auch nicht bei den 22 Patienten mit einem längeren Verlauf einer zykliden Psychose. Die festgestellten Hirnveränderungen wurden als normaler Alterseffekt interpretiert.

Die Ergebnisse bei Erstmanifestation einer Schizophrenie stimmen mit bisherigen Untersuchungen in Bezug auf signifikante Ventrikel-erweiterungen im Vergleich zu Kontrollgruppen überein. Der direkte Vergleich der beiden Patientengruppen belegte signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Schizophrenie, z. B. für die Ventricle Brain Ratio (VBR) und den dritten Ventrikel. Die bei zykliden Psychosen gegenüber Schizophrenien nicht feststellbaren Hirnsubstanzdefizite lassen sich als morphologisches Korrelat der besseren Prognose deuten. Höffler et al. (1997) führten in den folgenden Jahren noch mehrere Untersuchungen durch, die auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den zykliden Psychosen und den Kontrollgruppen zeigten.

Zu einem anderen Ergebnis ist die Studie von Falkai et al. (1995) mit 27 an einer zykliden Psychose erkrankten Patienten gekommen. Sie fanden mehr Atrophiezeichen bei den Patienten mit einer zykliden Psychose im Vergleich zu alters- und

geschlechtsgematchten chronisch schizophrenen Patienten. Eine plausible Erklärung für dieses Studienergebnis gibt es nicht. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten in die Auswertung miteinbezogen, bei denen ein akutes Ereignis zur Krankenhausaufnahme führte.

Eine wegen des ungewöhnlichen Designs schwer vergleichbare Studie publizierten Franzek et al. (1996). Hier wurden zunächst über die CCT-Befunde aus 5 Jahren solche CCT-Aufnahmen identifiziert, die entwicklungsbedingte Strukturauffälligkeiten zeigten, insbesondere Ventrikelasymmetrie und Ventrikelerweiterung. Dann wurden die Patienten einbestellt und nachträglich blind „polydiagnostisch“ diagnostiziert (ICD-10, DSM-III-R, Leonhard), ebenso eine Kontrollgruppe mit normalen CCT-Aufnahmen. Im Ergebnis zeigte sich, dass Patienten mit auffälligen CCT-Befunden signifikant gehäuft eine zyklische Psychose hatten.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das geringe Studienmaterial keine eindeutige Aussage zu hirmorphologischen Veränderungen bei der AVP zulässt. Es besteht weiterhin ein Forschungsbedarf zur Klärung der Ursachen zu den AVP.

1.3 Veränderungen in der Hirnasymmetrie und Signifikanz der Händigkeit

Die Lateralisierungsstörung kann im Rahmen einer neuronalen Entwicklungsstörung verstanden werden, wie sie derzeit als Ursache für die späteren hirmorphologischen und funktionellen Auffälligkeiten bei der Schizophrenie generell angenommen wird. Zu dieser Entwicklungsstörung des Gehirns kommt es wahrscheinlich im 2. Trimenon der Schwangerschaft und damit in die Zeitperiode, in der sich die Lateralisierung des Gehirns ausbildet. Die Ergebnisse zur Frage der Hemisphärenlateralisierung bei der Schizophrenie sind keineswegs einheitlich.

Für eine linkshemisphärische Störung sprechen hirmorphologische Befunde, Elektroenzephalogramm (EEG)-Studien und Studien, in denen Händigkeit und Sprache untersucht wurden. Mehrere Studien untersuchten die Händigkeit bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (Tayler et al., 1980; Shan-Ming et al., 1985; Tayler & Amir, 1995). Der Gyrus temporalis superior, genauer das Planum temporale ist nicht nur am stärksten morphologisch lateralisiert, sondern stellt auch mit der linksseitigen Lokalisation von Generation und dem Verständnis von Sprache die am besten bekannte funktionelle Asymmetrie dar. Dazu werden Beziehungen zwischen temporaler Asymmetrie und Händigkeit angenommen (Barta et al., 1997). Eine Metaanalyse dieser Studien zeigte, dass das Vorherrschen

von Nichtrechtshändigkeit bei der Schizophrenie signifikant höher war als bei Gesunden (Metaanalyse Sommer et al., 2001). Des Weiteren untersuchten Sommer et al. (2001) 39 zurückliegende Studien zur anatomischen Asymmetrie. Einige der Studien wiesen eine verminderte Asymmetrie des Planum temporale und der Sylvischen Fissur bei schizophrenen Patienten nach, während beim Hinterhorn des Seitenventrikels keine verminderte Asymmetrie festgestellt wurde (Metaanalyse Sommer, 2001).

Mit vorliegender Arbeit soll daher auch nach diagnosespezifischen Unterschieden bei zerebralen Asymmetrien gesucht werden.

1.4 Mögliche Einflussvariablen auf die Diagnose und Hirnmorphologie

Auf die Prognose bei Schizophrenie haben einige Parameter einen negativen Einfluss. Dazu zählen ein schleichender Beginn mit langjähriger Dauer, eine positive Familienanamnese und eine Komorbidität mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch. Einer nordamerikanischen Metaanalyse (Cuffel, 1992) zufolge hat mindestens jeder dritte Patient mit Schizophrenie ein Problem mit einem hohen Alkoholkonsum. Auch in Deutschland fanden Hambrecht und Häfner (1996) im Rahmen der Mannheimer ABC-Schizophreniestudie bei schizophrenen Patienten eine deutlich erhöhte Alkoholismusprävalenz. Das Zusammentreffen beider Erkrankungen ist mit einer deutlich schlechteren Prognose behaftet. Durch den gleichzeitigen Substanzmissbrauch kommt es im Gehirn zu atrophischen Veränderungen. Dieses Problem wollten wir in diese Arbeit mit einbeziehen, um herauszufinden, wie stark der Alkoholmissbrauch zusätzlich zur Diagnose die Hirnatrophie beeinflusst.

Mindestens 1 % der Bevölkerung weltweit erkrankt im Verlauf des Lebens an einer Schizophrenie, die damit eine der häufigsten Psychoseformen ist. In den vergleichenden 10 Länderstudien der WHO konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz- und Inzidenzraten in verschiedenen Kulturräumen weltweit nahezu identisch sind (Jablensky, 1995). Die Erkrankungshäufigkeit zwischen Männern und Frauen ist ungefähr gleich. Männer erkranken jedoch signifikant früher als Frauen. Die Häufigkeitsverteilung des Krankheitsbeginnes zeigt ihren Höhepunkt für Männer bei 24 Jahren und für Frauen bei 27 Jahren (Clark und Lewis, 1998). Das größte Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt bei Männern statistisch zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr, bei Frauen zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr.

Auch die Mortalität von schizophren Erkrankten ist deutlich erhöht. Im Laufe ihres Lebens begehen 30 % aller Schizophrenen einen Suizidversuch (Radomsky et al., 1999), ungefähr 10 % der Erkrankten sterben durch Suizid (Caldwell et al., 1990).

Hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz der AVP gibt es bisher wenige epidemiologische Daten. Aus der epidemiologischen Lundby-Studie durch Lindvall et al. (1986) ergab sich für Frauen eine Inzidenz von 0,016 % (pro 100 observation years), und das kumulative Erkrankungsrisiko an einer zykliden Psychose wird mit 0,7 % angegeben. In einer Untersuchung an einer klinischen Population errechnete Lindvall eine jährliche Rate an Erstaufnahmen für zyklide Psychosen von 5,0 pro 100.000 bei Frauen und 3,6 bei Männern zwischen 15 und 50 Jahren (Lindvall et al., 1993). Singh et al. (2004) berichteten von einer Inzidenz, die bei 3,9/100.000 Einwohnern liegt. Anderslautende Angaben machten dagegen van Os et al. (2001), die auf eine wesentlich höhere Inzidenz kurzer psychotischer Episoden hinweisen, ohne dass hier jedoch die diagnostischen Kriterien der ICD-10 zur Anwendung kamen. Jäger et al. (2003) geben den relativen Anteil bei stationär aufgenommenen Patienten in Europa mit einer AVP an der Gesamtgruppe „Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen“ zwischen 5,9 % und 20,1 % an. Die AVP betreffen vorwiegend das weibliche Geschlecht (Pillmann et al., 2007). Dieser Befund, der von vielen Autoren (Perris, 1974; Maj, 1990; Susser et al., 1995) - wenn auch mit quantitativ stark streuenden Angaben - bestätigt wurde, ist offenbar stabil.

Durch die vorliegende Studie wurde untersucht, ob das Ersterkrankungsalter der Patienten unabhängig vom Alter bei CCT-Aufnahme einen Einfluss auf die Größe der Hirnatrophie hat. Gleichzeitig wurde analysiert, ob es einen Zusammenhang zwischen dem gehäuften familiären Vorkommen dieser Erkrankungen und der Hirnmorphologie gibt. In der Blutsverwandtschaft von Schizophrenen kommen Schizophrenien häufiger vor als in der Durchschnittsbevölkerung, das Erkrankungsrisiko nimmt mit dem Grad der Blutsverwandtschaft deutlich zu. Bei den entfernten Verwandten ist das Erkrankungsrisiko nur gering erhöht, um dann über die Eltern, Kinder, Geschwister, zweieiigen und eineiigen Zwillinge und schließlich den Kindern zweier schizophrener Eltern anzusteigen. Cannon et al. (1993) zeigten in der Kopenhagener Hochrisiko-Studie schizophrenietypische kortikale Veränderungen bei den Hochrisikopatienten (Verwandte schizophrener Patienten), die in die Untersuchungen mit einbezogen wurden.

2 Fragestellung der Arbeit

Unter Berücksichtigung des in der Einleitung dargestellten aktuellen Forschungsstandes lassen sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen formulieren:

1. Ist die gewählte Methode (visuelle Auswertung zerebraler Computertomografien anhand von Vergleichsfotografien mit der „Computerized Tomography Rating Scale for Schizophrenia“) ausreichend reliabel?
2. Bestehen zwischen den untersuchten Patientengruppen AVP und PS hirmorphologische Unterschiede, die computertomografisch fassbar sind bzw. gibt es einen Zusammenhang zwischen Symptomatik und Hirnanatomie?
3. Kann man mit Hilfe der CCT anatomisch-makroskopische Korrelate zum ungünstigen Langzeitverlauf der Patienten mit einer PS im Vergleich zu Patienten mit einer AVP finden?
4. Finden sich bei den untersuchten Störungsbildern Anzeichen für nichtphysiologische Asymmetrien?
5. Gibt es Zusammenhänge zwischen verschiedenen klinisch-diagnostischen Variablen (Substanzabusus, Ersterkrankungsalter, Auftreten dieser Störungen in der Verwandtschaft, frühkindliche Entwicklungsstörungen) und dem Atrophiegrad bei den beiden untersuchten Patientengruppen?

3 Patienten, Material und Methodik

3.1 Ausgangspopulation

Die Patienten wurden im Rahmen der Halle-Studie zu akuten und vorübergehenden Psychosen (HASBAP) rekrutiert. Die vorliegende Untersuchung ist Teil einer umfangreichen Querschnitt- und Verlaufsuntersuchung zu den AVP. Im Rahmen der Untersuchung wurden alle Patienten identifiziert, die aufgrund einer AVP vom 1.1.1993 bis 31.12.1997 in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stationär behandelt wurden. Die Diagnosen wurden streng nach den Forschungskriterien der Internationalen Klassifikation Psychischer Störungen (ICD-10 Kapitel V(F)) gestellt (Dilling et al., 1994).

Im Studienzeitraum wurden insgesamt 1.036 Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung behandelt. Davon erfüllten 494 Patienten die Kriterien einer psychotischen Erkrankung, d. h. einer Schizophrenie, einer schizoaffektiven Psychose oder

einer wahnhaften Störung (F20, F22, F23, F25, F28 nach ICD-10). Aus dieser Gruppe wurden letztendlich 42 Patienten (8,5 %) mit einer AVP (nach ICD-10) identifiziert, die die Indexgruppe in dieser Arbeit bildete. Bei 56,1 % der Patienten im Studienzeitraum lag eine Schizophrenie vor und 35,4 % hatten eine schizoaffektive Erkrankung.

Aus der Untergruppe von Patienten mit einer Schizophrenie wurde eine Vergleichsgruppe gebildet, die nach Alter und Geschlecht mit der Indexgruppe (AVP) parallelisiert wurde. Um die Vergleichbarkeit mit der Indexgruppe zu gewährleisten, wurden nur diejenigen schizophrenen Patienten aufgenommen, die mit einer akuten Episode einer „positiven“ Schizophrenie zur Aufnahme kamen. Patienten mit einem primär chronischen Verlauf und einer residualen Schizophrenie (F20.5 nach ICD-10) wurden aus der Vergleichsgruppe ausgeschlossen.

Die Auswahl der in dieser Arbeit zu untersuchenden Patienten aus den beiden Patientengruppen erfolgte unabhängig vom Vorhandensein einer CCT-Aufnahme. Obwohl eine CCT-Aufnahme zur Routinediagnostik gehört, lag nicht bei allen Patienten eine CCT-Aufnahme vor. Diejenigen Patienten, die sich zum wiederholten Mal in stationärer Behandlung befanden und bei denen eine hirnorganische Ursache schon durch andere Kliniken mittels CCT ausgeschlossen worden war, erhielten keine erneute CCT-Aufnahme. Bei Vorliegen einer Kontraindikation für eine CCT (z. B. Niereninsuffizienz, Schwangerschaft) wurde eine MRT durchgeführt.

Zur visuellen Auswertung lagen für die Index- und Vergleichsgruppe in dieser Arbeit jeweils 31 CCT-Aufnahmen vor (AVP: n = 31; PS: n = 31).

Auf eine Vergleichsgruppe, die aus gesunden Probanden bestand, wurde verzichtet. Der Grund dafür war die hohe Strahlenbelastung einer CCT-Aufnahme, die bei einem gesunden Menschen ethisch nicht gerechtfertigt ist. Außerdem liegt der Schwerpunkt der Arbeit im Vergleich von hirnmorphologischen Unterschieden zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen (AVP vs. PS).

3.2 Datenerfassung

Bei einer stationären Neuaufnahme von Patienten mit einer psychotischen Störung wurde zum Ausschluss von organischen Ursachen für die Erkrankung ein Routine-CT des Kopfes durchgeführt. Die zerebrale Bildgebung erfolgte in der Klinik für diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die CCT-Aufnahmen sind im Zentralarchiv der Universität aufbewahrt und wurden in der

vorliegenden Untersuchung ausgewertet. Die klinischen und anamnestischen Daten der Patienten wurden aus der Auswertung und Sichtung der stationären Patientenakten gewonnen, die im Rahmen der HASBAP durchgeführt wurde.

3.3 Kraniale Computertomografie

Bei der CT handelt es sich um ein schnittbildgebendes Verfahren. Die rechnerbasierte Auswertung von einer Vielzahl aus verschiedenen Richtungen aufgenommener Röntgenaufnahmen eines Objektes erzeugen ein dreidimensionales Bild, die CT-Aufnahme. Bei der 1967 von dem englischen Physiker Hounsfield entwickelten und Anfang der 1970er Jahre in die Praxis eingeführten CT handelt es sich um ein Röntgenschnittverfahren, das zum Bildaufbau einen Computer verwendet. Wie in der konventionellen Radiologie passiert Strahlung einer Röntgenröhre den menschlichen Körper und wird von den einzelnen Organen unterschiedlich abgeschwächt. Das resultierende Bild des Körpers wird dreidimensional rekonstruiert auf eine Oberfläche projiziert. Dazu werden die Körperquerschnitte mit einem Fächer von Röntgenstrahlen abgetastet. Für jeden Querschnitt rotiert die Röntgenröhre um die Körperlängsachse. Ein gegenüberliegender Kranz von elektronischen Strahlendetektoren misst die Intensitätsminderung der Röntgenstrahlung hinter dem Patienten. Von einem Computer werden Millionen von Messungen verschiedener Absorptionen in kleinen Volumenelementen des Körpers errechnet und dann zu einem Schnittbild zusammengefügt. Nach jedem Schnittbild wird der Tisch mit dem zu untersuchenden Patienten um einige Millimeter in Längsrichtung verschoben und nach demselben Prinzip eine neue Aufnahme angefertigt. Die so erhaltenen Querschnittsbilder entsprechen Scheiben von z. B. zwei, acht oder zehn Millimetern Dicke. Diese Technik gestattet eine überlagerungsfreie Abbildung aller Körperorgane. Der Schwächungskoeffizient wird in Grauwerten dargestellt und auf der Hounsfield-Skala angegeben. Luft hat auf dieser Skala einen Absorptionswert von -1.000, die Werte für Knochen liegen zwischen 400 bis weit über 1.000 Hounsfield Einheiten (HE). In der Praxis wird jedem akquirierten HE ein Grauwert in der bildlichen Darstellung des CT-Scans zugeordnet. Da das menschliche Auge nur 15 bis 20 Graustufen unterscheiden kann, wird die Fenstertechnik angewendet, wobei unterschiedliche Gewebe mit eingeschränkten Graustufen betrachtet werden. Bei der Beurteilung des Hirngewebes wird ein Weichteilfenster mit einer Fensterlage von 35 bis 40 HE und einer Fensterbreite von 100 bis 150 HE verwendet. Die Schichten sind dabei parallel zur

Orbitomeatallinie, die als Einstellungsebene für CCT-Aufnahmen dient, angeordnet (Kauffmann et al., 1996).

3.4 Andere alternative apparative Verfahren

Vor der Einführung der CT/MRT-Diagnostik konnten mittels der Pneumenzephalografie (PEG) erste Nachweise im Atrophiegrad in verschiedenen Hirnregionen aufgezeigt werden. Neben der CT haben in den letzten Jahren neuere bildgebende Verfahren, so die Kernspintomografie, die Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) und die Untersuchung des Glukosestoffwechsels mit der Positronenemissionstomografie (PET) auch in der psychiatrischen Forschung und Diagnostik ihren festen Platz gefunden. In vielen Bereichen ist die MRT, die eine Charakterisierung unterschiedlicher Gewebearten erlaubt, der CT überlegen. Bei beiden Verfahren ist eine strenge Indikationsstellung notwendig und ihre Leistungsfähigkeit ist von der Kenntnis der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen abhängig.

3.5 Auswertung der CCT-Aufnahmen

Die CCT-Aufnahmen wurden bei den Patienten im Rahmen der klinischen Gesamtuntersuchung und Abklärung der Diagnose angefertigt, wobei die AVP und die schizophrenen Psychosen eine klinische Indikation für eine CCT-Aufnahme darstellen. Die Patienten befanden sich alle in stationärer Behandlung. Die CCT-Aufnahmen waren alle vor unserer Auswertung durch einen Radiologen auf pathologische Befunde hin untersucht worden.

Die Studie und die dazugehörigen CCT-Aufnahmen erstreckten sich über einen längeren Zeitraum. Die CCT-Aufnahmen vor 1994 wurden mit einem Siemens Somatom Scanner, danach mit dem Siemens Somatom Plus Scanner angefertigt. Die Schnittdicke der einzelnen Aufnahmen betrug an der Schädelbasis 5 mm und im Bereich des Großhirns 8 mm. Bei einigen CCT-Untersuchungen wurde ein Kontrastmittel verabreicht. Zur Auswertung wurden nur die Nativaufnahmen der CCT-Aufnahmen verwendet. Die Beurteilung der CCT-Aufnahmen der aus der Studie ausgewählten Patienten erfolgte durch den Autor der Arbeit.

Bei der Auswertung der CCT-Aufnahmen mit der CTRSS waren dem verblindeten Untersucher weder Diagnose, Alter noch Geschlecht der Patienten bekannt. Die Verblindung erfolgte durch eine Verschlüsselung der Patientendaten mittels

Nummernkodierung, sowie durch Abdecken der Patientendaten auf der jeweiligen CCT-Aufnahme.

Die meisten CCT-Studien verwendeten zur Beurteilung des Atrophiegrades die Berechnung des Ventrikel-Hirn-Quotienten (VBR-Ventricle brain ratio). Die CCT-Aufnahmen in dieser Arbeit wurden anhand der Computerized Tomography Rating Scale for Schizophrenia (CTRSS) ausgewertet. Es handelt sich dabei um eine standardisierte Methode zur visuellen Auswertung von computertomografischen Aufnahmen des Gehirns, mit dem Ziel das Ausmaß der inneren und äußeren Hirnatrophie zu quantifizieren. Diese Methode wurde von Smith et al. (1997) veröffentlicht. Darin werden die vorgegebenen Hirnstrukturen durch eine Nummernskala mit den Bezugswerten 1, 3, 5 und 7 bewertet. Die Bewertungswerte 2, 4 und 6 können als Zwischenstufen in der Ratingskala eingetragen werden. Unter Verwendung von Vergleichsfotografien wurden die einzelnen Skalenwerte für jeden Patienten mit seiner zugehörigen CCT-Aufnahme bestimmt. Diese standardisierte Methode der visuellen Bewertung basiert auf Studien zur Beurteilung der Demenz (Le May et al., 1986; Davis et al., 1992) und Schizophrenie (Kaiya et al., 1989). Sie liefert eine umfassende Beschreibung der Hirnmorphologie. Der Gebrauch von unstandardisierten Scanverfahren sowie die Benutzung verschiedener CT-Scanner haben nur einen minimalen Einfluss auf die Schätzung (Smith et al., 1997). Im Vergleich zu anderen Verfahren ist die CT-Schätzskala sehr robust. Im Gegensatz zu früheren Auswertungsmethoden erlaubt die CTRSS eine schnelle und zuverlässige Beurteilung von routinemäßigen CCT-Aufnahmen, unabhängig vom Untersucher (Smith et al., 1997).

Beurteilt wurden mit der CTRSS:

- die Weite der Sylvischen Fissur,
- die Furchen der Temporal-, Frontal- und Parietallappen,
- der dritte Ventrikel,
- die Vorder- und Hinterhörner des Seitenventrikels sowie der Seitenventrikel.

Es erfolgte gleichzeitig ein links/rechts-Seitenvergleich der jeweiligen Hirnstrukturen. In der Gesamtbewertung einer einzelnen Hirnstruktur wurde ein Mittelwert aus den beiden Einzelwerten für die linke und rechte Gehirnhälfte gebildet. Für die Kopflage wurden die Zahlen 1 = gerade und 2 = geneigt vergeben. Patienten mit einer Kopfschiefelage im CCT wurden in der links/rechts-Seitenvergleichsauswertung der paarigen Hirnregionen nicht berücksichtigt. Die CTRSS einschließlich der Vergleichs-

fotografien wurden vom Autor des Auswertungsverfahrens, Prof. WG Honer, University of British Columbia, Kanada, freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die Abbildung 1 zeigt die Beispielfotografien zur Beurteilung des Seitenventrikels und des Parietallappens.

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 15.0 für WINDOWS. Die Dateneingabe erfolgte zur Kontrolle von Eingabefehlern doppelt durch zwei Personen unabhängig voneinander.

Zur Bestimmung der Interraterreliabilität des in der Arbeit verwendeten Beurteilungsverfahrens CTRSS wurde die Übereinstimmung von 3 Beurteilern ermittelt. Die ersten 14 mit der CTRSS beurteilten CCT-Aufnahmen wurden durch 3 unabhängige Rater bewertet (eine Fachärztin für Neurologie mit langjähriger Erfahrung in der Beurteilung von CCT-Aufnahmen, eine weitere Doktorandin und der Autor selbst). Die Interraterreliabilität wurde mit Hilfe des Intraklassenkorrelationskoeffizienten berechnet. Die deskriptive Statistik der Daten wurde durch Berechnung von Mittelwert, Median und Standardabweichung ermittelt.

Die Überprüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte bei den erhobenen Variablen grafisch und durch die Berechnung des Kolmogorov-Smirnoff-Anpassungstests. Wenn eine Normalverteilung bei intervallskalierten Daten vorlag, wurden die Daten mit Hilfe des *t*-Tests für unverbundene Stichproben auf Homogenität der Varianzen überprüft. Lag keine Normalverteilung vor, konnten den Werten Ränge zugeordnet und die Methoden für ordinalskalierte Daten verwendet werden. Der Vergleich einzelner Hirnregionen wurde durch die Ordinalskalierung der entsprechenden Variablen mit nicht parametrischen Tests durchgeführt. Bei verbundenen Stichproben kam der Wilcoxon-Rangtest zur Anwendung. Der Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable wurde über das Verfahren der Varianzanalyse überprüft. Die Berechnung von korrelativen Zusammenhängen zwischen stetigen Variablen erfolgte bei normalverteilten Variablen über den Korrelationskoeffizienten nach Pearson, der Werte zwischen - 1 und + 1 annehmen kann. Des Weiteren wurde mittels der partiellen Korrelation der lineare Zusammenhang zweier metrischer Variablen gemessen, wobei der Einfluss einer bzw. mehrerer anderer Variablen kontrolliert wurde. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (*p*) von < 0,05 wird im Folgenden von einem signifikanten Zusammenhang gesprochen.

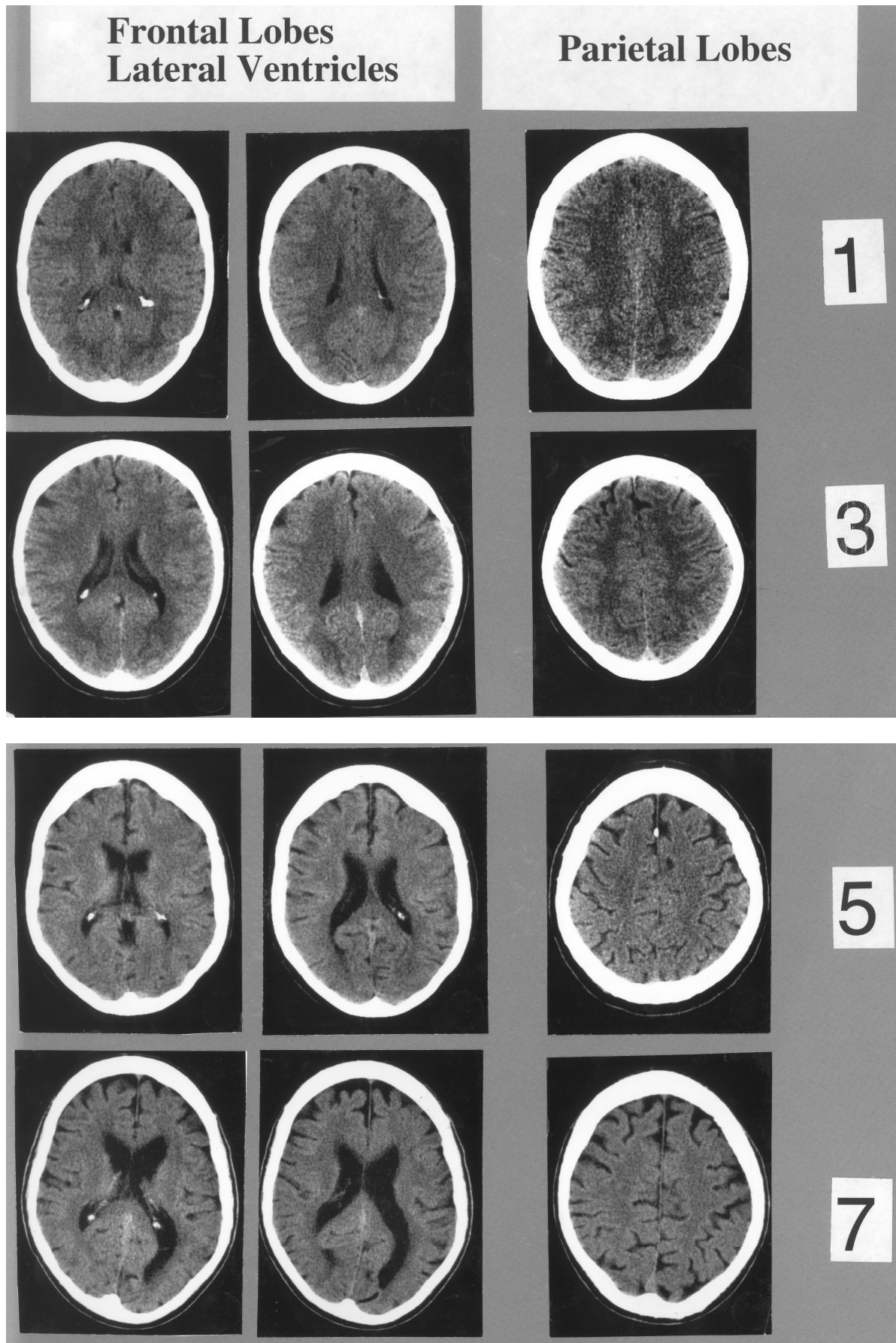


Abb.1: Vergleichsfotografien für den Seitenventrikel und Parietallappen aus der CTRSS

4 Ergebnisse

Der Ergebnisteil gliedert sich in folgende Abschnitte:

- Berechnung der Interraterreliabilität für das verwendete Verfahren (4.1)
- Charakteristika der untersuchten Patientengruppen (4.2)
- Atrophiegrad und Darstellung in den beiden untersuchten Gruppen (4.3)
- Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den CTRSS-Summenwert (4.4)
- Berechnung der Seitendifferenzen bei paarigen Hirnregionen im links/rechts-Vergleich (4.5)
- Zusammenhang des Atrophiegrades mit klinischen Variablen (4.6)

4.1 Interraterreliabilität des angewandten Verfahrens

Vor Beginn der Untersuchung wurde zur Bestimmung der Interraterreliabilität des angewandten Verfahrens CTRSS die Übereinstimmung von drei Beurteilern ermittelt. Durch mehrfache Vergleiche der Ratings und Diskussion der Unterschiede wurde in der Trainingsphase eine größtmögliche Übereinstimmung zwischen den Beurteilern hergestellt. Die Auswertung der CCT-Aufnahmen erfolgte durch die Beurteiler unabhängig voneinander und ohne Kenntnis klinischer Daten der ausgewerteten Computertomografien.

Für die Bestimmung der Interraterreliabilität wurden 14 CCT-Aufnahmen von 3 Beurteilern unabhängig voneinander und ohne Kenntnisse klinischer Daten visuell ausgewertet. Zu den Beurteilern gehörten der Autor der Arbeit, eine Doktorandin sowie eine in der Auswertung von CCT-Aufnahmen erfahrene Fachärztin der Neurologie. Die ermittelten Interraterreliabilitätswerte (Intraklassenkorrelationskoeffizient) für die untersuchten Hirnregionen sind in Tabelle 5 dargestellt. In 7 von 8 beurteilten Hirnregionen wurde ein Interraterreliabilitätswert über 0,8 erreicht. Der p-Wert war für alle Parameter $< 0,001$. Die erreichte Übereinstimmung kann als gut bis sehr gut bewertet werden. Das angewendete Verfahren ist ausreichend reliabel, um als Grundlage für die folgenden Auswertungen zu dienen.

Tabelle 5: Interraterreliabilität der zu vergleichenden Hirnregionen
(Intraklassenkorrelationskoeffizient, 14 CCT, 3 Beurteiler)

Region	Interraterreliabilität	p-Wert
Frontalhörner	0,870	< 0,001
Frontallappen	0,819	< 0,001
Hinterhörner	0,948	< 0,001
Seitenventrikel	0,899	< 0,001
Parietallappen	0,790	< 0,001
Sylvische Fissur	0,950	< 0,001
Dritter Ventrikel	0,954	< 0,001
Temporalhörner	0,852	< 0,001

4.2 Charakteristika der untersuchten Patientengruppen

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik errechnete sich insgesamt ein mittleres Alter für die beiden untersuchten Patientengruppen von 40,7 Jahren (Standardabweichung \pm 11,7; Median 39,0). Die Spannweite reichte von 16 bis 70 Jahren. Das mittlere Alter bei der Erstmanifestation in der AVP-Gruppe betrug für männliche Patienten 29,1 Jahre \pm 8,0 (Median 27 Jahre) und für weibliche Patienten 37,1 Jahre \pm 11,8 (Median 34,5 Jahre). In der PS-Gruppe betrug das mittlere Alter bei der Erstmanifestation für männliche Patienten 23,5 Jahre \pm 5,1 (Median 25 Jahre) und für weibliche Patienten 38,1 Jahre \pm 12,3 (Median 38 Jahre). Im durchgeführten *t*-Test für unverbundene Stichproben betrug der p-Wert 0,99 und ergab somit keinen signifikanten Altersunterschied in den beiden untersuchten Stichproben. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass beide diagnostischen Gruppen hinsichtlich des Alters parallelisiert („matched groups“) waren.

Von den 62 Personen in den beiden untersuchten Gruppen waren 49 weiblichen (79 %) und 13 männlichen (21 %) Geschlechts. Der hohe Frauenanteil in der AVP-Gruppe entspricht den epidemiologischen Besonderheiten der AVP (Marneros und Pillmann, 2004). Die Probanden mit PS waren in Bezug auf das Geschlecht mit den Probanden der AVP parallelisiert. Entsprechend ergab sich mit dem durchgeführten Chi-Quadrat-Test (p-Wert 0,76) kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den beiden untersuchten Gruppen. In den Abbildungen 2 und 3

erfolgt die grafische Darstellung der Alters- und Geschlechterverteilung mittels Boxplot und Kreisdiagrammen.

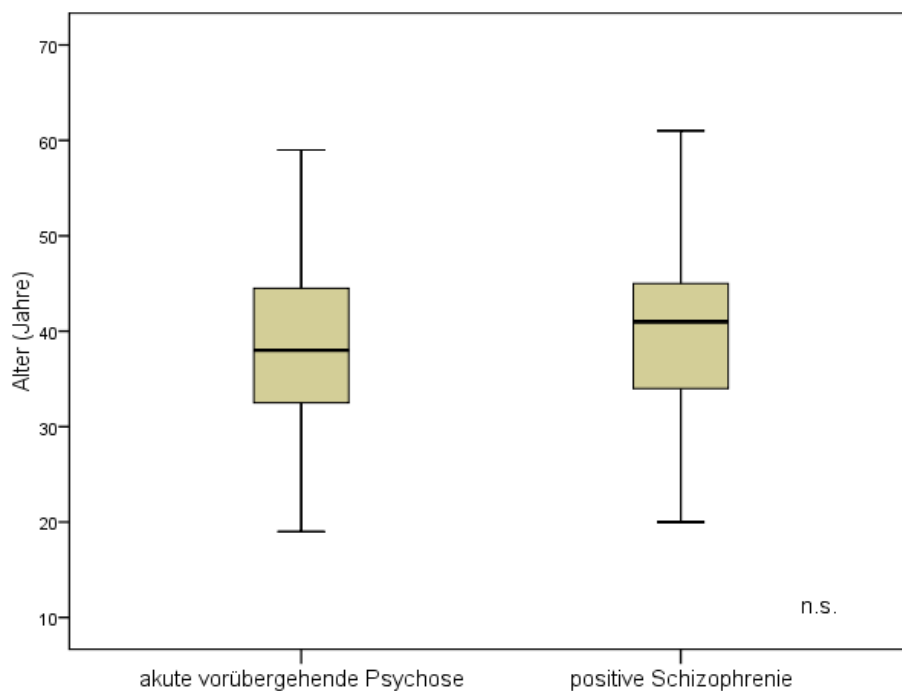


Abb. 2: Boxplotdarstellung der Altersverteilung in den beiden untersuchten Gruppen (n.s. nicht signifikant)

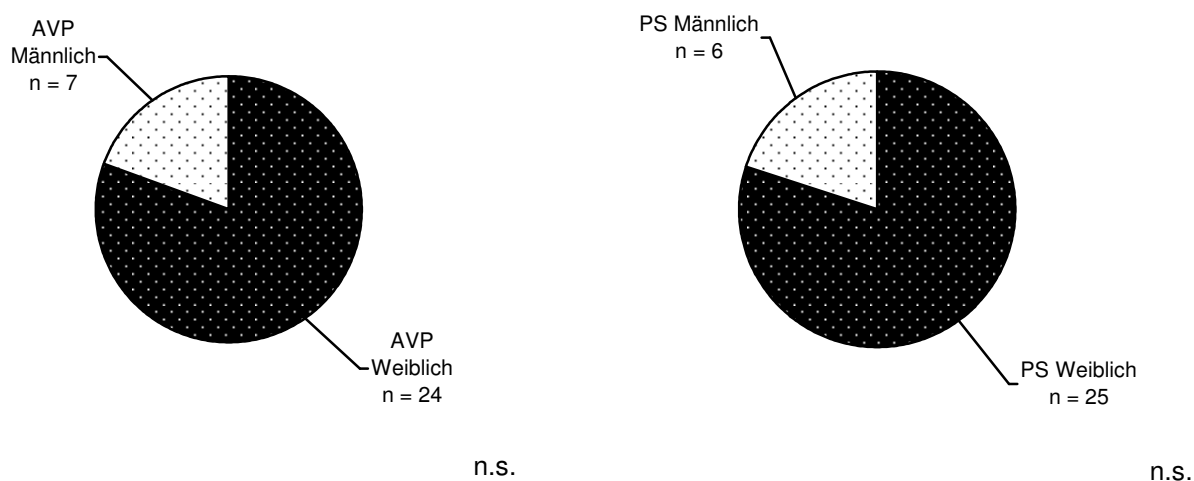


Abb. 3: Kreisdiagramme: Geschlechterverteilung für AVP (n = 31) und PS (n = 31) Gruppe; (AVP = Akute vorübergehende Psychose, PS = Positive Schizophrenie, n.s. nicht signifikant)

4.3 Atrophiegrad und Darstellung in den beiden untersuchten Gruppen

Die Addition des CTRSS-Summenwertes der Ventrikelerweiterung und des CTRSS-Summenwertes der kortikalen Atrophie ergibt den CTRSS-Gesamtsummenwert der Hirnatrophie bei den untersuchten Patienten.

Der CTRSS-Summenwert der Ventrikelerweiterung setzt sich zusammen aus:

- Frontalhörner links/rechts,
- Hinterhörner links/rechts,
- Seitenventrikel links/rechts,
- dritter Ventrikel.

Der CTRSS-Summenwert der kortikalen Atrophie setzt sich zusammen aus:

- Frontallappen links/rechts,
- Parietallappen links/rechts,
- Temporallappen links/rechts,
- Sylvische Fissur links/rechts.

In der Bewertung erhielt jede Hirnregion mit der CTRSS nach Seiten getrennt Skalenpunkte von 1-7. Die Summation aller Hirnregionen kann einen minimalen Wert von 15 und einen maximalen Wert von 105 ergeben.

Die Verteilung des CTRSS-Summenwertes wurde zuerst grafisch und dann rechnerisch auf eine Normalverteilung überprüft.

In der Abbildung 4 wird anhand eines Histogramms die Verteilung des CTRSS-Summenwertes grafisch dargestellt. Die Verteilung sieht eher rechtsschief als normalverteilt aus. Die Überprüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte danach durch den Kolmogorov-Smirnoff-Anpassungstest. Der Kolmogorov-Smirnoff-Anpassungstest ergab einen p-Wert von 0,16. Eine Normalverteilung kann damit angenommen werden und parametrische Tests können bei den einzelnen Fragestellungen zur Berechnung des CTRSS-Summenwertes benutzt werden.

Der *t*-Test für unverbundene Stichproben kam bei den intervallskalierten normalverteilten Daten als parametrischer Test für die zwei zu untersuchenden und zu vergleichenden Patientengruppen zur Anwendung. Im Vorfeld erfolgte die Darstellung von Mittelwert, Median und Spannweite für den CTRSS-Summenwert sowie für die beiden CTRSS-Werte der Ventrikelerweiterung und der kortikalen Atrophie mit Hilfe der deskriptiven Statistik.

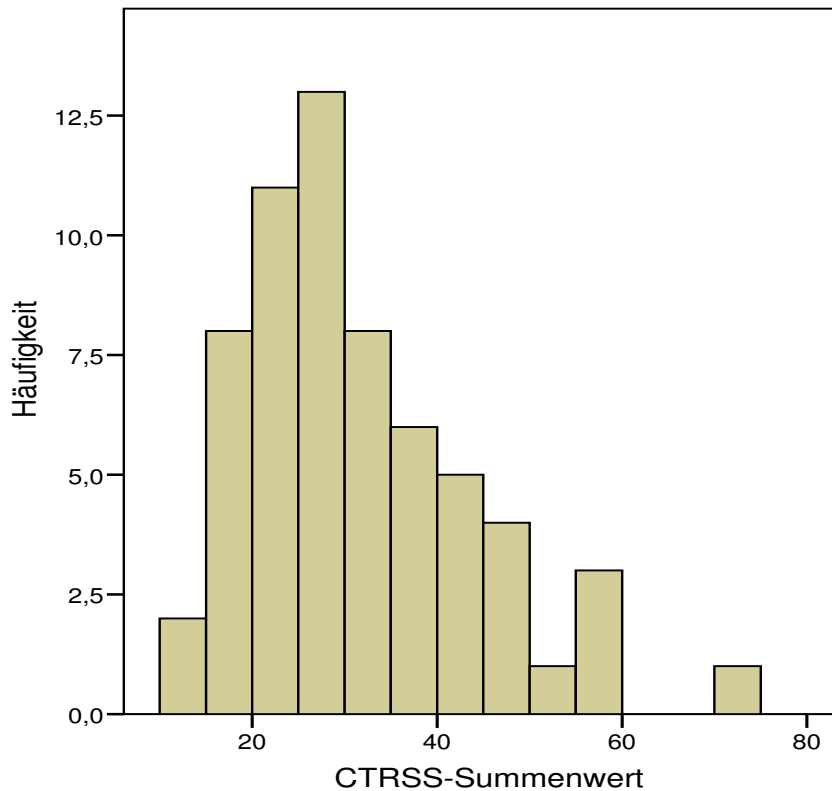


Abb. 4: Histogramm Verteilung der CTRSS-Summenwerte

In der Tabelle 6 ist die deskriptive Statistik für den CTRSS-Summenwert, den CTRSS-Wert der Ventrikelerweiterung und den CTRSS-Wert der kortikalen Atrophie dargestellt.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik des CTRSS-Summenwertes und der CTRSS-Werte für Ventrikelerweiterung und kortikale Atrophie der gesamten Stichprobe (n = 62)

	Spannweite	Mittelwert ± SD	Median
CTRSS-Wert kortikale Atrophie	8-41	17,2 ± 7,2	15,5
CTRSS-Wert Ventrikelerweiterung	5-33	13,7 ± 6,5	12,0
CTRSS-Summenwert	13-74	30,9 ± 12,4	28,0

Die Tabelle 7 listet die Daten der beiden untersuchten Patientengruppen in Bezug auf die Fragestellung des Atrophiegrades auf. Getrennt nach den beiden diagnostischen Untergruppen erfolgte die Darstellung der Mittelwerte, der Standardabweichung und des Medians für die untersuchten Atrophiegröße.

Tabelle 7: Diagnostische Untergruppen mit Darstellung des Mittelwertes \pm Standardabweichung (SD) und Median des CTRSS-Summenwertes, der CTRSS-Werte für Ventrikelerweiterung und der kortikalen Atrophie (AVP = Akute vorübergehende Psychose; PS = Positive Schizophrenie)

Gruppen (n)	Mittelwert \pm SD / Median für Gesamtsummenwert	Mittelwert \pm SD / Median für Ventrikelerweiterung	Mittelwert \pm SD / Median für kortikale Atrophie
AVP (n=31)	29,6 \pm 13,3 / 27	13,4 \pm 7,1 / 12	16,2 \pm 7,2 / 14
PS (n=31)	32,3 \pm 11,6 / 30	14,1 \pm 6,1 / 14	18,2 \pm 7,1 / 17

Zwischen den beiden Patientengruppen erfolgte die Überprüfung auf signifikante Unterschiede im CTRSS-Summenwert durch den *t*-Test für unverbundene Stichproben. Der p-Wert beträgt 0,39, so dass sich keine signifikanten Unterschiede für die beiden untersuchten Patientengruppen im CTRSS-Summenwert ergeben.

Die CTRSS-Werte für die Ventrikelerweiterung und die kortikale Atrophie wurden danach auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen untersucht. Beim Vergleich der Ventrikelatrophie und der kortikalen Atrophie zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen auf Signifikanz konnten durch die Berechnung mit dem *t*-Test ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der inneren und äußeren Atrophie festgestellt werden. Der p-Wert für die Ventrikelerweiterung ist 0,69, für die kortikale Atrophie beträgt der p-Wert 0,26.

Die Abbildung 5 beinhaltet die grafische Darstellung des CTRSS-Summenwertes sowie der kortikalen und ventrikulären Atrophie für die beiden untersuchten Patientengruppen in Form eines Säulendiagrammes.

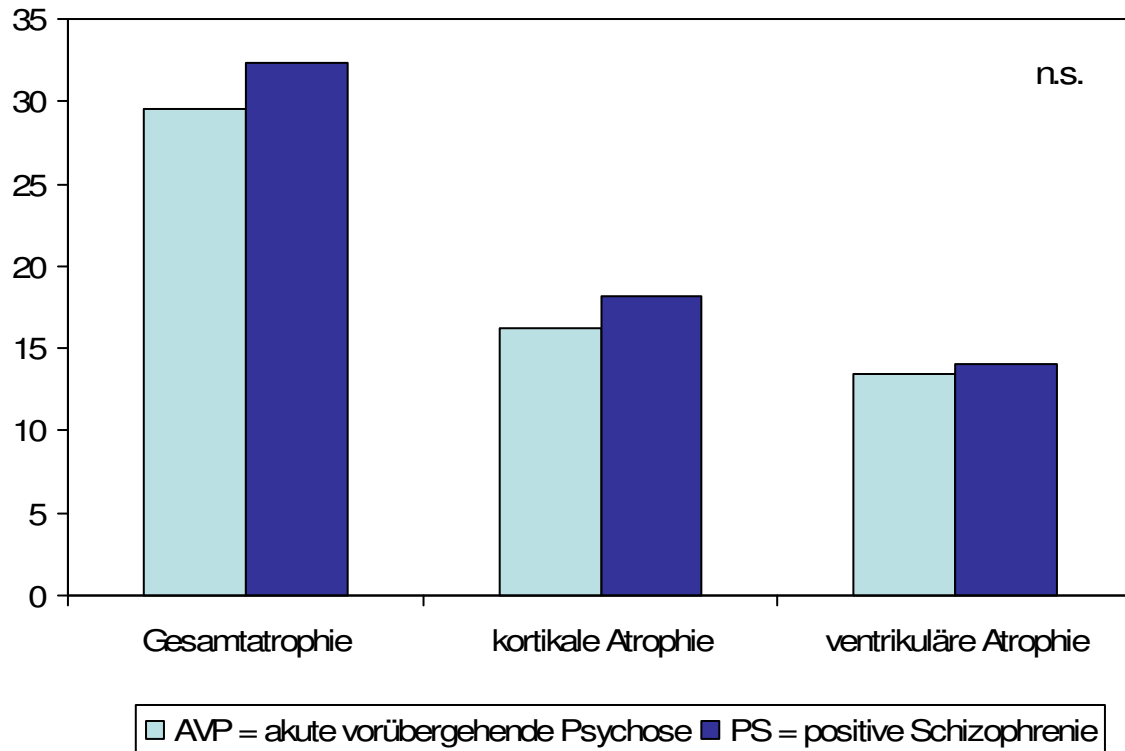


Abb. 5: Säulendiagramm, y-Achse: Mittelwerte (CTRSS) der linken und rechten Hirnhälfte für Gesamtatrophie, der kortikalen und ventrikulären Erweiterung in den beiden untersuchten Patientengruppen

Zur Beantwortung der Fragestellung der Untersuchung lässt die Interpretation der errechneten p-Werte für den CTRSS-Summenwert einerseits sowie die p-Werte für die kortikale und ventrikuläre Atrophie andererseits darauf schließen, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen hinsichtlich des Atrophiegrades bestehen.

4.4 Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den CTRSS-Summenwert

Dieser Abschnitt der Arbeit untersucht den Einfluss von Alter und Geschlecht auf den CTRSS-Summenwert in den beiden untersuchten Patientengruppen. Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde der Zusammenhang zwischen dem Alter und der inneren und äußeren Atrophie berechnet. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,52. Daraus können wir einen mittleren Zusammenhang zwischen dem Alter und dem CTRSS-Summenwert herstellen, das bedeutet, je älter der Patient ist, umso größer wird der CTRSS-Summenwert. In der Abbildung 6 ist der Zusammenhang grafisch dargestellt.

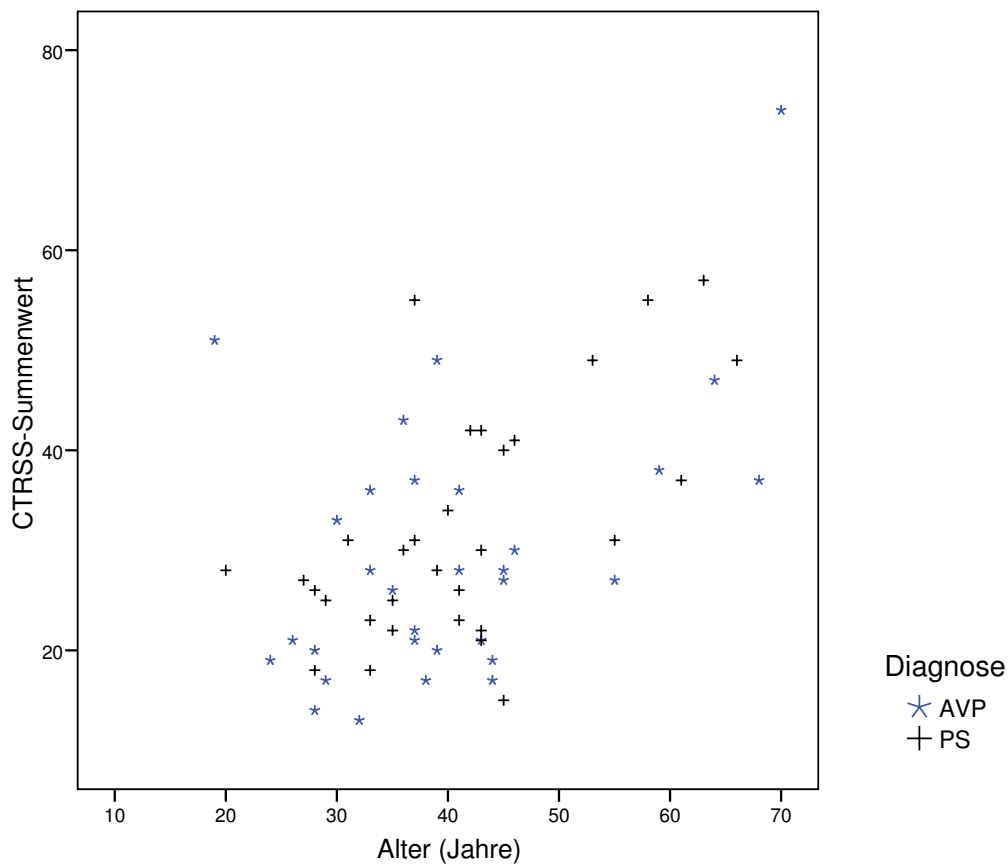


Abb. 6: Streudiagramm: Abhängigkeit CTRSS-Summenwert vom Alter, x-Achse: Alter (Jahre), y-Achse: CTRSS-Summenwert (AVP = Akute vorübergehende Psychose; PS = Positive Schizophrenie)

Die Tabelle 8 zeigt die Korrelationen der beiden untersuchten Patientengruppen, für die eine geringe bis mittlere Korrelation zwischen dem Alter und dem CTRSS-Summenwert festzustellen ist.

Tabelle 8: Korrelation Alter mit CTRSS-Summenwert in den untersuchten Gruppen

Diagnosegruppe	Korrelationskoeffizient nach Pearson	p-Wert
Akute vorübergehenden Psychosen	0,47	0,08
Positive Schizophrenie	0,61	<0,001
Gesamt	0,53	<0,001

Des Weiteren wurde der mittlere CTRSS-Summenwert beim weiblichen und männlichen Geschlecht betrachtet. Beim männlichen Geschlecht zeigte sich ein niedrigerer mittlerer Summenwert im Vergleich zum weiblichen Geschlecht in der gesamten Stichprobe sowie in den beiden Untergruppen. Dabei ist zu berücksichtigen,

sichtigen, dass in der AVP-Gruppe das durchschnittliche Erstmanifestationsalter bei weiblichen Patienten im Vergleich zu männlichen Patienten rund 8 Jahre höher war. In der PS-Gruppe lag das durchschnittliche Erstmanifestationsalter bei Frauen im Vergleich zu Männern um 14 Jahre höher. Das Alter korreliert, wie zuvor bereits beschrieben, positiv mit dem CTRSS-Summenwert. Für die gesamte Stichprobe betrug der Mittelwert des Alters bei der CCT-Anfertigung beim weiblichen Geschlecht 42,7 Jahre \pm 11,6 und beim männlichen Geschlecht 32,9 Jahre \pm 8,4, so dass sich eine annähernd 10-jährige Differenz zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht zeigt. In Tabelle 9 sind die Daten der CTRSS-Summenwerte im Geschlechtervergleich für beide Patientengruppen noch einmal aufgeführt.

Tabelle 9: Darstellung des Mittelwertes \pm Standardabweichung (SD) und Medians des CTRSS-Summenwertes im Geschlechtervergleich der untersuchten Gruppen; Prüfung auf signifikante Unterschiede über *t*-Test für unverbundene Stichproben

Gruppe	Geschlecht	Mittelwert \pm SD	Median	p-Wert
Akute vorübergehende Psychose	Weiblich	30,6 \pm 13,4	28,0	0,43
	Männlich	26,0 \pm 13,0	21,0	
Positive Schizophrenie	Weiblich	34,4 \pm 11,9	31,0	0,04
	Männlich	23,5 \pm 3,9	22,5	
Gesamt	Weiblich	32,5 \pm 12,7	30,0	0,03
	Männlich	24,9 \pm 9,6	22,0	

Die rechnerische Überprüfung des Einflusses der Variablen Alter und Geschlecht auf den CTRSS-Summenwert erfolgte mittels einer Varianzanalyse mit dem CTRSS-Summenwert als abhängige Variable, Geschlecht als Faktor und Alter als Kovariate.

Die Ergebnisse zeigten, dass der CTRSS-Summenwert signifikant vom Alter ($p < 0,001$) nicht aber vom Geschlecht ($p = 0,48$) und von der Diagnose ($p = 0,91$) abhängt. Damit kann kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und diagnostischer Kategorie mit dem CTRSS-Summenwert festgestellt werden.

4.5 Seitendifferenzen der paarigen Hirnregionen für die gesamte Stichprobe

In der Literatur ist die zerebrale Asymmetrie von paarigen Hirnregionen bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen häufig Gegenstand von Diskussionen (siehe Einleitungs- und Diskussionsteil). Auch in dieser Arbeit wurde ein Vergleich

der paarigen Hirnregionen durchgeführt, um eventuelle links/rechts-Seitendifferenzen zu ermitteln. Patienten mit einer Kopfschiefelage im angefertigten CCT wurden nicht in diese Berechnungen einbezogen. Von den 62 Patienten hatten 6 Patienten eine Kopfschiefelage, so dass nur 56 Patienten bei der Berechnung der Seitendifferenzen berücksichtigt wurden.

Die Berechnung des CTRSS-Summenwertes der linken und rechten Hirnhälfte erfolgte durch die Addition der einzelnen Werte für kortikale und ventrikuläre Atrophie. Der dritte Ventrikel als unpaare Hirnregion wurde in der Auswertung und Berechnung nicht weiter berücksichtigt.

Die Berechnung der links- und rechtsseitigen kortikalen Atrophie setzt sich aus der Addition folgender Werte zusammen:

- Frontallappen links/rechts,
- Parietallappen links/rechts,
- Temporallappen links/rechts,
- Sylvische Fissur links/rechts.

Für die links- und rechtsseitige Ventrikelerweiterung werden folgende Hirnregionen summiert:

- Vorderhorn links/rechts,
- Hinterhorn links/rechts,
- Seitenventrikel links/rechts.

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik (siehe Tabelle 10) wurden die Mittelwerte der Hirnatrophie für die gesamte Stichprobe ermittelt. Die Werte für die linke und rechte Hirnhälfte sind annähernd gleich, so dass keine Aussage zum Seitenunterschied links größer rechts und umgekehrt gemacht werden kann. Über den t -Test für verbundene Stichproben wurden die Ergebnisse auf Signifikanz überprüft.

Tabelle 10: Übersicht Mittelwerte, Standardabweichung (SD) / Median, Spannweite von linker und rechter Hirnhälfte für 56 Patienten, Prüfung der Signifikanz links/rechts-Unterschiede über *t*-Test für verbundene Stichproben

	Mittelwert \pm SD / Median	Spannweite	p-Wert
Summenwert links	16,8 \pm 6,9 / 15,0	7-40	0,25
Summenwert rechts	16,6 \pm 6,6 / 15,0	7-39	
Kortikale Atrophie links	8,93 \pm 3,82 / 8,0	4-21	0,10
Kortikale Atrophie rechts	8,71 \pm 3,59 / 8,0	4-20	
Ventrikuläre Atrophie links	7,84 \pm 3,62 / 7,0	3-19	1,0
Ventrikuläre Atrophie rechts	7,84 \pm 3,67 / 7,0	3-19	

Der Vergleich der Atrophiewerte für links/rechts ergab keine signifikante Asymmetrie. Auch eine Tendenz zu einer bestimmten Seite hin ist bei den minimalen Unterschieden nicht zu erkennen. In der Abbildung 7 erfolgt die grafische Darstellung der Gesamt-, kortikalen und ventrikulären Atrophie im links/rechts-Seitenvergleich in Form eines Säulendiagramms für die gesamte Stichprobe unter Berücksichtigung der Eliminierung der 6 Patienten mit einer Kopfschiefelage im CCT (n = 56).

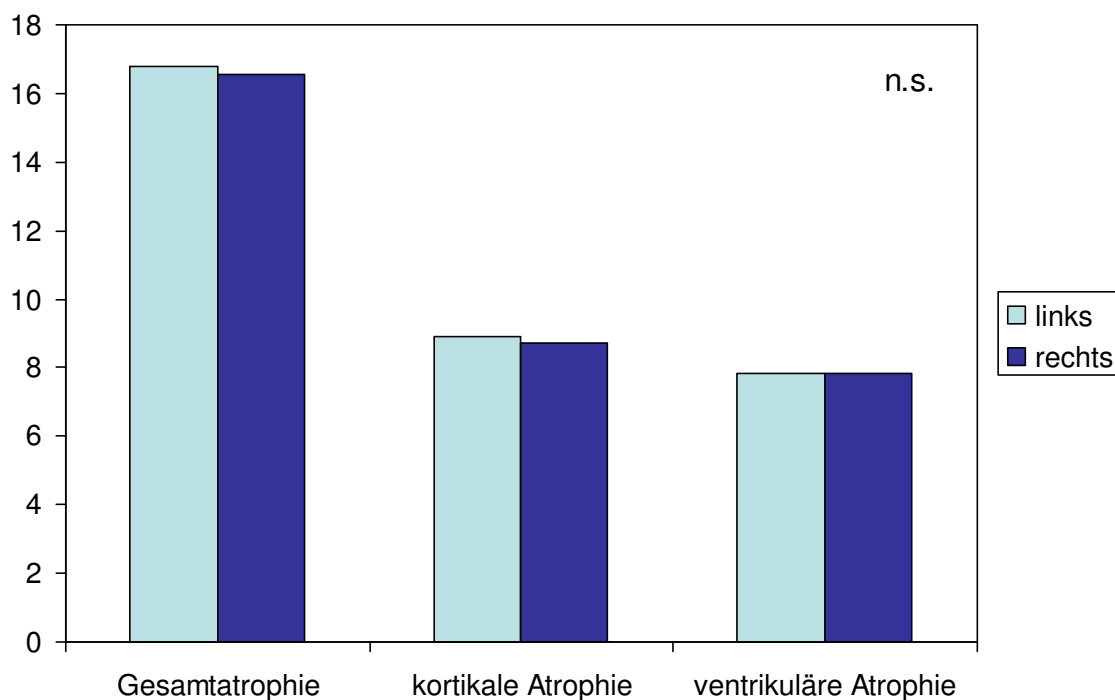


Abb. 7: Säulendiagrammdarstellung der Gesamt-, kortikalen und ventrikulären Atrophie im links/rechts-Seitenvergleich für die gesamte Stichprobe; y-Achse: CTRSS-Summenwert (Mittelwert, n = 56; n.s. nicht signifikant)

4.5.1 Seitendifferenzen der paarigen Hirnregionen einzeln für die beiden untersuchten Stichproben

Auch wenn globale links/rechts-Unterschiede nicht zu finden sind, könnte es gleichwohl regionale spezifische Asymmetrien für die beiden untersuchten Patientengruppen geben. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die einzeln untersuchten Hirnregionen auch auf regionale Asymmetrien verglichen. In Anbetracht der Tatsache, dass in der Analyse des gesamten Gehirns keine signifikanten Seitendifferenzen beschrieben worden sind, sollte diese zweite weiterführende Analyse sehr kritisch bewertet werden. Sie trägt lediglich explorativen Charakter.

Die Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte und die dazugehörigen p-Werte für die untersuchten Hirnregionen im links/rechts-Vergleich für beide Patientengruppen getrennt. Die einzelnen Werte des Ratings der untersuchten Hirnregionen sind ordinalskaliert. Die Vergleichsberechnungen wurden mit dem Wilcoxon-Rangtest für 2 verbundene Stichproben durchgeführt.

Tabelle 11: Darstellung der untersuchten paarigen Hirnregionen im links/rechts-Vergleich mit Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD), p-Wert zur Prüfung auf Signifikanz beim links/rechts-Seitenvergleich der untersuchten Hirnregionen (Wilcoxon-Rangtest) für beide Patientengruppen (AVP = akute vorübergehende Psychose, PS = positive Schizophrenie)

Kortikale Atrophie	AVP (n = 31)	p-Wert	PS (n = 31)	p-Wert
Frontallappen				
links	2,52 ± 1,41	0,32	3,03 ± 1,35	0,10
rechts	2,55 ± 1,41		2,9 ± 1,2	
Sylvische Fissur				
links	2,23 ± 1,36	0,74	2,84 ± 1,68	0,06
rechts	2,26 ± 1,32		2,55 ± 1,34	
Temporallappen				
links	2,19 ± 1,25	0,26	2,1 ± 1,0	0,56
rechts	2,1 ± 1,3		2,13 ± 1,15	
Parietallappen				
links	1,16 ± 0,45	1,00	1,32 ± 0,54	0,32
rechts	1,16 ± 0,37		1,35 ± 0,61	

Ventrikuläre Atrophie				
Frontalhörner				
links	2,58 ± 1,61	0,71	2,68 ± 1,58	1,00
rechts	2,55 ± 1,61		2,68 ± 1,54	
Seitenventrikel				
links	2,74 ± 1,48	0,03	3,0 ± 1,2	1,00
rechts	2,9 ± 1,5		3,0 ± 1,3	
Hinterhörner				
links	2,0 ± 1,2	0,32	2,32 ± 1,17	0,41
rechts	2,03 ± 1,22		2,26 ± 1,18	

Die Berechnungen der p-Werte im Voraus zeigten in der gesamten Stichprobe keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Seitendifferenzen der untersuchten Hirnregionen. Es erfolgten daraufhin die Berechnungen der p-Werte einzeln für die beiden untersuchten Patientengruppen. In der Gruppe der AVP war für die Seitenventrikel ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,03) in der Asymmetrie nachgewiesen worden. Die restlichen Hirnregionen in beiden Patientengruppen zeigten beim links/rechts-Seitenvergleich keine signifikanten Unterschiede. In den Abbildungen 8 und 9 sind die Mittelwerte für die Atrophie der zu vergleichenden Hirnregionen für beide Untergruppen getrennt mit Hilfe eines Säulendiagramms grafisch dargestellt.

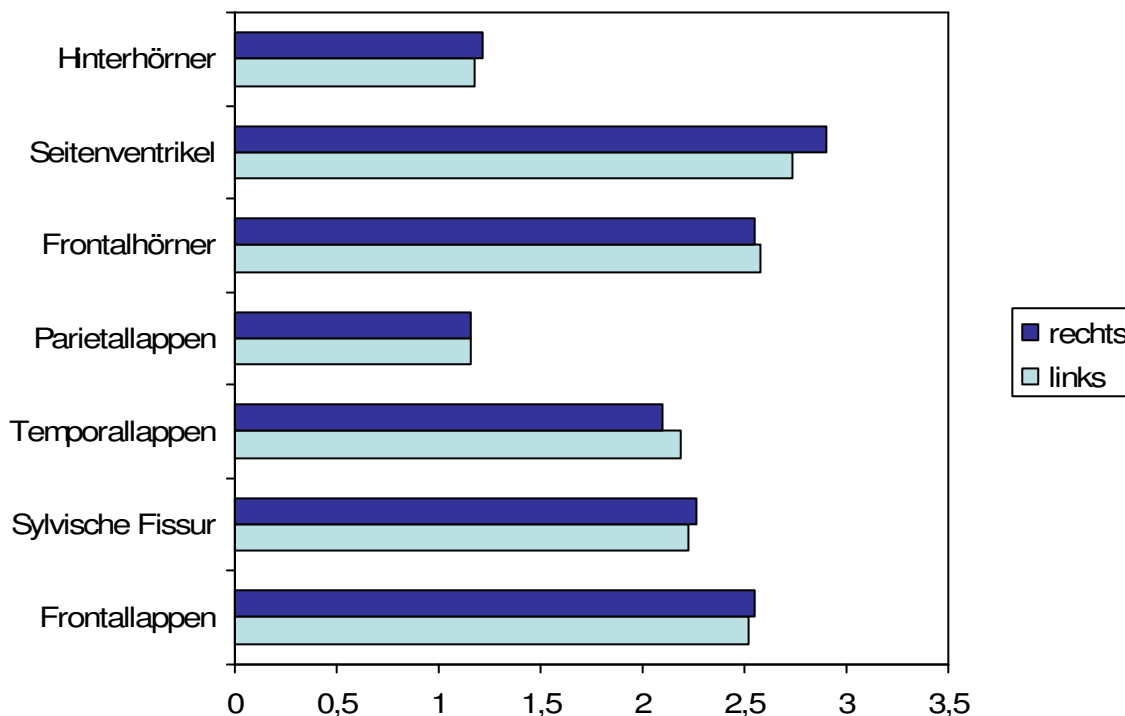


Abb. 8: Darstellung der Mittelwerte der linken und rechten Hirnregion für die Gruppe der akuten vorübergehenden Psychosen; x-Achse: Mittelwert Gesamtatrophie (CTRSS), y-Achse: untersuchte Hirnregionen

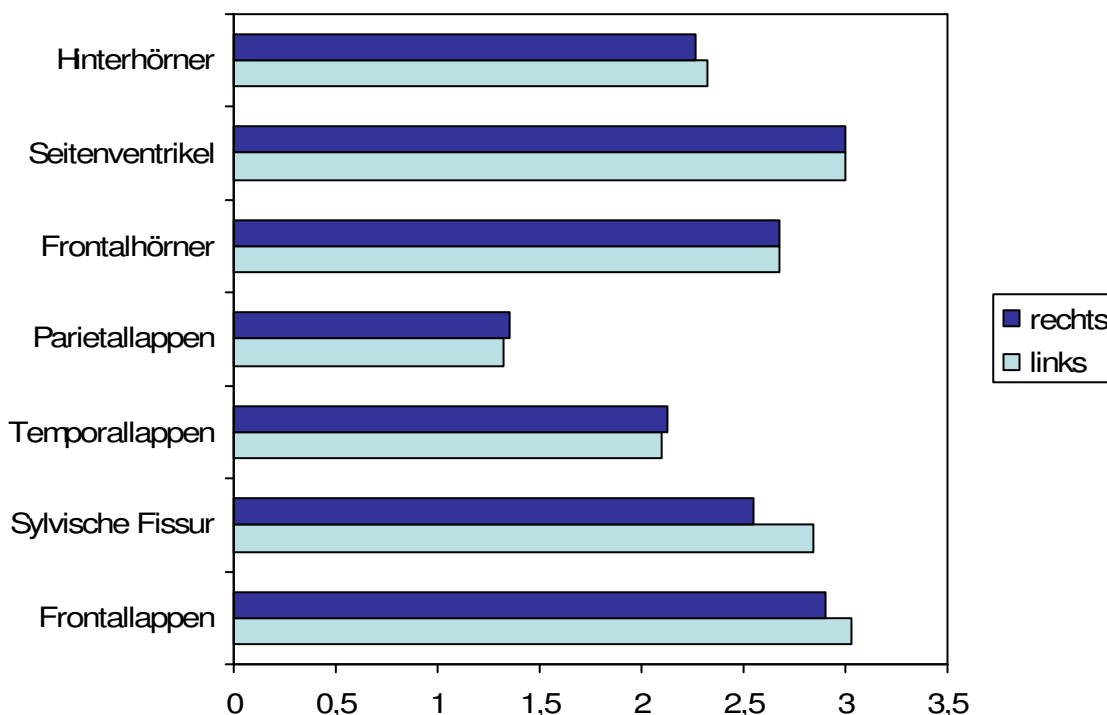


Abb. 9: Darstellung der Mittelwerte der linken und rechten Hirnregion für die Gruppe der positiven Schizophrenie; x-Achse: Mittelwert Gesamtatrophie (CTRSS), y-Achse: untersuchte Hirnregionen

Der Seitenunterschied im Bereich der Seitenventrikel in der Gruppe der AVP ist signifikant, wurde aber erst in den Berechnungen der sekundären Analyse ermittelt. Zu den AVP existieren noch nicht so zahlreiche Studien, so dass die Aussage zur Validität dieser gefundenen Asymmetrie auch hier vorsichtig interpretiert werden

sollte. Demgegenüber wurde in der Literatur und in vielen Studien Seitendifferenzen im Bereich der Seitenventrikel und der Sylvischen Fissur bei an Schizophrenie erkrankten Patienten schon mehrfach beschrieben (siehe Einleitungs- und Diskussionsteil).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung erbrachten allerdings keine signifikanten Seitendifferenzen für die Stichprobe PS, was im Widerspruch zu Ergebnissen zahlreicher Veröffentlichungen auf diesem Gebiet steht. Insgesamt muss die gesamte Zweitanalyse für die beiden Stichproben getrennt unter Vorbehalt betrachtet werden, da die Ergebnisse in den Gesamtmaßen und für die gesamte Stichprobe in keinem der berechneten p-Werte eine Signifikanz aufzeigte.

4.6 Zusammenhänge des Atrophiegrades mit klinischen Variablen

Im letzten Abschnitt des Ergebnisteils soll versucht werden, für einige klinische Variablen (Alkoholkonsum, Ersterkrankungsalter, Familienanamnese, Geburtsverlauf und frühkindliche Entwicklungsstörungen) einen möglichen signifikanten Zusammenhang mit dem CTRSS-Summenwert aufzuzeigen. In der Einleitung wurde auf einen möglichen Einfluss dieser Variablen mit dem Resultat einer zunehmenden Hirnatrophie bei den untersuchten Krankheitsbildern hingewiesen. In die Berechnungen waren alle 62 Patienten aus den beiden Untersuchungsgruppen eingeschlossen.

4.6.1 Zusammenhang von Alkoholkonsum und CTRSS-Summenwert

Eine Alkoholabhängigkeit oder ein Alkoholmissbrauch war nur bei 2 von 62 Patienten zu diagnostizieren. Aufgrund der geringen Anzahl erfolgte keine statistische Auswertung zur Berechnung eines Zusammenhanges zwischen den beiden Variablen.

4.6.2 Zusammenhang von Ersterkrankungsalter und CTRSS-Summenwert

Im Mittel erkrankten die Patienten im Alter von 35,3 Jahren \pm 11,9. In der gesamten Stichprobe war das niedrigste Erkrankungsalter 16 Jahre und das höchste Erkrankungsalter 70 Jahre. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug für die gesamte Stichprobe 0,49 ($p < 0,001$) und zeigt uns damit eine geringe Korrelation zwischen dem Alter bei Ersterkrankung und dem Atrophiegrad.

Für die beiden Patientengruppen wurden für den Zusammenhang zwischen Alter bei Erstmanifestation und dem CTRSS-Summenwert folgende Korrelationskoeffizienten nach Pearson noch einmal einzeln berechnet: für die Gruppe der AVP betrug der

Wert 0,43 ($p = 0,17$) und für die Gruppe der an PS erkrankten Patienten 0,57 ($p < 0,001$). Sie zeigten somit eine geringe bis mittlere Korrelation zwischen dem Ersterkrankungsalter und dem CTRSS-Summenwert. Im Vorfeld wurde schon die positive Korrelation des Alters mit der Hirnatrophie erwähnt (siehe Abschnitt 4.2). Dass Patienten mit einem niedrigeren Ersterkrankungsalter zeitiger behandelt werden und damit zum Zeitpunkt der CCT-Aufnahme jünger sind als die Patienten mit einem höheren Ersterkrankungsalter, muss in der Auswertung berücksichtigt werden. Eine Kontrolle des aktuellen Alters bei der CT-Untersuchung ist zum Nachweis eines unabhängigen Einflusses des Ersterkrankungsalters auf den CTRSS-Summenwert damit notwendig. In diesem Zusammenhang wurde die Korrelation zwischen Alter bei Erstmanifestation und Alter bei CCT-Aufnahme überprüft. Die Korrelation nach Pearson ergab einen Wert zwischen diesen beiden Variablen von 0,82 und zeigt damit eine hohe Korrelation an. Über die partielle Korrelation wurde dann der Einfluss der Variable Alter bei CCT-Aufnahme kontrolliert. Der partielle Korrelationskoeffizient betrug 0,11 (p -Wert 0,40). Die Berücksichtigung des Alters bei CCT-Aufnahme hat somit keinen Einfluss auf den Zusammenhang der beiden Variablen CTRSS-Summenwert und Alter bei Erstmanifestation.

4.6.3 Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem CTRSS-Summenwert

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine positive Familienanamnese für endogene Psychosen angenommen, wenn nach Angaben der Patienten bei mindestens einem Angehörigen ersten Grades eine Schizophrenie, eine AVP, eine schizoaffektive Psychose oder eine affektive Störung diagnostiziert wurde. Eine positive Familienanamnese für endogene Psychosen lag in beiden diagnostischen Untergruppen nur bei 11 Patienten (17,7 %) vor, 51 Patienten (82,3 %) wiesen in der Familie keine Verwandten ersten Grades mit einer Schizophrenie oder AVP auf. In Tabelle 12 sind die beiden Untergruppen aufgelistet. Die Anzahl der Angehörigen mit Schizophrenie oder AVP unterschieden sich nicht signifikant in den beiden untersuchten Patientengruppen (Chi-Quadrat-Test: $p = 1,0$).

Tabelle 12: Schizophrenie/akute vorübergehende Psychose bei Angehörigen ersten Grades, Anamnese positiv: Nachweis einer Erkrankung; (AVP: akute vorübergehende Psychose; PS: positive Schizophrenie)

	Gesamt (n = 62)	AVP (n = 31)	PS (n = 31)
Anamnese positiv	11	5	6
Anamnese negativ	51	26	25

Der Vergleich der mittleren CTRSS-Summenwerte zeigte in der Gruppe mit einer positiven Familienanamnese einen kleineren Wert als in der Gruppe mit einer negativen Familienanamnese. Der mittlere CTRSS-Summenwert betrug bei Patienten mit positiver Anamnese $28,6 \pm 9,0$ und bei negativer Anamnese $31,4 \pm 13,1$. Der größere CTRSS-Summenwert in der Gruppe mit einer negativen Familienanamnese ist auf das höhere Alter bei Erstmanifestation zurückzuführen. Im Vorfeld ist die positive Korrelation zwischen dem Alter und dem CTRSS-Summenwert aufgezeigt worden (siehe Ergebnisteil Abschnitt 4.4). Die grafische Darstellung in Abbildung 10 zeigt für die negative Familienanamnese eine breitere Streuung der Werte für den Summenwert im Vergleich zur positiven Familienanamnese.

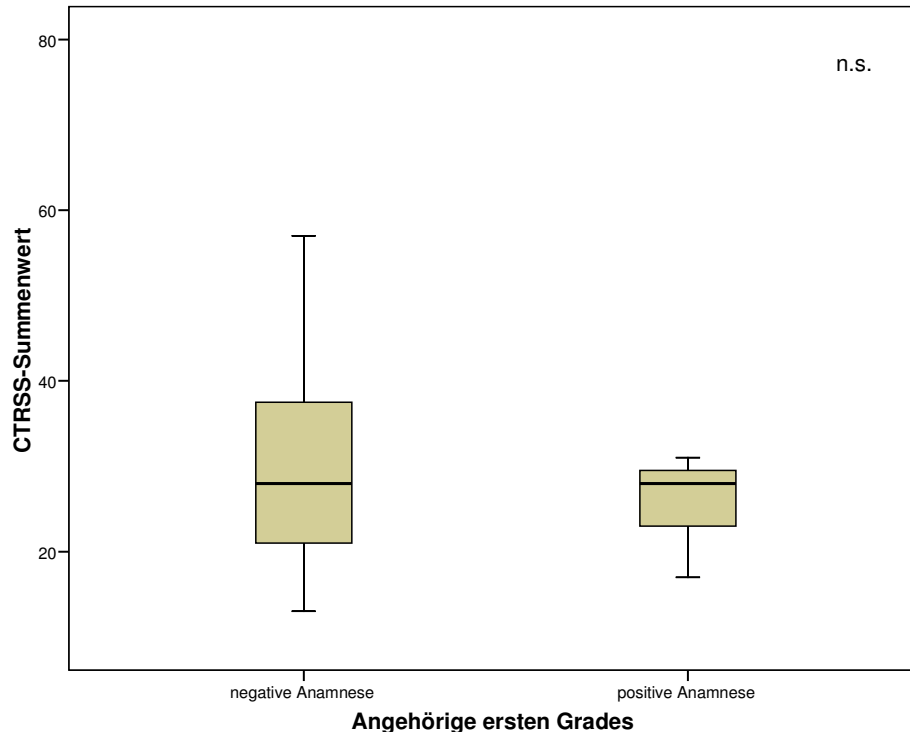


Abb. 10: Boxplotdarstellung der mittleren CTRSS-Summenwerte bei Patienten ohne Nachweis einer endogenen Psychose bei Angehörigen ersten Grades (negativ) und bei Patienten mit Nachweis einer endogenen Psychose bei Angehörigen ersten Grades (positiv) (n.s. nicht signifikant)

In beiden Patientengruppen unterschied sich das Ersterkrankungsalter nicht signifikant voneinander (t -Test für unverbundene Stichproben: $p = 0,20$). Mit durchschnittlich 31,5 Jahren ($SD \pm 10,2$) erkrankten die Patienten mit einer endogenen Psychose in der Familie, bei Patienten ohne eine positive Familienanamnese betrug das mittlere Erkrankungsalter 36,1 Jahre ($SD \pm 12,2$). Zwischen den Patienten mit und ohne positive Familienanamnese ergab sich kein signifikanter Unterschied im CTRSS-Summenwert (t -Test für unverbundene Stichproben: $p = 0,41$).

4.6.4 Zusammenhang zwischen Geburtsverlauf und CTRSS-Summenwert

Die Variable Geburtsverlauf wurde in auffällig und unauffällig unterteilt. Die Variable auffällig fasst den Verdacht auf Auffälligkeiten und manifeste Auffälligkeiten zusammen. In der gesamten Stichprobe zeigten insgesamt 52 Patienten (83,9 %) einen unauffälligen Geburtsverlauf. Bei den restlichen 10 Patienten (16,1 %) bestand der Verdacht auf Auffälligkeiten bzw. es wurden manifeste Auffälligkeiten unter der Geburt beschrieben. Der Einfluss des Geburtsverlaufes auf den CTRSS-Summenwert wurde mit Hilfe des t -Testes für unverbundene Stichproben bei Vorliegen einer Normalverteilung auf Signifikanz überprüft. Der p -Wert beträgt 0,40 und zeigt auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen Geburtsverlauf und CTRSS-Summenwert. Der mittlere CTRSS-Summenwert beträgt für die Variable unauffälliger Geburtsverlauf 31,6 ($SD \pm 12,2$), bei Verdacht auf Auffälligkeiten und bei manifesten Auffälligkeiten im Geburtsverlauf 27,5 ($SD \pm 13,9$). Das mittlere Alter bei Erstmanifestation betrug bei Patienten mit unauffälligen Geburtsverlauf 35,8 Jahre $\pm 12,4$ und bei Patienten mit Auffälligkeiten unter der Geburt 32,8 Jahre $\pm 8,9$. Die Abbildung 11 zeigt die grafische Darstellung des Zusammenhanges der Variable Geburtsverlauf auf den CTRSS-Summenwert.

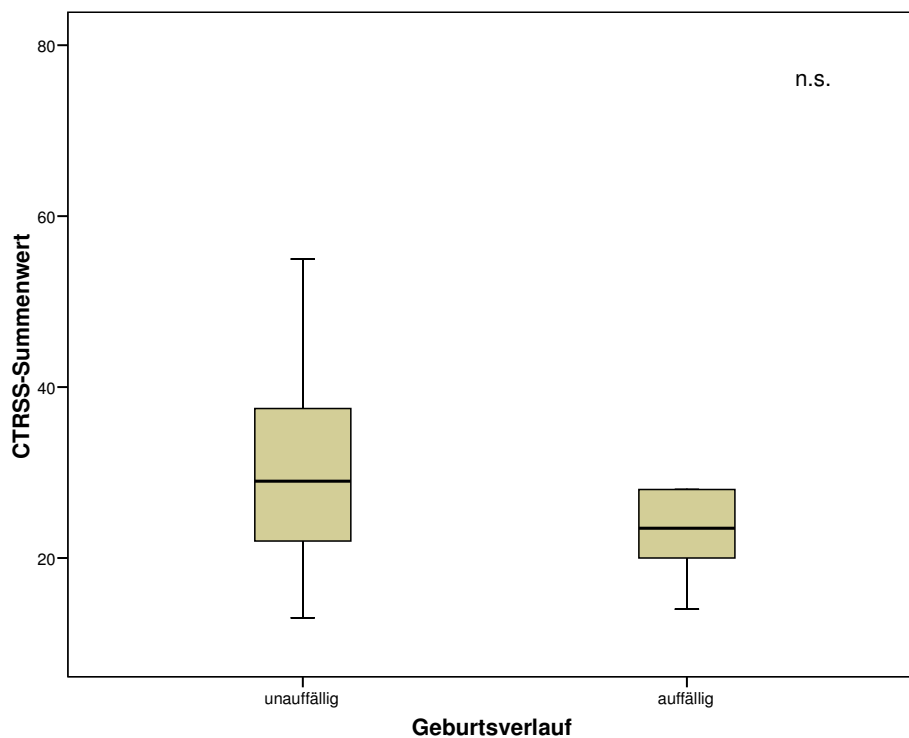


Abb. 11: Boxplotdarstellung des mittleren CTRSS-Summenwert bei Patienten mit unauffälligem Geburtsverlauf, Verdacht auf oder manifeste Auffälligkeiten unter der Geburt in der gesamten Stichprobe, n = 62 (p-Wert 0,43)

4.6.5 Zusammenhang zwischen frühkindlichen Entwicklungsstörungen und dem CTRSS-Summenwert

In beiden untersuchten Patientengruppen wurde bei 6 Patienten (9,3 %) eine frühkindliche Entwicklungsstörung, bei den restlichen 56 Patienten (90,7 %) wurde eine normale Entwicklung im Kindesalter in der Anamnese erhoben. Bei Patienten mit einer normalen frühkindlichen Entwicklung betrug das mittlere Alter bei Erstmanifestation 35,9 Jahre \pm 12,1 und bei Patienten mit frühkindlichen Entwicklungsstörungen 29,7 Jahre \pm 8,9, jeweils auf die gesamte Stichprobe bezogen. Mit Hilfe des *t*-Testes für unverbundene Stichproben wurde der Einfluss der frühkindlichen Entwicklung auf das Alter bei Erstmanifestation überprüft. Der errechnete p-Wert ist 0,16. Damit besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Patienten mit oder ohne frühkindliche Entwicklungsstörungen in der Anamnese.

Der mittlere CTRSS-Summenwert betrug bei Patienten mit einer frühkindlichen Entwicklungsstörung 24,5 (SD \pm 9,5) und bei Patienten ohne frühkindliche Entwicklungsstörung 31,6 (SD \pm 12,6). Die Überprüfung des Einflusses von frühkindlichen Entwicklungsstörungen auf den CTRSS-Summenwert erfolgte auch über den *t*-Test für unverbundene Stichproben. Der p-Wert betrug 0,14 und zeigte keinen signifikanten Einfluss an.

4.6.6 Zusammenfassung der Ergebnisse des Einflusses der klinischen Variablen auf das Atrophieausmaß

Die Zusammenfassung der Berechnungen der Abschnitte 4.6.1 bis 4.6.5 zeigte für die gesamte Stichprobe bezüglich der Variablen Alkoholkonsum, positive Familienanamnese, Geburtsverlauf und frühkindliche Entwicklungsstörungen keinen Zusammenhang zum CTRSS-Summenwert. Es fanden sich damit keine Hinweise auf einen Einfluss dieser Parameter auf das Ausmaß der Hirnatrophie. Der Einfluss des Alkoholkonsums auf die Hirnatrophie konnte aufgrund geringer Fallzahlen nicht geklärt werden. Die ausgeprägte Verbindung eines höheren Alters bei Erstmanifestation mit einem gleichzeitig vorkommenden höheren Atrophiewert relativierte sich bei Kontrolle des aktuellen Alters zum Zeitpunkt der CCT-Aufnahme. Die Berücksichtigung des Alters bei CCT-Aufnahme hatte auch in den anderen untersuchten klinischen Variablen keinen signifikanten Einfluss auf den CTRSS-Summenwert. Das Alter und der CTRSS-Summenwert korrelierten positiv miteinander. Frauen waren im Durchschnitt in beiden untersuchten Stichproben im Vergleich zu Männern fast 10 Jahre älter, die mittleren CTRSS-Summenwerte bei Frauen dementsprechend größer als bei Männern. In der durchgeführten Varianzanalyse zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Atrophiegrad, nicht jedoch zwischen dem Geschlecht und der Diagnose.

Patienten mit Angehörigen ersten Grades, die an einer endogenen Psychose litten, erkrankten in den beiden untersuchten Patientengruppen nicht signifikant früher. In beiden Patientengruppen war die Anzahl der Patienten mit einer positiven Familienanamnese aber relativ klein.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die CCT-Aufnahmen von Patienten mit AVP und PS verglichen. Das Ziel dieser Arbeit war es, eventuelle hirmorphologische Unterschiede in den beiden Patientengruppen aufzuzeigen und einen Beitrag zum besseren Verständnis dieser Erkrankungen zu leisten, insbesondere für das Krankheitsbild der AVP. Dazu liegt im Vergleich zu anderen psychiatrischen Erkrankungen noch kein umfangreiches Studienmaterial vor.

Bei der Schizophrenie wurden in zahlreichen CCT-Studien zum Teil sehr unterschiedliche Befunde in Bezug auf hirmorphologische Veränderungen erhoben und diskutiert. Demgegenüber erfahren die AVP erst in den letzten Jahren eine zunehmende Aufmerksamkeit in der Erforschung der Ursachen. Zum Vergleich von

Patienten mit einer AVP mit schizophrenen Patienten oder gesunden Kontrollgruppen auf hirmmorphologische Unterschiede wurde bislang nur eine sehr geringe Anzahl von CCT-Studien durchgeführt. Aus diesem Grund liegt der Schwerpunkt dieser Studie im Vergleich von Patienten mit einer AVP mit Patienten, die eine PS bei der Krankenhausaufnahme aufwiesen. Die beiden untersuchten Patientengruppen waren nach Alter und Geschlecht parallelisiert.

Die CCT-Aufnahmen von 62 Patienten (AVP: $n = 31$; PS: $n = 31$) standen als Datenbasis zur Auswertung und zum Vergleich zur Verfügung. Auf eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden wurde aufgrund der Zielstellung dieser Arbeit und aus ethischen Gründen verzichtet.

5.1 Angewandtes Verfahren

Die CCT-Bilder wurden mit Hilfe der CTRSS ausgewertet. Die Entwicklung dieser Auswertungsmethode durch Smith et al. (1997) hat ihren Ursprung in einer Studie zur Auswertung der Demenz vom Alzheimer-Typ (Le May et al., 1986). Es wird die Atrophie unterschiedlicher Hirnregionen durch eine Punkteskala anhand von Vergleichsfotografien beurteilt. Diese Vergleichsfotografien der CTRSS enthielten auf der einen Seite unauffällige CCT-Aufnahmen von gesunden Menschen und auf der anderen Seite CCT-Bilder mit ausgeprägten atrophischen Hirnveränderungen. Nach der Betrachtung und Bewertung aller Hirnregionen wurden die vergebenen Punkte zu einem Summenwert zusammengefasst.

Die Auswertung mittels CTRSS-Summenskala erwies sich in mehreren Untersuchungen und Studien als reliabel und valide (Smith et al., 1997), so dass wir uns für diese Methode zur Beurteilung der CCT-Aufnahmen entschieden haben. Im Vorfeld wurde die zur Bewertung von CCT-Bildern wichtige Vergleichbarkeit unter den einzelnen Ratern über die Interklassenkorrelation überprüft. Der Interklassenkorrelationskoeffizient R_1 liegt zwischen 0 und 1. Je größer dieser Koeffizient ist, desto homogener sind die Elemente innerhalb der Klassen. Die in der vorliegenden Arbeit errechneten Werte ergaben für die zu vergleichenden Hirnregionen in sieben von acht Fällen Werte über 0,8. Die so ermittelte Interraterreliabilität kann mit den aus der Literatur für angewandte Statistik zum Vergleich angegebenen Werten als fast vollständige Übereinstimmung betrachtet werden (Feinstein, 2002).

Die CTRSS ist im Vergleich zu anderen Auswertungsmethoden (z. B. direkte Ausmessung, Berechnung des Ventrikel-Hirn-Quotienten) eine schnelle und zuver-

lässige Methode zur Beurteilung von standardmäßig angefertigten CCT-Aufnahmen, ferner ist sie unabhängig vom Untersucher und hat nur eine geringe Beeinflussung durch die Scanaufnahmen (Smith et al., 1997).

In zunehmendem Maße wird verstärkt die MRT zur weiteren Diagnostik und Erforschung von hirnmorphologischen Veränderungen bei den unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen herangezogen, was eine Vielzahl von neuen und genaueren Erkenntnissen im Betrachten und Verstehen der einzelnen Krankheitsbilder ergibt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung der vorliegenden Studie war das MRT jedoch im Vergleich zum CT kein Routineprogramm zur Diagnostik von AVP und schizophrenen Erkrankungen. Mit dem CT wurden viele wertvolle Erkenntnisse aufgezeigt und es hat in der heutigen Zeit immer noch aufgrund seiner großen Verfügbarkeit und dem schnellen Anfertigen von Bildern einen hohen Stellenwert im Routineprogramm.

Durch den Verzicht auf eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden sind die Ergebnisse unserer Arbeit in ihrer Interpretation in gewissem Maße eingeschränkt zu betrachten.

5.2 Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Atrophiegrad

In den beiden untersuchten Patientengruppen unserer Studie fand sich eine positive Korrelation mit dem Alter. Das bedeutet, je älter der Patient ist, umso größer wird der CTRSS-Summenwert. In zahlreichen Untersuchungen sowie CT- und MRT-Studien (Malla et al., 2002; Whitford et al., 2007) wurden Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Alter und Hirnatrophie bei der Schizophrenie gefunden.

Höffler et al. (1997) interpretierten die gefundene Ventrikelvergrößerung im Krankheitsverlauf bei Patienten mit einer zykliden Psychose in ihrer Studie als Zusammenhang mit dem Alter und nicht mit der Dauer der Erkrankung. Mit fortschreitendem Alter nahm auch in unserer Studie die Hirnatrophie zu, was mit den Befunden aus den anderen Studien im Einklang steht.

Bei der AVP überwiegt das weibliche Geschlecht (Pillmann et al., 2007), was einen wichtigen Unterschied zur Schizophrenie und den schizoaffektiven Erkrankungen ausmacht. Weitere Studien (Susser et al., 1995; Jorgensen et al., 1997; Das et al., 1999) stellten ebenfalls ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei den AVP fest. In den Arbeiten von Singh et al. (2002, 2004) zu den AVP überwog allerdings

das männliche Geschlecht, was im Widerspruch zu den vorherigen Studienergebnissen steht.

An einer Schizophrenie erkrankten Frauen und Männer ungefähr gleich häufig (Möller, 2003). Gleichwohl spielt im Rahmen der Schizophrenieforschung die Betrachtung des Geschlechts für die Expression und Manifestation der Erkrankung eine immer größere Rolle. So konnte für Frauen mit einer Schizophrenie ein günstigerer Krankheitsverlauf im Gegensatz zu Männern aufgezeigt werden (Leung und Chue, 2000).

Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Hirnatrophie konnte in mehreren Studien (Nopoulos et al., 1997; Malla et al., 2002) nicht nachgewiesen werden. Die Mehrzahl der Arbeiten untersuchte das Ventrikelsystem mit gegensätzlichen Ergebnissen, wobei entweder den Männern oder den Frauen die Geschlechtsdominanz in der Entwicklung struktureller Anomalien zugeschrieben wurde. Die Unterschiede waren aber meist zu klein, so dass die Ergebnisse eine Geschlechts-Diagnose-Interaktion nicht zuließen. Des Weiteren hatte in den 18 untersuchten Studien keine einzige Arbeit ein Männer/Frauen-Verhältnis von 1. Dies mag mit ein Grund für diese Befundheterogenität sein (Nopoulos et al., 1997). In Bezug auf den Atrophiegrad wurde auch in unserer Arbeit für die beiden untersuchten Patientengruppen kein Unterschied zwischen den Geschlechtern gefunden, was mit mehreren früheren Studienergebnissen übereinstimmt.

5.3 Vergleich des Atrophiewertes zwischen den beiden untersuchten Gruppen

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Gesamtatrophiewerte und die einzelnen Werte für die kortikale und ventrikuläre Atrophie in den beiden untersuchten Stichproben nicht signifikant voneinander. Da sich die beiden untersuchten diagnostischen Stichproben hinsichtlich ihrer Hirnatrophie nicht signifikant voneinander unterschieden, ergibt sich somit kein Hinweis auf eine unterschiedliche Ätiologie bei den beiden Störungsbildern.

Diese Befunde stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen aus den wenigen früheren Untersuchungen, die die beiden Patientengruppen (AVP vs. PS) ebenfalls in Bezug auf eine mögliche Hirnatrophie verglichen (Franzek et al., 1996; Höffler et al., 1997).

In der Literatur finden sich verschiedene Angaben über Atrophiegrade bei Patienten mit einer Schizophrenie einerseits und Gesunden bzw. an affektiven Störungen

erkrankten Patienten andererseits. Über signifikante kortikale und ventrikuläre Vergrößerungen bei Patienten mit einer Schizophrenie wurde mehrfach in CCT-Studien berichtet (Johnstone et al., 1976; Smith et al., 1988; Iacono et al., 1988), wobei die Angaben über die betroffenen Ventrikel- (Seiten- oder dritter Ventrikel) und Rindengebiete unterschiedlich ausfallen. Lewis (1990) fasste in einer Metaanalyse die Ergebnisse von 21 CCT-Studien aus den Jahren 1976 bis 1990 zusammen, die Unterschiede zwischen Patienten mit einer Schizophrenie und Gesunden in Bezug auf eine Ventrikel- und Rindenatrophie (siehe Einleitung 1.2.1) untersuchten. Auch hier divergieren die Ergebnisse zu den einzelnen betroffenen Atrophiebereichen. Warum in einigen Studien signifikante Unterschiede im Vergleich zu Kontrollgruppen festgestellt wurden und in anderen wiederum nicht, ist ebenso unklar wie die Antwort auf die Frage nach der genauen Ursache dieser Atrophien. Malla et al. (2002) verglichen in ihrer CCT-Studie mittels CTRSS 114 Schizophrene mit Erstmanifestation mit Patienten, bei denen eine chronische Schizophrenie vorlag. Die Patienten mit Erstmanifestation zeigten eine mäßige Vergrößerung der Sulci und Ventrikel im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Ventrikelvergrößerung bei Verminderung des Hirnvolumens ist der am häufigsten bestätigte neurobiologische Befund bei schizophrenen Patienten. Insgesamt ergibt sich ein Trend zu einer deutlicheren Erweiterung des Ventrikelsystems bei Patienten mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf und einer Non-Response auf eine neuroleptische Behandlung. Auch wenn diese Befunde nicht spezifisch für schizophrene Erkrankungen und bei vielen anderen Hirnerkrankungen ebenfalls nachweisbar sind, deuten sie doch auf einen Verlust an Hirngewebe hin, der für das Verständnis der Pathogenese schizophrener Psychosen bedeutsam ist.

In Studien an monozygoten Zwillingen, von denen nur einer an Schizophrenie erkrankt war, hatten die erkrankten Zwillinge mit relativ kleinen Ventrikeln immer noch größere Ventrikel als ihre gesunden Zwillingsgeschwister. Ebenfalls wiesen sie im Vergleich zu ihren gesunden Geschwistern einen kleineren Temporallappen auf (Reveley et al., 1982; Suddath et al., 1990). Die Arbeit von McNeil et al. (2000) bestätigte dieses Ergebnis. In der Studie wurden 22 monozygote Zwillinge, diskordant für Schizophrenie (15 von den 22 Patienten waren mit dem Sample von Suddath et al., 1990 identisch) untersucht. Bei den erkrankten Zwillingen fanden sich signifikant kleinere rechte und linke Hippokampi sowie signifikant größere Seitenventrikelvolumina.

Morphometrische Untersuchungen der Hirnstrukturen mittels MRT zeigten bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine Volumenreduktion der grauen Substanz von 5-10 % (Andreasen et al., 1994). Die Metaanalyse von 193 MRT-Studien durch Shenton et al. (2001) lieferte wichtige Befunde in Bezug auf die Gehirnmorphologie von Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. 80 % der Studien zeigten eine Vergrößerung der Seitenventrikel sowie 73 % konnten eine Vergrößerung des dritten Ventrikels bei den Schizophrenen feststellen (Shenton et al., 2001). Johnstone et al. (1989) berichteten über einen bilateralen Volumenverlust im gesamten Temporallappen. Weiter wurden wesentliche Substanzdefekte im Planum temporale mit gleichzeitigem Volumenverlust nachgewiesen. Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die keine Volumenunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden nachweisen konnten (Lawrie et al., 1999). In der CCT-Studie von Howard et al. (1992) wurde dargestellt, dass Patienten mit Symptomen 1. Ranges nach K. Schneider im Vergleich zu Patienten mit differierender Symptomatik eine verminderte kortikale Atrophie zeigten. In weiteren MRT-Studien ließen sich auch erhebliche Volumenverluste des präfrontalen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen nachweisen (Andreasen et al., 1986; Shelton et al., 1988).

Patienten mit einer AVP stehen noch nicht lange im Fokus der Wissenschaft. Die CCT-Studien von Franzek et al. (1996) und Höffler et al. (1997) beschrieben als erste Arbeiten das Vorkommen einer Hirnatrophie bei der AVP und verglichen ihre Ergebnisse mit an Schizophrenie erkrankten Patienten als Kontrollgruppe. Höffler et al. (1997) untersuchten 3 Gruppen in ihrer CCT-Studie und beschrieben eine geringere zerebrale Atrophie bei Patienten mit einer zykliden Psychose im Vergleich zu Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt waren. Die Kontrollgruppen bestanden aus Patienten mit einer Ersterkrankung Schizophrenie und Patienten mit einem langen Krankheitsverlauf einer zykliden Psychose. Bei den Patienten mit einer zykliden Psychose wurden signifikante Unterschiede weder in der ersten Periode der Erkrankung noch nach vielen Jahren (Mittelwert 16,6 Jahre) der Erkrankung im Vergleich zu den Kontrollgruppen festgestellt. Die beobachtete Ventrikelvergrößerung im Krankheitsverlauf bei den Patienten mit einer zykliden Psychose steht eher mit dem Alter als mit der Dauer der Erkrankung im Zusammenhang. Die fehlende Ventrikelvergrößerung bei den Patienten mit einer zykliden Psychose im Gegensatz zu Schizophrenen widerspricht den CCT-Befunden aus der Würzburger Arbeitsgruppe von Franzek et al. (1996), die Hinweise für ein erhöhtes

Maß an CCT-Abnormalitäten bei der AVP in ihrer Arbeit fanden. Die Methodik dieser aufwendigen Studie war aber ungewöhnlich. Über einen Zeitraum von 5 Jahren wurden die CCT-Aufnahmen identifiziert, die entwicklungsbedingte (z. B. perinatal entstandene) Strukturauffälligkeiten zeigten, insbesondere Ventrikelasymmetrie und Ventrikelerweiterung. Die Patienten mit einem auffälligen CCT-Befund wurden nachuntersucht und blind polydiagnostisch diagnostiziert, daneben auch eine Kontrollgruppe mit normalen CCT-Befunden. Das Ergebnis zeigte bei Patienten mit einem auffälligen CCT-Befund ein signifikant gehäuftes Vorkommen einer zykliden Psychose, was die Hypothese der ätiologischen Bedeutung perinataler Schädigungen bei zykliden Psychosen unterstützen könnte. Das Ergebnis dieser Arbeit sollte aber aufgrund des Studiendesigns sehr vorsichtig bewertet werden. In einer weiteren Vergleichsstudie an Patienten mit Persönlichkeitsstörungen, manisch-depressiver Erkrankung, zykliden Psychosen, unsystematischen und systematischen Schizophrenien zeigte die Gruppe mit zykliden Psychosen die höchste Rate an nichtfokalen CCT-Auffälligkeiten. Beobachtet wurden Atrophien im Bereich der Sylvischen Fissur und des Frontallappens, Ventrikelerweiterungen sowie ventrikuläre Asymmetrien (Becker et al., 1995).

Betrachtet und wertet man die Daten der wenigen Arbeiten in Bezug auf die hirmorphologischen Unterschiede zwischen der Gruppe der AVP und der PS aus, so ergeben sich recht unterschiedliche und widersprüchliche Ergebnisse in den bisherigen Studien. Auf der einen Seite wurde eine geringere Atrophie bei Patienten mit einer zykliden Psychose im Vergleich zu Schizophrenen gefunden (Höffler et al., 1997), andererseits eine verstärkte Ventrikelasymmetrie und Ventrikelerweiterung bei Patienten mit einer zykliden Psychose (Franzek et al., 1996) beschrieben.

In unserer Arbeit ergaben sich hinsichtlich der Hirnatrophie keine Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Stichproben. Worin die genauen Ursachen (Studiendesign, Stichprobengröße) für die 3 unterschiedlichen Ergebnisse liegen, ist sehr schwer zu beantworten. Zur Klärung könnten zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen und einheitlichem Studiendesign beitragen.

Zusammenfassend betrachtet wurden in unserer Arbeit keine Hinweise darauf gefunden, dass sich Patienten mit einer AVP bzw. Patienten mit einer PS in ihrer Hirnmorphologie unterscheiden.

5.4 Vergleich der linken und rechten Großhirnhemisphäre

Der Vergleich der Atrophiewerte für die linke und rechte Hemisphäre zeigte bei beiden untersuchten Patientengruppen weder einen signifikanten Unterschied im Gesamtatrophiewert noch jeweils einzeln für die kortikale und ventrikuläre Atrophie. Numerisch war nur links eine größere kortikale Atrophie im Vergleich zu rechts festzustellen.

Die Untersuchung der einzelnen kortikalen Regionen (Frontal-, Okzipital-, Parietal-, Temporallappen und Sylvische Fissur) zeigte für die Patienten mit einer AVP einen signifikanten Unterschied bei den Seitenventrikel auf. Weitere Seitendifferenzen wurden in den anderen untersuchten Hirnregionen in beiden Patientengruppen nicht gefunden.

Die fehlenden Seitendifferenzen bei den untersuchten Hirnarealen in der Gruppe der PS in unserer Arbeit stehen im Widerspruch zu einigen früheren Untersuchungsergebnissen (Falkai et al., 1992; Honer et al., 1995; Malla et al., 2002). Dagegen ist der in unserer Arbeit gefundene signifikante Unterschied für die Seitenventrikel in der Gruppe der AVP in anderen Studien in der Form noch nicht beschrieben worden. Hier fand sich im Vorfeld nur eine allgemeine Aussage zur Ventrikelasymmetrie bei zykliden Psychosen (Becker et al., 1995; Franzek et al., 1996).

Die Lateralisierungsstörung kann im Rahmen einer neuronalen Entwicklungsstörung verstanden werden, wie sie als Ursache für die späteren hirmorphologischen und funktionellen Auffälligkeiten bei der Schizophrenie generell angenommen wird. Aufgrund verschiedener Hinweise kommt es zu dieser Entwicklungsstörung des Gehirns wahrscheinlich im 2. Trimenon der Schwangerschaft und damit in der Zeitperiode, in der sich auch die Lateralisierung des Gehirns ausbildet (Sauer und Weisbrod, 2000). Crow (1990, 1997) will eine rein genetische Determinierung der Schizophrenie nicht ausschließen. Er vermutet, dass die Schizophrenie die Folge einer ungünstigen Variante desjenigen Gens oder derjenigen Gene ist, welche die Entwicklung des Gehirns und dessen Asymmetrie determinierten.

Die Studienergebnisse zur Frage der Hemisphärenlateralisierung bei Schizophrenie sind keineswegs einheitlich. So wurden ausgeprägte links- als auch rechts-hemisphärische Störungen nachgewiesen, was vor allem bei Studien, welche Händigkeit und Sprache untersuchten, auffiel. Zahlreiche Variablen beeinflussten die Ergebnisse von Studien in diese Richtung. So wurde z. B. in MRT-Studien eine Interaktion der

Störung der Hemisphärenlateralisierung mit dem Geschlecht festgestellt. Die Hemisphärenasymmetrie scheint beim männlichen Geschlecht eine stärkere Ausprägung zu erfahren (Geschwind et al., 1968), was hormonelle oder chromosomale Einflüsse als Ursache neuroanatomischer Seitendifferenzen vermuten lässt (Petty, 1999). Sauer et al. (1998) verglichen in ihrer Studie weibliche und männliche Schizophrene untereinander und mit alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppen. Es bestanden in der Arbeit Alterationen der linkshemisphärischen Dipolorientierung bei männlichen und eine rechtshemisphärische Orientierung bei weiblichen Schizophrenen. Des Weiteren wurde eine Verminderung der grauen Substanz des linken posterioren Anteils des Gyrus temporalis superior bei männlichen Schizophrenen nachgewiesen. In den Kontrollgruppen fand sich eine stärkere vertikale Orientierung der Dipole rechtshemisphärisch bei Frauen und demgegenüber linkshemisphärisch bei Männern. Die Asymmetrie des Gyrus temporalis superior (insbesondere Planum temporale) ist am häufigsten repliziert worden, die eine Volumenvergrößerung zugunsten der linken Hemisphäre zeigt (Geschwind et al., 1968). Die Ergebnisse der Arbeit von Reite et al. (1997) erbrachten ebenfalls Hinweise für eine rechtshemisphärische Störung bei Frauen und eine linkshemisphärische Störung bei Männern. Zukünftige Studien müssen nun ausschließen, dass die stärker rechtshemisphärische Betonung der Abweichung bei Frauen nicht Ausdruck einer stärkeren affektiven Symptomatik ist, die regelmäßig mit rechtshemisphärischen Alterationen in Verbindung gebracht worden ist.

Jacobi und Winkler fanden bereits 1927 in ihrer pneumoencephalografischen Studie bei 9 von 19 schizophrenen Patienten eine Vergrößerung der lateralen Ventrikel, wobei diese im linken Ventrikel deutlicher ausgeprägt war. Dieses Ergebnis konnte auch in neueren Studien, die sich bildgebender Methoden wie der CT (Johnstone et al., 1976) und der MRT (Kelsoe et al., 1988; DeGreef, 1990) bedienen, bestätigt werden. Kelsoe et al. (1988) fanden in ihrer Arbeit eine Vergrößerung der Seitenventrikel, wobei dies insbesondere auf die posterioren Anteile und wiederum auch insbesondere auf den linken Ventrikel zutraf. Die Studie von DeGreef (1990) zeigte eine vor allem linkslateralisierte Vergrößerung des inferioren Teils des lateralen Ventrikels (temporales Horn) bei schizophrenen Patienten. Zu einem anderen Ergebnis sind Malla et al. (2002) in ihrer Arbeit gekommen. Hier zeigte sich ein größeres Temporalhorn rechts im Vergleich zu links. Der Verlust der normalen Asymmetrie im Bereich des Temporallappens wurde sowohl in bildgebenden Studien (Petty et al., 1995) als auch in post-mortem-Studien (Falkai et al., 1995)

nachgewiesen. Die vorliegende Asymmetrie, die links ein stärker ausgeprägtes Planum temporale aufweist als rechts, was funktionell mit der Sprachdominanz in Zusammenhang gebracht wird, kann bei der Schizophrenie aufgehoben oder sogar umgekehrt sein (Johnstone et al., 1989). Eine Umkehr der normalen Asymmetrie, also rechts ein größeres Planum temporale als in der linken Hemisphäre, fanden Petty et al. (1995) und Barta et al. (1997). In der durch Shenton et al. (2001) zusammengefassten Metaanalyse, die Asymmetrieveränderungen im Temporalappen bewertete, konnte eine rechtswendige Lateralität sowohl für die Patienten als auch für die Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Ähnliche Resultate erbrachte auch eine von Sommer et al. (2001) durchgeführte Metaanalyse, die bei Betrachtung des Gyrus temporalis superior in 13 von 14 Studien ein größeres Volumen der rechten Hemisphäre nachwies. Veränderungen der physiologischen Asymmetrieverhältnisse konnten auch für die Sylvische Fissur beobachtet werden (Falkai et al., 1992; Sommer et al., 2001). Die Ergebnisse aus der Studie von Malla et al. (2002) zeigten im links/rechts-Seitenvergleich bei Schizophrenen mit Erstmanifestation eine signifikante Vergrößerung der linken Sylvischen Fissur im Vergleich zur rechten Sylvischen Fissur. Auch für den Frontallappen wurden gestörte Asymmetrieverhältnisse beschrieben. Die bei Gesunden bestehende Asymmetrie, bei der der rechte Frontallappen größer ist als der linke Frontallappen, ist bei schizophrenen Patienten aufgehoben oder invertiert (Andreasen et al., 1986). In einer Stichprobe mit frühem Erkrankungsalter fanden Maher et al. (1998) in einer MRT-Studie eine weniger ausgeprägte Asymmetrie der Frontallappen. Die CCT-Studie von Crow et al. (1989) erbrachte bei einem frühen Beginn der Schizophrenie eine verminderte Asymmetrie im Bereich der Okzipitallappen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Falkai et al. (1995) in ihrer CCT-Studie. Auch Sommer et al. (2001) fanden in ihrer MRT-Studie Abweichungen in der Asymmetrie im Frontal- und Okzipitallappenbereich. Mittels des von Zilles et al. (1988) entwickelten und charakterisierten Gyrfizierungindex lässt sich eine signifikante Hypergyrie rechts-frontal bei Schizophrenen im Vergleich zu Kontrollgruppen zeigen.

Für die AVP sind Ergebnisse in Bezug auf die Asymmetrieverhältnisse noch nicht in dem Umfang wie für die Schizophrenie vorhanden. In den Studien von Franzek et al. (1996) und Becker et al. (1995) sind ventrikuläre Asymmetrien beschrieben worden. Franzek et al. (1996) fanden bei 14 von 16 Patienten mit einer zykliden Psychose (nach Leonhards Klassifikation) eine Ventrikelasymmetrie. Welcher Ventrikel genau betroffen ist, blieb jedoch offen. In der Arbeit von Warkentin et al. (1992) wurden bei

Patienten mit zyklischen Psychosen Messungen der zerebralen Durchblutung mittels der ¹³³Xe-Methode durchgeführt. Es wurde eine signifikante Erhöhung des mittleren hemisphärischen Blutflusses während der akut psychotischen Phase im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gefunden. Die Werte normalisierten sich nach Behandlung und klinischer Remission. Unterschiede wurden in der regionalen Verteilung festgestellt. So wiesen die Patienten gegenüber den gesunden Kontrollen einen signifikant niedrigeren Blutfluss rechts-frontal und einen signifikant höheren Blutfluss rechts-okzipital auf. Diese Verteilungsauffälligkeiten normalisierten sich ebenfalls nach Behandlung und Remission der Erkrankung. Diese Befunde sind deshalb so interessant, weil hier ein Unterschied zu Patienten mit schizophrenen Psychosen gezeigt wird, bei denen auch in der Exazerbation kein erhöhter hemisphärischer Blutfluss gefunden wurde und regionale Verteilungen (Hypofrontalität) persistierten.

Ein direkter Vergleich der linken und rechten Hemisphäre zwischen den beiden untersuchten Stichproben in unserer Arbeit ist in dieser Form noch nicht beschrieben worden. In zahlreichen Untersuchungen zur Schizophrenie sind Asymmetrieveränderungen mit differierenden Ergebnissen in den verschiedenen Hirnarealen beschrieben worden (Degreef et al., 1990; Falkai et al., 1992; Petty et al., 1995; Barta et al., 1997; Shenton et al., 2001). Unser Ergebnis, d. h. fehlende signifikante Seitendifferenzen bei der Schizophrenie, stimmt nicht mit den Ergebnissen aus früheren Untersuchungen überein.

In der Gruppe der AVP ist ein signifikanter Seitenunterschied für die Seitenventrikel explizit in den bisherigen Studien noch nicht beschrieben worden. Asymmetrieveränderungen sind bislang in Studien zu den AVP nur allgemein ohne spezielle Angabe eines bestimmten Hirnareals angegeben worden (Becker et al., 1995; Franzek et al., 1996). Worauf die fehlenden Unterschiede bei der Schizophrenie bzw. der signifikante Unterschied nur für die Seitenventrikel in der Gruppe der AVP zurückzuführen sind, ist nicht einfach zu beantworten. Der kleine Stichprobenumfang könnte die statistische Aussagekraft einschränken. Es wird in zukünftigen Studien wichtig sein, die Asymmetrieverhältnisse zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen an größeren, homogenen Stichproben zu erforschen und zu bewerten.

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Untersuchung keine Hinweise darauf gefunden werden, dass sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich der Asymmetrieverhältnisse in den untersuchten Hirnarealen voneinander unterscheiden.

5.5 Einflussvariablen auf den CTRSS-Summenwert der Hirnatrophie und Diagnose

Eine Komorbidität mit Alkoholmissbrauch, ein frühes Ersterkrankungsalter, Geburtskomplikationen sowie das gehäufte familiäre Auftreten dieser Erkrankungen haben einen negativen Einfluss auf die Prognose der Schizophrenie (Lieberman et al., 2001) und der AVP (Franzek et al., 1996).

Es galt nun die Hypothese zu überprüfen, ob Patienten mit den jeweiligen Einflussvariablen und einer damit eventuell verbundenen schlechteren Prognose einen höheren Atrophiewert aufwiesen. Das Alter und das Geschlecht mussten gegebenenfalls kontrolliert und berücksichtigt werden.

Des Weiteren wurde der Einfluss der Familienanamnese dahingehend untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von endogenen Psychosen bei Verwandten ersten Grades und einem eventuell größeren zerebralen Atrophiewert gibt, um daraus Hinweise auf eine Interaktion genetischer und morphologischer Parameter zu gewinnen. Ferner wurde der Einfluss von Geburtskomplikationen und frühkindlichen Entwicklungsstörungen auf den Atrophiewert untersucht.

5.5.1 Alkoholabhängigkeit

Eine Schizophrenie und Drogen- oder Alkoholabhängigkeit bzw. -missbrauch kommen häufig gemeinsam vor. Zu dieser Erkenntnis kam schon Graeter 1909 und stellte fest, dass „Alkoholismus und hebephrenische Psychosen häufig bei ein und demselben Individuum vorkommen“. Der Missbrauch von Alkohol kann Psychosen mit schizophrenieähnlichem Verlauf auslösen, wobei das Suchtverhalten für die Genese der psychotischen Symptomatik ursächlich bedeutsam ist. Daneben kann aber auch eine bestehende psychotische Erkrankung ihrerseits zu Suchtproblemen beitragen. Die Zuordnung einer psychotischen, insbesondere einer paranoid-halluzinatorischen Symptomatik bei einem Patienten mit positiver Alkoholanamnese kann bereits in der Diagnostik erhebliche Probleme bereiten, denn durch chronischen Alkoholismus alleine können Halluzinosen und andere Psychosen ausgelöst werden, die von schizophrenen Psychosen schwer abzugrenzen sind (Soyka, 1994).

Die Arbeit von Sullivan (2000) verglich 61 gesunde Männer, 25 Männer mit Alkoholabusus, 27 Männer mit Schizophrenie und 19 mit einer Schizophrenie und gleichzeitigem Alkoholabusus mittels MRT zur Fragestellung von strukturellen Hirnveränderungen. Die Schlussfolgerung dieser Studie ist, dass eine Reduktion des

Kleinhirngewebes bei Schizophrenie nur dann vorkommt, wenn gleichzeitig ein Alkoholabusus vorliegt. Im Vergleich dazu konnte eine Vergrößerung des vierten Ventrikels bei Schizophrenie ohne Alkoholabusus festgestellt werden, wobei die Ventrikelvergrößerung bei gleichzeitigem Alkoholabusus noch verstärkt war.

Im Gegensatz zur Schizophrenie fehlen für die AVP noch aussagekräftige Studien zu einer Komorbidität mit Alkoholmissbrauch.

In unserer Studie bestand ein Alkoholkonsum nur bei 2 von insgesamt 62 untersuchten Patienten. Die Beantwortung der Frage nach dem Überwiegen eines Geschlechts, nach einem eventuell höheren Atrophiewert bei gleichzeitigem Alkoholabusus oder ein früheres Ersterkrankungsalter bleibt aufgrund der geringen Anzahl in dieser Arbeit dadurch offen.

5.5.2 Ersterkrankungsalter

Mehr als die Hälfte aller Schizophrenien beginnen vor dem 30. Lebensjahr. Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter von Patienten mit einer Schizophrenie liegt beim weiblichen Geschlecht bei 25-30 Jahren, bei denen ein zweiter Häufigkeitsgipfel in der Menopause auffällt (Häfner et al., 1998) und beim männlichen Geschlecht bei 20-25 Jahren. Es gibt aber auch charakteristische Unterschiede im Prädilektionsalter für die einzelnen Subtypen der Schizophrenie. So tritt z. B. der hebephrene Subtyp vorwiegend im Jugendalter, der paranoid-halluzinatorische Subtyp vorwiegend im 4. Lebensjahrzehnt auf (Möller et al., 2003).

Die AVP manifestiert sich im Vergleich zur Schizophrenie später (Marneros et al., 2000). Perris (1974) fand in seiner Arbeit unter 60 Patienten mit einer zykliden Psychose einen Mittelwert von 32,2 Jahren für Frauen und von 26,2 Jahren für Männer. Jorgensen et al. (1997) beschrieben in ihrer einjährigen Follow-up Studie ein höheres Durchschnittsalter für Frauen im Vergleich zu Männern (39 Jahre vs. 30 Jahre). Zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf das Ersterkrankungsalter kam auch die Nottinghamstudie (Singh et al., 2004). In der Studie von Das et al. (2001) lag das Durchschnittsalter der Patienten mit einer AVP bei der Erstepisode schon bei 25 Jahren, was deutlich im Widerspruch zu den anderen Studienergebnissen steht. In der Arbeit von Jorgensen (1995) lag das Ersterkrankungsalter in der Gruppe mit einer AVP bei 38 (\pm 10) Jahren und war damit signifikant höher als in der Gruppe der schizophrenen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 29 (\pm 10) Jahren.

In unserer Stichprobe lag das Ersterkrankungsalter für die AVP bei durchschnittlich 35,7 Jahren und bei Patienten mit einer PS bei durchschnittlich 35,3 Jahren. Dies steht aber nicht im Widerspruch zu dem oben dargestellten Unterschied, da die Patientengruppe mit einer PS so ausgewählt worden war, dass sie hinsichtlich des Alters mit den AVP-Patienten parallelisiert war. Nach dem 50. Lebensjahr erkrankten nur noch wenige Patienten in den beiden Patientengruppen der Studie. Getrennt nach Geschlechtern sahen wir in der Gruppe der AVP bei Frauen ein durchschnittliches Ersterkrankungsalter von 37 Jahren und bei Männern von rund 29 Jahren. In der Gruppe mit einer PS erkrankten die Frauen im Durchschnitt 14 Jahre später im Vergleich zu den Männern (38 Jahre vs. 24 Jahre). In beiden Gruppen unterschied sich das Ersterkrankungsalter hinsichtlich des Geschlechts recht stark voneinander. Der Altersunterschied war in beiden Stichproben nicht signifikant aber es zeigte sich, dass die Frauen bei der Ersterkrankung tendenziell älter waren.

Weiter sollte nun die Hypothese überprüft werden, ob Patienten mit einem frühen Ersterkrankungsalter einen höheren zerebralen Atrophiewert aufweisen. Über den Zeitpunkt der Entstehung struktureller und funktioneller Anomalitäten in der Schizophrenie liegen keine konkreten Erkenntnisse vor. Es existieren zwei hauptsächlich vertretene Erklärungsversuche. Einerseits wird ein neuro-degenerativer Mechanismus angenommen. Andererseits wird die so genannte „neurodevelopmental“-Hypothese vertreten, die davon ausgeht, dass sich ätiologische und pathologische Faktoren vor dem eigentlichen Ausbruch der Erkrankung, möglicherweise in der Gravidität, manifestieren und so die normale Hirnentwicklung unterbrechen (Bloom et al., 1993). Die Veränderungen in der frühen Hirnentwicklung legen die Grundlage für das Risiko, im Verlauf des Lebens an einer klinisch manifesten Schizophrenie zu erkranken (Weinberger et al., 2002). Wenn das Hirngewebe frühzeitig geschädigt wird, könnte sich das als Atrophie darstellen. Verglichen mit schizophrenen Erwachsenen zeigen Patienten mit einer juvenilen Schizophrenie ausgeprägte prä-morbide Störungen im kognitiven, sprachlichen und sozialen Bereich (Jacobsen et al., 1998). Die neurodegenerative Theorie der Schizophrenie erlebte in den letzten Jahren erneut eine Renaissance (DeLisi, 1997; Davis et al., 1998) und wurde durch neuere bildgebende Befunde belegt, die ein Fortschreiten hirmorphologischer Veränderungen mit der Dauer der Erkrankung zeigten (DeLisi, 1997; Davis et al., 1998). Histologisch wird über eine Zellzahlverminderung in einzelnen Hirnregionen (z. B. Thalamus), eine gestörte Zytoarchitektur in einzelnen paralimbischen Regionen

und die fehlende Gliose an schizophrenen Gehirnen berichtet, was Hinweise auf eine frühzeitig stattfindende Störung geben könnte (Andreasen et al., 1999).

Einen neuropathologischen-degenerativen Prozess als Ursache für die AVP, wie für die Schizophrenie beschrieben, erscheint vielen Autoren zweifelhaft und wird für die AVP weitgehend abgelehnt (Pillmann und Marneros, 2003). Der AVP muss ein anderer pathogenetischer Mechanismus zu Grunde liegen. Die Anwendung der Hypothese der neuronalen Entwicklungsstörung für die AVP ist umstritten. Leonhard betonte in seinen klinischen Beschreibungen und Studien zur Pathogenese der zykliden Psychosen eine geringere genetische Belastung und sah vielmehr die somatischen Faktoren als einen wichtigeren Auslöser der Erkrankung (Leonhard, 1981). Murray et al. (1992) sahen psychotische Erkrankungen mit Beginn im späteren Erwachsenenalter wahrscheinlich mehr zum heterogenen Ursprung, wobei ein Teil dieser Störungen einen phasenhaften Verlauf, Häufung bei Frauen, mehr positive Symptome, weniger negative Symptome und ätiologische Gemeinsamkeiten mit den affektiven Psychosen habe. Für die affektiven Psychosen, die Gemeinsamkeiten mit der AVP aufweisen, verneinen die Autoren den Ursprung in einer Hirnentwicklungsstörung (Murray et al., 1992).

Das Ersterkrankungsalter für die beiden Stichproben in unserer Studie stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien in Bezug auf das Prädilektionsalter überein (Häfner et al., 1998; Marneros et al., 2000). Eine frühzeitige Ersterkrankung kann gleichzeitig auch eine längere Krankheitsdauer bedeuten. Die Korrelation von Erkrankungsdauer und Hirnatrophie nimmt einen wichtigen Platz bei der Klärung der Frage ein, ob die morphologischen Gehirnveränderungen bei Schizophrenen progredienter oder eher statischer Natur sind. Die meisten Studien an schizophrenen Erwachsenen konnten keinen Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Veränderungen der verschiedensten Hirnregionen finden (Marsh et al., 1994; Whitworth et al., 1998). Diverse Longitudinalstudien mit adoleszenten Schizophrenen zeigten durchaus fortschreitende Volumenminderungen vor allem im Thalamus, den Seitenventrikeln und in temporären Strukturen, diese folgen jedoch keinem linearen Verlauf und sind vor allem auf diesen Altersabschnitt begrenzt (Rapoport et al. 1999; Giedd et al., 1999). Zu den häufigsten beschriebenen Befunden bei jugendlichen Schizophrenen zählt der Volumenverlust in den Thalami (Jacobsen et al., 1996; Rapoport et al., 1997).

Höffler et al. (1997) stellten in ihrer Studie zu den zykliden Psychosen die Hypothese auf, dass die beobachtete Ventrikelvergrößerung im Krankheitsverlauf eher mit dem Alter als mit der Erkrankungsdauer im Zusammenhang steht.

Die Ergebnisse in unserer Arbeit, in der sich auch kein Einfluss des Ersterkrankungsalters auf den Atrophiewert unter Berücksichtigung des Alters bei der CCT-Anfertigung zeigte, stimmen mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren und Studien überein.

5.5.3 Auftreten von endogenen Psychosen bei Verwandten ersten Grades

Die familiäre Belastung ist der am besten etablierte Risikofaktor bei der Schizophrenie (Mortensen et al., 1999). Die Kinder eines an Schizophrenie erkrankten Elternteils haben ein deutlich höheres Risiko, selbst schizophren zu erkranken und gelten als High-risk-Kinder für Schizophrenie. Das Risiko ist im Fall von schizophrenen Müttern etwas größer als bei schizophrenen Vätern und ist etwas geringer, wenn schizophrene Geschwister vorhanden sind (Mortensen et al., 1999). Mehrere Studien der letzten Jahre versuchten Zusammenhänge zwischen diesen fundamentalen neurobiologischen Charakteristiken und der genetischen Expression aufzuzeigen, indem Verwandte schizophrener Patienten in die Untersuchungen einbezogen wurden. Cannon et al. (1993) zeigten dabei in der Kopenhagener Hochrisiko-Studie schizophrenietypische kortikale Veränderungen bei den einbezogenen Hochrisikopatienten, die zusätzlich mit dem Grad des genetischen Risikos positiv korrelierten. Diese Befunde wurden durch andere Studien gestützt, die z. B. vergrößerte Seitenventrikel (Sharma et al., 1998), Volumenreduktion in Frontal- und Temporallappen (Cannon et al., 1998), verkleinerte Thalami (Lawrie et al., 2001) oder die Vergrößerung des dritten Ventrikels (Lawrie et al., 1999; Staal et al., 2000) auch bei gesunden Verwandten schizophrener Patienten beschrieben. Darüber hinaus beschrieben McDonald et al. (2002) in ihrer Studie eine Temporallappenreduktion bei gesunden Verwandten schizophrener Patienten. Cannon et al. (1998) stellten ähnliche Veränderungen des temporalen grauen Marks bei gesunden Verwandten im Sinne einer Reduktion dar. Diese separate Betrachtung von grauer und weißer Substanz bei der Erforschung hirnmorphologischer Veränderungen der Schizophrenie bekommt bei diesen Ergebnissen erneut Bedeutung. Diese zum Teil ähnlichen Gehirnveränderungen, wie bei den Patienten, sollen Ausdruck der erhöhten Disposition der Verwandten für eine schizophrene Psychose sein und maßgeblich durch den ähnlichen Genotyp bestimmt sein.

Im Gegensatz zur Schizophrenie sieht Leonhard hinsichtlich der Ätiologie bei den zykliden Psychosen eine geringere familiäre Belastung (Leonhard, 1976, 1981).

In der Studie von Jabs et al. (2006) sollte anhand von Familiendaten die nosologische Abgrenzbarkeit zyklider Psychosen gegenüber manisch-depressiven Erkrankungen untersucht werden. Verwandte von Patienten mit zykliden Psychosen zeigten im Vergleich zu Verwandten von Patienten mit manisch-depressiven Erkrankungen signifikant niedrigere Morbiditätsrisiken für funktionelle Psychosen. Gegenüber Kontrollpersonen fand sich bei zykliden Psychosen kein signifikant erhöhtes familiäres Morbiditätsrisiko für Psychoseerkrankungen. Die in der Zwillingsstudie von Franzek et al. (1998) erhobenen Befunde zeigten ein geringeres Maß für die Erblichkeit bei zykliden Psychosen.

In unserer Studie gab es bei 11 Patienten (17,7 %) eine endogene Psychose bei Verwandten ersten Grades. Dabei war der Anteil der Patienten mit einer positiven Familienanamnese in der PS-Gruppe geringfügig höher als in der AVP-Gruppe. Die beiden Untergruppen unterschieden sich in der Anzahl der Patienten damit nicht signifikant voneinander. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und erhöhten Atrophiewerten konnte in unserer Arbeit für beide untersuchten Stichproben nicht gefunden werden. Der CTRSS-Summenwert für beide Stichproben war bei positiver Familienanamnese kleiner im Vergleich zur negativen Familienanamnese. Das Alter bei Erstmanifestation ist für die Gruppe mit negativer Familienanamnese höher und das Alter korreliert mit dem CTRSS-Summenwert positiv.

Der fehlende Zusammenhang von hirmorphologischen Veränderungen bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese in unserer Arbeit steht im Widerspruch zu den Ergebnissen aus etlichen Studien z. B. von Lawrie et al. (2001), Cannon et al. (1998) und Sharma et al. (1998). Diese Diskrepanz könnte auf die zu kleine Anzahl an untersuchten Probanden zurückzuführen sein. Auch der Verzicht auf eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden zum Vergleich stellt eine Limitierung der Untersuchungsergebnisse dar. In nachfolgenden Studien wäre ein größerer Stichprobenumfang erforderlich. Des Weiteren müsste das Einbeziehen von Risikopatienten und Kontrollgruppen diskutiert werden.

5.5.4 Geburtsverlauf

Die dänischen Wissenschaftler Mednick und Schulsinger stellten Anfang der 1960er Jahre die Hypothese auf, dass Geburtskomplikationen ein Risikofaktor für die Schizophrenie sein könnten. Die Untersuchungsergebnisse der Studie von Kunugi et al. (2001) erbrachten Belege dafür, dass Geburtskomplikationen bei Schizophrenen ein potenter Marker für eine ungünstigere Prognose sind.

Während der Schwangerschaft und Geburt erworbene Komplikationen, z. B. Infektionskrankheiten der Mutter (Influenzavirus, Rötelnvirus), Traumata, frühzeitige Blutungen, Depressionen und Stress führen zu einer Erhöhung des relativen Risikos um 1,5 bis 2,0 an einer Schizophrenie zu erkranken. Schädigungen, die die Mutter im 2. Trimenon treffen, können sich besonders gravierend auf das Kind auswirken (Barr et al., 1990; Bloom et al., 1993). In dieser Phase läge demnach ein besonders vulnerabler Zeitraum des sich entwickelnden Gehirns für derartige Umwelttoxene vor. Einen späteren Zeitpunkt der Störung schließt die nicht nachweisbare Gliose aus (Harrison, 1999). Antworten zu der Frage, wann das kritische Zeitfenster ist, haben Erfahrungen mit einer Reihe natürlicher Szenarien geliefert. Hier sah man nun den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Schwangerschaft und dem Einfluss der Stressoren auf die Mutter, wo später die Kinder an einer Schizophrenie erkrankt waren.

Im Winter (Februar/März) Geborene haben das größte, im Sommer (August/September) Geborene das geringste Erkrankungsrisiko für die Schizophrenie. Geburtskomplikationen scheinen sich bei schizophrenen Frauen in den Wintermonaten zu häufen (Mortensen et al., 1999).

In der Arbeit von Owen et al. (1988) wurden Patienten, die mit der Diagnose Schizophrenie entlassen worden waren, nachträglich zu Geburtskomplikationen in der Vorgeschichte befragt. Von den 61 Studienpatienten hatten 14 eindeutige Geburtskomplikationen. Die Patienten mit definitiven Geburtskomplikationen waren jünger und zeigten im CCT eine Vergrößerung der Ventrikel und eine Erweiterung der kortikalen Sulci und Fissuren im Vergleich zu Patienten ohne Geburtskomplikationen. Alvir et al. (1999) fanden in ihrer Studie bei Patienten mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie in der Gruppe mit Geburtskomplikationen ein signifikant größeres laterales Ventrikelvolumen sowie Störungen in der Hemisphärenlateralisation gegenüber der Gruppe ohne Geburtskomplikationen. Stefanis et al. (1999) verglichen die Gehirne von schizophrenen Patienten mit Schwangerschafts-

bzw. Geburtskomplikationen (ohne positive Familienanamnese) mit Gehirnen von Patienten, die keine Schwangerschafts- bzw. Geburtskomplikationen (mit positiver Familienanamnese) in der Anamnese aufwiesen. Dabei waren Substanzreduktionen im Bereich des linken Hippocampus lediglich bei der Gruppe mit Geburtskomplikationen in der Vorgeschichte nachweisbar. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass eine toxische Schädigung der Hippocampi vor, unter oder nach der Geburt das Risiko für das Auftreten einer schizophrenen Erkrankung unabhängig vom genetischen Risiko erhöht. McNeil et al. (2000) stellten in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen Schwangerschaftskomplikationen (vor allem prolongierte Wehen) sowie direkten Geburtskomplikationen und den bei den diskordanten Zwillingspaaren nachweisbaren hirmorphologischen Veränderungen dar. Die Frage, warum von zwei genetisch identischen Individuen nur eines erkrankt, kann man damit allerdings nicht beantworten. Es liegt jedoch die Annahme nahe, dass frühzeitige Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle spielen. Die Studien von Smith et al. (1996, 1998) konzentrierten sich auf die Untersuchung von Hirnveränderungen bei Schizophrenen in Abhängigkeit von Geschlecht, Beginn der Erkrankung und Geburtskomplikationen. Smith et al. (1996) untersuchten ausschließlich männliche Schizophrenen, da bis dahin in den Studien die Auswirkungen des Geschlechtes auf die Hirnmorphologie überwiegend unberücksichtigt geblieben waren. Es wurden beim Vergleich von männlichen Schizophreniepatienten mit und ohne Geburtskomplikationen keine unterschiedlichen Hirnvolumina (Ventrikel und Sulci) festgestellt, was in einem Widerspruch zu den vorher interpretierten Studienergebnissen steht. Smith et al. (1998) zeigten weiter, dass die Ventrikelgröße bei den männlichen Patienten ohne Geburtskomplikationen signifikant mit dem Alter zunahm, nicht aber bei denen mit Geburtskomplikationen. Nicolson et al. (1998) zeigten in ihrer Studie einen fehlenden Einfluss von Geburtskomplikationen auf die Entwicklung einer Schizophrenie.

Unklar ist, ob die Argumentationen eines höheren Risikos für eine Schizophrenie bei Vorliegen von Geburtskomplikationen auch auf die AVP übertragen werden können. Leonhard (1976) fand in seiner Studie heraus, dass Patienten mit zykliden Psychosen unter Mehrlingsgeburten überrepräsentiert sind. Gleichzeitig traten schwere Geburtskomplikationen wie z. B. Sauerstoffmangel unter der Geburt auf und es wurde ein geringeres Geburtsgewicht festgestellt. Die Würzburger Arbeitsgruppe um Beckmann favorisierte die Hypothese, dass sich zyklide Psychosen mit einer größeren Anzahl von äußeren Einflüssen während der Schwangerschaft und unter der Geburt im Vergleich zu anderen endogenen Psychosen auszeichnen (Stöber et

al., 1997). In ihrer Studie wurden 40 Mütter von zykliden Patienten und Kontrollpersonen evaluiert. Es fanden sich mehr Infektionen, insbesondere grippale Infekte oder fieberhafte Erkältungen, im 1. Trimenon bei Müttern von Patienten mit einer zykliden Psychose. Diese Befunde weisen im Vergleich zur Infektionshäufigkeit von Müttern im 2. Trimenon bei der Schizophrenie auf unterschiedliche Vulnerabilitätsperioden für Entwicklungsstörungen des Gehirns hin, die in der Ätiologie unterschiedlicher Subgruppen endogener Psychosen relevant sein könnten. In der Zwillingsstudie von Franzek und Beckmann (1996) hatten die kranken Zwillinge signifikant häufigere und schwerwiegendere Geburtskomplikationen erlitten als die gesunden Geschwisterzwillinge. Das galt nur für die diskordanten eineiigen Paare. Bei den konkordanten Paaren mit zykliden Psychosen waren es die schwerer erkrankten Partner, die mehr Geburtskomplikationen aufwiesen. Auch diese Befunde weisen darauf hin, dass bei zykliden Psychosen Erbfaktoren nur eine untergeordnete, somatische Einflüsse dagegen eine größere Rolle in der Ätiologie spielen. In unserer Arbeit hatte 1 Patient in der Patientengruppe der AVP und 2 Patienten in der Patientengruppe der PS eindeutige Zeichen von Geburtskomplikationen (z. B. Asphyxie, niedriges Geburtsgewicht). Signifikante Unterschiede traten zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen in dieser Arbeit nicht auf.

Zusammenfassend können wir in der vorliegenden Untersuchung durch die geringe Anzahl an Patienten mit Geburtskomplikationen keine Aussage zum Risiko eines erhöhten Atrophiewertes bei Geburtskomplikationen in den untersuchten Patientengruppen machen.

5.5.5 Frühkindliche Entwicklungsstörungen

In unserer Studie wurde bei 6 Patienten (9,7 %) von insgesamt 62 Patienten eine frühkindliche Entwicklungsstörung in der Anamnese erhoben. Die Untersuchung des Einflusses von frühkindlichen Entwicklungsstörungen auf den Atrophiewert erbrachte keine Signifikanz. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind weitere Aussagen nicht möglich.

Im Gegensatz zu unserem Ergebnis eruierten mehrere Studiengruppen, die Patienten mit Schizophrenie im Erwachsenenalter untersuchten, Entwicklungsstörungen in ihrer Kindheit (Nicolson und Rapoport, 1999). Diese sogenannten prämorbid Faktoren äußern sich als sprachliche, motorische, kognitive und soziale Einschränkungen (Niemi et al., 2003) und stützen die Annahme einer frühen Läsion als Ursache der Erkrankung.

In den High-risk-Studien (Kopenhagen, New York, Edinburgh) für Schizophrenie wurden High-risk-Kinder untersucht. Als „High-risk-Kinder für Schizophrenie“ gelten Kinder mit mindestens einem schizophoren Elternteil. Die Kinder wiesen eher ein Untergewicht bei der Geburt auf. Des Weiteren zeigten die Kinder kurz nach der Geburt und in den ersten Lebensjahren vermehrt neuromotorische Auffälligkeiten (McNeil et al., 1993). In der Folge beobachtete man eine allgemeine Entwicklungsverzögerung. So erreichten die betroffenen Kinder Entwicklungsschritte wie Sitzen, Stehen, Gehen oder Sprechen verspätet oder unvollständig (Johnstone, 1998). Je später Entwicklungsschritte (Sitzen, Stehen, Gehen, Sprechen) erreicht werden, desto früher kann die Erkrankung Schizophrenie ausbrechen (Häfner, 2000). Bei erwachsenen Schizophrenen waren neuromotorische Normabweichungen und negative Affekte in der Kindheit mit einer Ventrikelvergrößerung assoziiert (Walker et al., 1996). Dieses Ergebnis stützt die Hypothese, dass die Ventrikelvergrößerung bei Schizophrenen durch eine frühe Störung der Hirnreifung bedingt ist und nicht durch den Krankheitsprozess, der sich während des klinischen Ausbruchs manifester psychotischer Symptome auswirkt (Weinberger, 1995).

Die Frage des Einflusses von frühkindlichen Entwicklungsstörungen auf die Hirnmorphologie ist nicht einfach zu beantworten. Diese sogenannten prämorbid Faktoren erhöhen das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken. Damit einhergehend sind hirmorphologische Veränderungen bei der Schizophrenie in vielen Studien beschrieben worden, die in unserer Studie nicht aufgezeigt werden konnten.

Im Gegensatz zur Schizophrenie existieren für die AVP zu dieser Fragestellung fast keine Untersuchungen. Perris (1974) berichtete in seiner Studie über die Position in der Geschwisterreihe für seine 60 untersuchten zykliden Patienten und fand keine Auffälligkeiten. In der Untersuchung wurde eine frühe Trennung von den Eltern bei 31,7 % der Patienten beschrieben, das ist signifikant häufiger als die 18,4 % einer früher untersuchten Kohorte bipolarer Patienten.

In der HASBAP wurde dieser Fragestellung von frühkindlichen Entwicklungsstörungen bei der AVP anhand der eigenen Berichte der Betroffenen nachgegangen und bewertet. Störungen in der frühkindlichen Entwicklung wurden als Verzögerung oder Unterbrechung der normalen Entwicklung vor dem Schulalter in einem der folgenden Bereiche definiert: kognitive und physische Entwicklung sowie Entwicklung der Kommunikation. In der Studie wurden insgesamt wenig signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Es ist jedoch anzumerken, dass signifikant mehr

Patienten mit PS frühkindliche Entwicklungsstörungen im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen aufweisen, während es derartige Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patienten mit einer AVP nicht gibt.

Die frühkindlichen Entwicklungsstörungen, die im Zusammenhang mit der Pathogenese der Schizophrenie stehen, spielen bei der AVP im Vergleich zur Schizophrenie wahrscheinlich eine geringere oder gar keine Rolle.

Zusammenfassend konnten wir mit unseren Untersuchungsergebnissen keinen Beitrag zur Aufklärung des Einflusses von frühkindlichen Entwicklungsstörungen auf die Hirnmorphologie in den beiden untersuchten Patientengruppen leisten.

5.6 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit ist in ihrem Aussagegehalt teilweise limitiert, was bei möglichen Schlussfolgerungen zu beachten ist.

Dazu gehört die unausgeglichene Geschlechterverteilung mit einem Überwiegen weiblicher Patienten in den beiden untersuchten Stichproben. Für die Gruppe der AVP wird in der Literatur ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes beschrieben (Pillmann et al., 2007), dagegen liegt bei der Schizophrenie ein annähernd ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vor (Möller, 2003). Unsere beiden untersuchten Patientengruppen sind nach Alter und Geschlecht parallelisiert worden. Dadurch kommt es aber zu einem Verschieben des ausgeglichenen Geschlechterverhältnisses bei der Schizophrenie zu Gunsten der Frauen. Somit stellt sich die Frage nach einer eingeschränkten Repräsentation der Stichprobe bei dieser angepassten Geschlechterverteilung.

Das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe stellt eine weitere Einschränkung der Studie dar. Das Hauptziel der Untersuchung war jedoch, die beiden Patientengruppen miteinander zu vergleichen. Für die Interpretation der Ergebnisse ergaben sich daraus gewisse Einschränkungen z. B. bei der Diskussion um die fehlende links/rechts-Seitendifferenz der Sylvischen Fissur bei der Schizophrenie oder die beschriebene Asymmetrie der Seitenventrikel in der AVP-Gruppe. Eine einbezogene Kontrollgruppe aus gesunden Probanden hätte in die Studienergebnisse insofern mehr Klarheit bringen können, ob der gesehene oder fehlende Unterschied physiologisch oder Ausdruck einer seitendifferenten Hirnatrophie ist.

Des Weiteren handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. Diese zeigen Vorteile (ethisch unbedenklich, preiswerter, schnellere Durchführung), aber auch

Nachteile (dienen nur zur Generierung von Hypothesen, Richtung eines Kausalzusammenhanges kann nicht endgültig geklärt werden). Ferner ist man auf die Erinnerungen der Patienten und alte Unterlagen angewiesen, was eine Fehlerquelle darstellen kann. In unserer Studie könnte sich daraus ein Selektionsbias ergeben, da Patienten, die an anderen Kliniken eine CCT-Aufnahme erhalten haben, nicht berücksichtigt wurden. Da eine CCT-Aufnahme jedoch in der Untersuchungsperiode zur Routinediagnostik gehörte, dürfte sich daraus keine bedeutende Verzerrung ergeben. Die CCT-Aufnahmen sind bei den Patienten teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf angefertigt worden, wodurch Fragen zum Zeitpunkt des Auftretens bestimmter Merkmale nicht genau beantwortet werden können.

Eine weitere Einschränkung könnte aus der Verwendung des visuellen Auswertungsverfahrens resultieren, wobei wir aber eine hohe Reliabilität für das von uns angewandte Verfahren (CTRSS) zeigen konnten.

Die von uns untersuchten Patientengruppen hatten jeweils 31 Patienten und es wurden keine Gruppenunterschiede aufgedeckt. Ob ein größerer Stichprobenumfang und die Verwendung einer Kontrollgruppe Gruppenunterschiede aufgedeckt hätten, bleibt unbeantwortet und schränkt die Aussagefähigkeit der Studie ein.

Die Arbeit sollte deswegen als explorative Untersuchung an einer klinischen Patientengruppe aufgefasst werden, welche vorhandene Unterschiede aufdeckt, aber nicht grundlegend zur Hypothesenverifizierung dienen sollte.

5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit aus der Universitäts- und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden die hirmorphologischen Befunde von Patienten mit einer AVP mit denen von Patienten mit einer PS verglichen.

Mit Hilfe eines standardisierten Auswertungsverfahrens (CTRSS) wurden retrospektiv die CCT-Aufnahmen von insgesamt 62 Patienten analysiert. Über die ermittelte Interraterreliabilität konnten wir beweisen, dass die gewählte Methode ausreichend reliabel ist.

Im Ergebnis war der Vergleich der Hirnatrophiegrade der beiden untersuchten Patientengruppen statistisch nicht bedeutsam verschieden. Numerisch ergab sich bei den Patienten mit PS im Vergleich zur Gruppe mit AVP eine größere Gesamtatrophie

sowie eine größere kortikale und ventrikuläre Atrophie. Das Ergebnis erreichte keine Signifikanz.

Der Vergleich der linken und rechten Hirnhemisphäre zeigte nur für die Seitenventrikel in der AVP-Gruppe einen signifikanten Unterschied. Dieser Unterschied wurde aber auch erst in den Berechnungen der sekundären Analyse deutlich. Die übrigen untersuchten Hirnregionen zeigten für beide untersuchten Patientengruppen im Seitenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Patienten mit Verwandten ersten Grades, die ebenfalls an einer endogenen Psychose litten, zeigten numerisch ein jüngeres Ersterkrankungsalter als Patienten ohne positive Familienanamnese, wobei in beiden untersuchten Patientengruppen keine Signifikanz erreicht wurde. Ein Zusammenhang mit der Hirnmorphologie konnte für beide Patientengruppen ebenfalls nicht gezeigt werden.

Bei den weiteren untersuchten Einflussvariablen waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Die gefundenen Veränderungen können wie folgt interpretiert werden:

Hinsichtlich der Atrophiegrade finden sich zwischen der Gruppe der AVP und der PS keine Unterschiede. Auch eine Tendenz zu einer größeren kortikalen oder ventrikulären Atrophie für eine der Patientengruppen konnte nicht aufgezeigt werden. Um eventuell doch bestehende Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Stichproben ermitteln zu können, sind größere Patientengruppen erforderlich.

Des Weiteren wäre das Einbeziehen von gesunden alters- und geschlechtsparallelisierten Vergleichsgruppen in neuen Studien notwendig.

Die nicht gefundenen Unterschiede in der Studie könnten aber auch eine Bestätigung der Kontinuumshypothese sein. Danach hätten die untersuchten Krankheitsbilder einen gemeinsamen Ursprung oder gehören zu einer Gruppe.

In diesem Fall sind große Unterschiede in der Hirnmorphologie nicht zu erwarten.

Für die AVP sind im Vergleich zur Schizophrenie noch nicht so eindeutige makroskopische Auffälligkeiten in der Hirnmorphologie beschrieben worden. Die CCT-Aufnahmen, welche routinemäßig zum Ausschluss hirnorganischer Erkrankungen durchgeführt werden, erlauben keine Aussage zu den prognostischen Verläufen dieser Krankheit.

Die Weiterführung weiterer Untersuchungen zusätzlich im mikroskopischen und funktionellen Bereich zur Ursachenforschung der beiden untersuchten Krankheitsbilder erscheint sinnvoll.

Wir konnten in unserer Arbeit keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Art der Erkrankung und CCT-Befunden finden. Die Arbeit sollte deswegen als Forschungsansatz gesehen werden sowie die methodische und klinische Forschung weitergeführt werden, um eine adäquate Therapie für die betroffenen Patienten zu entwickeln.

6 Literaturverzeichnis

1. Alvir J M, Woerner M G, Gunduz H, Degreef J, Lieberman J A: Obstetric complications predict treatment response in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine* 29 (1999) 621-627
2. Andreasen N C, Olsen S A, Dennert J W: Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *American Journal of Psychiatry* 139 (1982) 297-302
3. Andreasen N C, Nasrallah H A, Dunn Y: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 43 (1986) 136-144
4. Andreasen N C, Swayze V W, Flaum M, Yates W R, Arndt S, McChesney C: Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 47 (1990) 1008-1015
5. Andreasen N C: Morphometry of the Superior Temporal Plane In Schizophrenia: Relationship to Clinical Correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16 (1994) 284-294
6. Andreasen N C: Understanding the causes of schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 340 (1999) 645-647
7. Andreasen N C, Nopoulos P, O'Leary D S, Miller D D, Wassink T, Flaum M: Defining the Phenotype of Schizophrenia: Cognitive Dysmetria and Its Neural Mechanisms. *Biological Psychiatry* 46 (1999) 908-920
8. Barr C E, Mednick S A, Munk-Jorgensen P: Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study, *Arch Gen Psychiatry* 47 (1990) 869-874
9. Barta P E, Pearlson G D, Brill L B, Royall R, McGilchrist I K, Pulver A E, Powers R E, Casanova M F, Tien A Y, Frangou S, Petty R G: Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *American Journal of Psychiatry* 154 (1997) 661-667
10. Beckmann H, Fritze J, Lanczik M: Prognostic validity of the cycloid psychoses. A prospective follow-up study. *Psychopathology* 23 (1990) 205-211
11. Becker T, Stöber G, Lanczik M, Hofmann E, Franzek E: Cranial computed tomography and differentiated psychopathology – are there patterns of abnormal CT findings? In Beckmann H J K Neumärker (eds.): *Endogenous psychoses. Leonhard's impact on modern psychiatry*. Ullstein-Mosby, Berlin (1995) 230-234
12. Bleuler E: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenen*. In: Aschaffenburg, G., Hrsg. *Handbuch der Psychiatrie Teil 4*. Aufl. Leipzig: Deuticke 1911
13. Bloom F E: Advancing a neurodevelopmental origin for Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 50 (1993) 224-227

14. Caldwell C B, Gottesman I I: Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophrenia Bulletin* 16 (1990) 571-589
15. Cannon T D, Mednick S A: The schizophrenia high-risk project in Copenhagen: three decades of progress. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 370 (1993) 33-47
16. Cannon T D, van Erp T G, Huttunen M, Lonquist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen V P, Standertskjold-Nordenstam C G, Gur R E, Yan M: Regional gray matter, white matter and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients their siblings and control. *Arch Gen Psychiatry* 55 (1998) 1084-1091
17. Clark A F, Lewis S W: Treatment of schizophrenia in childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 39 (1998) 1071-1081
18. Crow T J, Colter N, Frith C D, Johnstone E C, Owens D G C: Developmental arrest of cerebral asymmetries in early onset schizophrenia. *Psychiatry Research* 29 (1989) 247-253
19. Crow T J: Temporal lobe asymmetries as the key of the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 16 (1990) 433-443
20. Crow T J: Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends in Neuroscience* 20 (1997) 339-343
21. Cuffel B J: Prevalence estimates of substance abuse in schizophrenia and their correlates. *J Nerv Ment Dis* 180 (1992) 589-592
22. Das S K, Malhotra S, Basu D: Family study of acute and transient psychotic disorders: comparison with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 34 (1999) 328-332
23. Das S K, Malhotra S, Basu D, Malhotra R: Testing the stress-vulnerability hypothesis in ICD-10-diagnosed acute and transient psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand* 104 (2001) 56-58
24. Davis K L, Buchsbaum M S, Shihabuddin L, Spiegel-Cohen J, Metzger M, Frecska E, Keefe R S, Powchik P: Ventricular Enlargement in Poor-Outcome Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 43 (1998) 783-793
25. Davis P C, Gray L, Albert M, Wilkinson W, Hughes J, Heyman A: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part III reliability to a standardized MRI evaluation of Alzheimer's disease. *Neurology* 42 (1992) 1676-1980
26. DeGreef G, Bogerts B, Ashtari M, Liebermann J: Ventricular system morphology in first episode schizophrenia: A volumetric study of ventricular subdivisions on MRI. *Schizophrenia Research* 3 (1990) 18
27. De Lisi L E: Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity, growth and aging? *Schizophrenia Research* 23 (1997) 119-129
28. Dilling H, Mombour W, Schmidt M H: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Bern, Göttingen, Toronto: Hans Huber, 1991

29. Dilling H: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); Forschungskriterien. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber, 1994
30. Falkai P, Bogerts B, Greve B, Pfeiffer U, Machus B, Folsch-Reetz B, Majtenyi C, Ovary I: Loss of Sylvian fissure asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophrenia Research* 7 (1992) 23-32
31. Falkai P, Schneider T, Greve B, Klieser E, Bogerts B: Reduced frontal and occipital lobe asymmetry on the CT-scans of schizophrenic patients: Its specificity and clinical significance. *Journal of Neural Transmission – General Section* 99 (1995) 63-77
32. Falkai P, Bogerts B, Schneider T, Greve B, Pfeiffer U, Pilz K, Gonsiorczyk C, Majtenyi C, Ovary I: Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophrenia Research* 14 (1995) 161-176
33. Falkai P, Bogerts B, Klieser E, Mooren I, Waters H, Schlüter U: Cranial computed tomography in schizophrenics, patient with cycloid psychosis and controls. In: Beckmann H, Neumärker K-J (Editors): *Leonhard's impact on modern psychiatry*. Ullstein Mosby, Berlin, Wiesbaden, 1995 S. 213-221
34. Falkai P, Vogele K, Maier W: Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 72 (2001) 331-341
35. Feinstein A R: *Principles of Medical Statistics*, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton London, New York, Washington, 2002
36. Franzek E, Becker T, Hofmann E, Flohl W, Stöber G, Beckmann H: Is computerized tomography ventricular abnormality related to cycloid psychosis? *Biological Psychiatry* 40 (1996) 1255-1266
37. Franzek E, Beckmann H: Die genetische Heterogenität der Schizophrenie. Ergebnisse einer systematischen Zwillingsstudie. *Nervenarzt* 67 (1996) 583-594
38. Franzek E, Beckmann H: The different genetic background of schizophrenia spectrum psychosis. A twin study. *American Journal of Psychiatry* 155 (1998) 76-88
39. Geschwind N, Levitsky W: Human Brain: Left-Right asymmetries in Temporal Speech Region. *Science* 161 (1968) 186-187
40. Giedd J N, Blumenthal J, Jeffries N O, Castellanos F X, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans A C, Rapoport J L: Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 2 (1999) 861-863
41. Graeter K: *Dementia praecox mit Alcoholismus chronicus*. Barth, Leipzig 1909
42. Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jorgensen P, Nowotny B, Riecher-Rössler A, Stein A: Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 24 (1998) 99-113
43. Häfner H: *Das Rätsel Schizophrenie*. München: C. H. Beck; 2000 S.110-117

44. Hambrecht M, Häfner H: Substance Abuse and the Onset of Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 40 (1996) 1155-1163
45. Harrison P J: The neuropathology of schizophrenia. *Brain - A journal of neurology* 122 (1999) 593-624
46. Haug J O: Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatr Scand* 38 (1962)1-114
47. Höffler J, Bräunig P, Krüger S, Ludvik M: Morphology to cranial computed tomography of first-episode cycloid psychosis and its long-term-course: differences compared to schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 96 (1997) 184-187
48. Honer W G, Bassett A S, Squires-Wheeler E, Falkai P, Smith G N, Lapointe G S, Canero C, Lang D J: The temporal lobes, reversed asymmetry and the genetics of schizophrenia. *Neuroreport* 7 (1995) 221-224
49. Howard R J, Forstl H, Naguib M: First-rank symptoms of Schneider in late paraphrenia. Cortical structural correlates. *British Journal of Psychiatry* 160 (1992) 108-109
50. Huber G: Pneumoencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen. Springer, Berlin, 1957
51. Huber G: Psychiatrie Lehrbuch für Studium und Weiterbildung. 6. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Schattauer, Stuttgart, New York, 2005
52. Iacono W G, Smith G N, Morean M: Ventricular and sulcal size at the onset of psychosis. *American Journal of Psychiatry* 145 (1988) 820-824
53. Jablensky A: Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev* 17 (1995) 10-20
54. Jabs B, Althaus G, Bartsch A, Schmidtke A, Stöber G, Beckmann H, Pfuhlmann B: Sind zyklische Psychosen atypische manisch-depressive Erkrankungen? *Nervenarzt* 77 (2006) 1096-1104
55. Jacobsen L K, Giedd J N, Vaituzis A C, Hamburger S D, Rajapakse J C, Frazier J A, Kaysen D, Lenane M C, McKenna K, Gorden C T, Rapoport J L: Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 153 (1996) 355-361
56. Jacobsen L K, Rapoport J L: Research Update: Childhood-onset schizophrenia: Implications of clinical and Neurobiological Research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 39 (1998) 101-113
57. Jaspers K: Allgemeine Psychopathologie. 8.Auflage Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1965
58. Jäger M, Bottlender R, Strauss A et al.: Die akuten vorübergehenden psychotischen Störungen – eine Diagnosekategorie der ICD 10(F23). *Krankenhauspsychiatrie* 14 (2003) 156-160

59. Jäger M, Riedel M, Möller H-J: Akute vorübergehende psychotische Störungen (ICD-10: F23). Empirische Befunde und Implikationen für die Therapie. *Nervenarzt* 78 (2007) 745-752
60. Johnstone E C, Crow T J, Frith C D et al.: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* ii (1976) 924-926
61. Johnstone E C, Owens D G, Crow T J, Frith C D, Alexandropolis K, Bydder G, Colter N: Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 (1989) 736-741
62. Johnstone E C: Predictive symptomatology, course and outcome in first-episode schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 13 (1998) 97-99
63. Jorgensen P: Comparative outcome of first-admission patients with delusional beliefs. *Eur Psychiatry* 10 (1995) 276-281
64. Jorgensen P, Bennedsen B, Christensen J, Hyllested A: Acute and transient psychotic disorder: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 96 (1997) 150-154
65. Kaiya H, Uematsu M, Ofuyi M, Nishida A, Morikiyo M, Adachi S: Computerised tomography in schizophrenia. Familial versus non-familial forms of illness. *British Journal of Psychiatry* 155 (1989) 444-450
66. Kauffmann G, Moser E, Sauer R :Radiologie Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1996
67. Kelsoe J R, Cadet J L, Pickar D, Weinberger D R: Quantitative neuroanatomy in schizophrenia: A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 45 (1988) 533-541
68. Kraepelin E.: Lehrbuch der Psychiatrie. 5. Auflage Leipzig: Barth, 1896.
69. Kunugi H, Nanko S, Murray R M: Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *British Journal of Psychiatry* 178 (2001) 25-29
70. Lawrie S M, Whalley H C, Kestelman J N, Abukmeil S S, Byrne M, Hodges A, Rimmington J E, Best J J K, Owens D G C, Johnstone E C: Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353 (1999) 30-33
71. Lawrie S M, Whalley H C, Abukmeil S S, Kestelman J N, Donnelly L, Miller P, Best J J K, Owens D G C and Johnstone E C: Brain Structure, Genetic Liability and Psychotic Symptoms in Subjects at High Risk of Developing Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49 (2001) 811-823
72. LeMay M, Staford J L, Sandor T, Albert M, Haykal H, Zamani A: Statistical Assessment of Perceptual CT Scan Ratings in Patient with Alzheimer Type Dementia. *J Comput Assist Tomogr* 10(5) (1986) 802-809

73. Leonhard K: Aufteilung der endogenen Psychosen. Akademie Verlag, Berlin, 1957
74. Leonhard K: Bedeutung der Zwillingsgeburt für die Entstehung zykliden Psychosen. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 28 (1976) 89-98
75. Leonhard K: Genese der zykliden Psychosen. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 33 (1981) 145-157
76. Leung A, Chue P: Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 401 (2000) 3-38
77. Lewis S W, Murray R M: Obstretic complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *Psychiatry Research* 21 (1987) 413-421
78. Lewis S W: Computerised Tomography in Schizophrenia 15 Years on. *British Journal of Psychiatry* 157 (1990) 16-24
79. Lieberman J A, Jody D, Alvir J M: Brain morphology, dopamine and eye-tracking abnormalities in first-episode schizophrenia. Prevalence and clinical correlates. *Arch Gen Psychiatry* 50 (1993) 357-368
80. Lieberman J A, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffmann E, Robinson D, Bilder R: Longitudinal Study of Brain Morphology in First Episode Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49 (2001) 487-499
81. Lindvall M, Hagnell O, Öhman R: Epidemiology of cycloid psychoses. A prospective longitudinal study of incidence and risk in the 1947 cohort of the Lundby study. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 236 (1986) 109-118
82. Lindvall M, Axelsson R, Öhman R: Incidence of cycloid psychoses. A clinical study of first-admission psychotic patients. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 242 (1993) 197-202
83. Madsen A L, Karle A, Rubin P, Cortsen M, Andersen H S, Hemmingsen R: Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 100 (1999) 367-374
84. Maher B A, Manschreck T C, Yurgelun-Todd D A, Tsuang M T: Hemispheric asymmetry of frontal and temporal matter and age of onset in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 44 (1998) 413-417
85. Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Wagner M, Schwab S: Genetik schizophrener Störungen. *Nervenarzt* 70 (1999) 955-969
86. Malla AK, Mittal C, Lee M, Scholten D J, Assis L, Norman R M G: Computed tomography of the brain morphology of patients with first-episode schizophrenic psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 27 (2002) 350-358
87. Marenco S, Weinberger D R: The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grava, *Dev Psychopathol.* 12 (2000) 501-527

88. Marneros A: Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York, 1999
89. Marneros A, Pillmann F, Haring A und Balzuweit S: Die akuten vorübergehenden psychotischen Störungen. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 68 (2000) 22-25
90. Marneros A und Pillmann F: Acute and Transient Psychoses. Cambridge: Cambridge University Press (2004)
91. Marsh L, Suddath R L, Higgins N, Weinberger D R: Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. Schizophrenia Research 11 (1994) 225-238
92. Maj M: Cycloid psychotic disorder: validation of the concept by means of a follow-up and a family study. Psychopathology 23 (1990) 196-204
93. McCarley R W, Wible C G, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt J J, Fischer I A, Shenton M E: MRI anatomy of schizophrenia. Biological Psychiatry 45 (1999) 1099-1119
94. McDonald C, Grech A, Toulopoulou T, Schulze K, Chapple B, Sham P, Walshe M, Sharma T, Sigmundsson T, Chitnis X, Murray R M: Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. Am J Med Genet 114 (2002) 616-625
95. McNeil T F, Harty B, Blennow G, Cantor-Graae E: Neuromotor deviation in offspring of psychotic mothers: a selective developmental deficiency in two groups of children at heightened psychiatric risk. Psychiatry Research 27 (1993) 39-54
96. McNeil T F, Cantor-Graae E, Weinberger D R: Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structure in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. American Journal of Psychiatry 157 (2000) 203-212
97. Möller HJ, Laux G, Deister A: Psychiatrie und Psychotherapie. 2. neu bearb. und ergänzte Auflage, Springer, Berlin, 2003
98. Mortensen P B, Pedersen C B, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O: Effects of family history and season of birth on the risk of schizophrenia. New England Journal of Medicine 340 (1999) 603-608
99. Murray R M, O'Callaghan E, Castle D J, Lewis S W: A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 18 (1992) 319-332
100. Nagy K: Pneumoencephalographische Befunde bei endogenen Psychosen. Nervenarzt 34 (1962) 543-548
101. Nicolson R, Malaspina D, Giedd J N, Hamburger S, Lenane M, Bedwell J, Fernandez T, Berman A, Susser E, Rapoport J: Obstretical Complications and Childhood-Onset Schizophrenia. American Journal of Psychiatry 155 (1998) 355-364
102. Nicolson R, Rapoport J: Childhood-Onset Schizophrenia: rare but worth studying. Biological Psychiatry 46 (1999) 1418-1428

103. Niemi LT, Suvisaari J M, Tuulio-Henriksson A, Lönqvist J K: Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research* 60 (2003) 239-258
104. Nopoulos P, Flaum M, Andreasen N C: Sex Differences in Brain Morphologie in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 154 (1997) 1648-1654
105. Owen M J, Lewis S W: Lateral ventricular size in schizophrenia. *Lancet* ii (1986) 223-224
106. Owen M J, Lewis S W, Murray R M: Obstetric complications and schizophrenia: a computed tomographic study. *Psychological Medicine* 18 (1988) 331-339
107. Perris C: A study of cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 253 (1974) 1-77
108. Petty R G, Barta P E, Pearlson G D: Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 152 (1995) 715-721
109. Petty R G: Structural Asymmetries of the Human Brain and their Disturbance in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25 (1999) 121-130
110. Pfefferbaum A, Zipursky R B, Lim K O: Computed tomographic evidence for generalised sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 45 (1988) 633-640
111. Pfefferbaum A, Zipursky R B: Neuroimaging studies of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 4 (1991) 193-208
112. Pfulmann B: Das Konzept der zykliden Psychosen. Entwicklung, klinischer Stellenwert und derzeitiger Stand der Forschung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66 (1998) 1-9
113. Pillmann F, Balzuweit S, Haring A, Blöink R, Marneros A: Suicidal behavior in acute and transient psychotic disorders. *Psychiatry Research* 117 (2003) 199-209
114. Pillmann F, Marneros A: Acute and Transient Psychotic Disorders- a female disorder? *Psychoneuro* 33 (2007) 138-142
115. Radomsky E D, Haas G L, Mann J J, Sweeney J A: Suicidal behaviour in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *American Journal of Psychiatry* 156 (1999) 1590-1095
116. Rapoport J L, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, Nelson J, Hamburger S: Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 54 (1997) 897-903
117. Rapoport J L, Giedd J, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A: Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 56 (1999) 649-654

118. Raz S, Raz N: Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull* 108 (1990) 93-108
119. Reite M, Sheeder J, Teale P, Adams M, Richardson D, Simon J, Rojas D C: Magnetic source imaging evidence of sex differences in cerebral lateralization in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 54 (1997) 433-440
120. Reveley A M, Reveley M A, Clifford C A, Murray R M: Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. *Lancet* 1 (1982) 540-541
121. Rieder R O, Mann L S, Weinberger D R, van Kammen D P, Post R M: Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective and bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 40 (1983) 735-739
122. Saß H, Wittchen H U, Zaudig M, Houben I: Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 1998
123. Sauer H, Rosburg T, Kreitschmann-Andermahr I, Volz H P, Huonker R, Nowak H, Hajek M: Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hemisphären-lateralisation bei Schizophrenien? *Nervenarzt* 69 (1998) 249-256
124. Sauer H, Weisbrod M: Schizophrenie: Störungen der Hemisphären-lateralisierung. In Helmchen H et al. (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart*. 4. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2000, S 113-114
125. Schneider K: *Klinische Psychopathologie*. 14. unveränderte Auflage. Mit einem Kommentar von Huber G, Gross G. Thieme, Stuttgart, New York, 1992
126. Shan-Ming Y, Flor-Henry P, Dayi C: Imbalance of hemispheric functions in the major psychoses: a study of handedness in the Peoples Republic of China. *Biological Psychiatry* 20 (1985) 906-917
127. Sharma T, Lancaster E, Lee D, Lewis S, Sigmundsson T, Takei N, Gurling H, Barta P, Pearlson G, Murray R: Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia-the Maudsley Family Study 5. *British Journal of Psychiatry* 173 (1998) 132-138
128. Shelton R C, Doran A R, Pickar D, Weinberger D R: Cerebral structural pathology in schizophrenia. Evidence for a selective prefrontal cortical deficit. *American Journal of Psychiatry* 145 (1988) 154-163
129. Shenton M E, Dickey C C, Frumin M, McCarley R W: A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49 (2001) 1-52
130. Singh S P, Croudace T, Amin S, Jones P B, Harrison G: Incidence, course and outcome of ICD-10 acute and transient psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl No. 411* 105 (2002) 20
131. Singh S P, Burns T, Amin S: Acute and transient psychotic disorders: precursors, epidemiology, course and outcome. *British Journal of Psychiatry* 185 (2004) 452-459

132. Smith G N, Iacono W G, Moreau M: Choice of comparison group and computerised tomography findings in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 153 (1988) 667-674
133. Smith G N, MacEwan G W, Altman S, Meistrich B, Lapointe J S, Kopala L, Honer W G: Obstetric Complications and Age-Related Changes in Brain Morphology in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 40 (1996) 1200-1208
134. Smith G N, Flynn S W, Kopala L C, Bassett A S, Lapointe J S, Falkai P, Honer W G: A comprehensive method of assessing routine CT Scans in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 96 (1997) 395-401
135. Smith G N, Kopala L C, Lapointe J S, MacEwen G W, Altman S, Flynn S W, Schneider T, Falkai P, Honer W G: Obstretic complications, treatment response and brain morphology in adult onset and early-onset males with schizophrenia. *Psychological Medicine* 28 (1998) 645-653
136. Sommer I, Aleman A, Ramsey N, Bouma A, Kahn R: Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia. Metaanalysis. *British Journal of Psychiatry* 178 (2001) 344-351
137. Soyka M: Sucht und Schizophrenie. Nosologische, klinische und therapeutische Fragen. 1. Alkoholismus und Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 62 (1994) 71-87
138. Staal W G, Hulshoff Pol H E, Schnack H G, Hoogendoorn M L C, Jellema K, Kahn R S: Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *American Journal of Psychiatry* 157 (2000) 416-421
139. Stefanis N, Frangou S, Yakeley J, Sharma T, O'Connell P, Morgan K, Sigmudsson T, Taylor M, Murray R: Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. *Biological Psychiatry* 46 (1999) 697-702
140. Stöber G, Kocher I, Franzek F, Beckmann H: First-trimester maternal gestational infection and cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 96 (1997) 319-324
141. Suddath R L, Christison G W, Torrey E F, Casanova M F, Weinberger D R: Anatomical abnormalities in the brain of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 322 (1990) 789-794
142. Sullivan E V, Deshmukh A, Desmond J E, Mathalon D H, Rosenbloom M J, Lim K O, Pfefferbaum A: Contribution of Alcohol Abuse to Cerebellar Volume Deficits in men with Schizophrenia 57 (2000) 984-902
143. Susser E, Fennig S, Jandorf L, Amador X, Bromet E: Epidemiology, diagnosis and corse of acute brief psychoses. *American Journal of Psychiatry* 152 (1995) 1743-1748
144. Susser E, Finnerty MT, Sohler N: Acute psychoses: a proposed diagnosis for ICD 11 and DSM-V. *Psychiatric Quarterly* 67 (1996) 165-176
145. Taylor P J, Dalton R, Fleminger J J: Handedness in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 136 (1980) 375-383

146. Taylor M A, Amir N: Sinister psychotics left handedness in schizophrenia and affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 183 (1995) 3-9
147. van Os J, Hanssen M, Bijl R V et al.: Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 58 (2001) 663-668
148. Walker E F, Lewine R R, Neumann C: Childhood behavioral characteristics and adult brain morphology in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 22 (1996) 93-101
149. Warkentin S, Nilsson A, Karlson S, Risberg J, Franze'n G, Gustafson L: Cycloid psychosis: regional cerebral blood flow correlates of a psychotic episode. *Acta Psychiatr Scand* 85 (1992) 23-29
150. Weinberger D R, Wagner R L, Wyatt R J: Neuropathological studies of schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Bulletin* 9 (1983) 193-212
151. Weinberger D R: From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 346 (1995) 552-557
152. Weinberger D R, McClure R K: Neurotoxicity, neuroplasticity and magnetic resonance imaging morphometry: wath is happening in the schizophrenia brain? *Arch Gen Psychiatry* 59 (2002) 553-558
153. Whitford T J, Grieve S M, Farrow T F D, Gomes L, Brennan J, Harris A W F, Gordon E, Williams L M: Volumetric White Matter Abnormalities in First- Episode Schizophrenia: A Longitudinal, Tensor- Based Morphometry Study. *American Journal of Psychiatry* 164 (2007) 1082-1089
154. Whitworth A B, Honeder M, Kremser C, Kemmler G, Felber S, Hausmann A, Wanko C, Wechdorn H, Aichner F, Stuppaeck C H, Fleischhacker W W: Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 31 (1998) 73-81
155. WHO: The ICD-10 classification of mental and behavoiral disorders: clinical deskriptions and diagnostic guidelines. Geneva, WHO 1992
156. WHO: Internationale Klassifikation psychischer Störungen, von ICD-10, Kapitel V(F); Klinisch-diagnostische Leitlinien. Übersetzung-und hrsg. Von H.Dilling unter Mitarbeit von E. Schulte-Markwort. Huber, Bern, 1999
157. Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann H J: The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol* 179 (1988) 174-179

7 Thesen

1. In der vorliegenden Arbeit wurden 62 kraniale Computertomografien von 2 Patientengruppen unterschieden: von Patienten mit einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung und von Patienten mit einer positiven Schizophrenie. Die Schizophrenie weist einen Vorlauf in der Ursachenforschung gegenüber den akuten vorübergehenden psychotischen Störungen auf, da sie schon länger im Fokus der Wissenschaft steht. Die genauen Ursachen beider Störungsbilder sind dennoch weitgehend unklar. Es war das Ziel dieser Arbeit, eventuelle hirmorphologische Unterschiede festzustellen.
2. Das angewendete Verfahren CTRSS erwies sich als reliabel und valide und stellt eine Auswertungsmethode zur schnellen und zuverlässigen Beurteilung von Atrophien im CCT-Bild dar.
3. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamttrophiegrad zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen. Die Einzelbetrachtung der kortikalen und ventrikulären Atrophie ergab für beide Patientengruppen dieser Arbeit keine signifikante Asymmetrie.
4. Frauen waren im Durchschnitt in beiden untersuchten Patientengruppen im Vergleich zu Männern 10 Jahre älter. Da das Alter mit dem CTRSS-Summenwert positiv korreliert, ergaben sich bei Frauen dementsprechend größere mittlere CTRSS-Summenwerte. Die Varianzanalyse zeigte einen Zusammenhang zwischen Alter und Atrophiegrad, nicht aber zwischen Geschlecht und Diagnose.
5. Die getrennte Untersuchung der linken und rechten Hirnhemisphäre ergab für die Seitenventrikel in der AVP-Patientengruppe rechts eine signifikante Vergrößerung im Vergleich zu links. Die anderen untersuchten Hirnareale in beiden Patientengruppen wiesen keine signifikanten Vergrößerungen auf.
6. Eine weitere Arbeit mit einer Kontrollgruppe aus gesunden Probanden wäre zur Überprüfung erforderlich, ob die Vergrößerung des rechten Seiten-

ventrikels bei Erkrankten vergrößert ist, oder ob es sich um eine physiologische Rechts-Links-Divergenz handelt.

7. Zwischen bestimmten Einflussfaktoren (Alkoholkonsum, Ersterkrankungsalter, Auftreten von endogenen Psychosen bei Verwandten ersten Grades, Geburtsverlauf, frühkindliche Entwicklungsstörungen) bestand kein signifikanter Zusammenhang und dem Grad der Hirnatrophie. Keiner dieser Einflussfaktoren trat in einer der untersuchten Patientengruppen gehäuft auf.
8. Eine Aussage zur Ursache, Prognose oder zum Verlauf der Erkrankungen lässt sich aus zerebralen Computertomografien nicht ableiten.
9. Weitere Untersuchungen zur Grundlagenforschung für die beiden Störungsbilder sollten vorzugsweise im mikroskopischen oder funktionellen Bereich durchgeführt werden.

7 Thesen

1. In der vorliegenden Arbeit wurden 62 kraniale Computertomografien von 2 Patientengruppen unterschieden: von Patienten mit einer akuten vorübergehenden psychotischen Störung und von Patienten mit einer positiven Schizophrenie. Die Schizophrenie weißt einen Vorlauf in der Ursachenforschung gegenüber den akuten vorübergehenden psychotischen Störungen auf, da sie schon länger im Fokus der Wissenschaft steht. Die genauen Ursachen beider Störungsbilder sind dennoch weitgehend unklar. Es war das Ziel dieser Arbeit, eventuelle hirmorphologische Unterschiede festzustellen.
2. Das angewendete Verfahren CTRSS erwies sich als reliabel und valide und stellt eine Auswertungsmethode zur schnellen und zuverlässigen Beurteilung von Atrophien im CCT-Bild dar.
3. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtrophiegrad zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen. Die Einzelbetrachtung der kortikalen und ventrikulären Atrophie ergab für beide Patientengruppen dieser Arbeit keine signifikante Asymmetrie.
4. Frauen waren im Durchschnitt in beiden untersuchten Patientengruppen im Vergleich zu Männern 10 Jahre älter. Da das Alter mit dem CTRSS-Summenwert positiv korreliert, ergaben sich bei Frauen dementsprechend größere mittlere CTRSS-Summenwerte. Die Varianzanalyse zeigte einen Zusammenhang zwischen Alter und Atrophiegrad, nicht aber zwischen Geschlecht und Diagnose.
5. Die getrennte Untersuchung der linken und rechten Hirnhemisphäre ergab für die Seitenventrikel in der AVP-Patientengruppe rechts eine signifikante Vergrößerung im Vergleich zu links. Die anderen untersuchten Hirnareale in beiden Patientengruppen wiesen keine signifikanten Vergrößerungen auf.
6. Eine weitere Arbeit mit einer Kontrollgruppe aus gesunden Probanden wäre zur Überprüfung erforderlich, ob die Vergrößerung des rechten Seiten-

ventrikels bei Erkrankten vergrößert ist, oder ob es sich um eine physiologische Rechts-Links-Divergenz handelt.

7. Zwischen bestimmten Einflussfaktoren (Alkoholkonsum, Ersterkrankungsalter, Auftreten von endogenen Psychosen bei Verwandten ersten Grades, Geburtsverlauf, frühkindliche Entwicklungsstörungen) bestand kein signifikanter Zusammenhang und dem Grad der Hirnatrophie. Keiner dieser Einflussfaktoren trat in einer der untersuchten Patientengruppen gehäuft auf.
8. Eine Aussage zur Ursache, Prognose oder zum Verlauf der Erkrankungen lässt sich aus zerebralen Computertomografien nicht ableiten.
9. Weitere Untersuchungen zur Grundlagenforschung für die beiden Störungsbilder sollten vorzugsweise im mikroskopischen oder funktionellen Bereich durchgeführt werden.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum, Ort

13.07.1973 in Rostock

Familienstand

verheiratet

Schulbildung

1980-1990

POS in Rostock und Putbus/Rügen

1990-1993

Berufsausbildung mit Abitur in Dessau

Abschluss: Elektromonteur

Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung/Zivildienst

1993-1994

Zivildienst im Krankenhaus Bergen/Rügen

1994-1997

Berufsausbildung zum Krankenpfleger

Hochschulbildung

10/1997-11/2005

Studium der Humanmedizin an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

03/2001

Physikum an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

03/2002

I. Staatsexamen an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

08/2004

II. Staatsexamen an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

11/2005

III. Staatsexamen an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg und Approbation

Berufliche Tätigkeit

seit 01.02.2006

Assistenzarzt Innere Medizin

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Halle (Saale), den 04.08.2009

Daniel Radler

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), den 04.08.2009

Daniel Radler

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass keine Promotionsversuche mit der gleichen oder einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Halle (Saale), den 04.08.2009

Daniel Radler

Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. med. Frank Pillmann für die Überlassung des Promotionsthemas sowie für die schnelle Beantwortung aller Fragen und für die stets wertvollen Anregungen.

Danken möchte ich auch Constance und Bernd für das sorgfältige Korrekturlesen des Manuskripts. Mein herzlicher Dank gilt an dieser Stelle vor allem Gerald, der durch seine zahlreichen konstruktiven Hinweise am Gelingen der Arbeit entscheidend beigetragen hat.

Meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht mein Studium und die Promotion ermöglichten, ist diese Arbeit gewidmet.