

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

(Direktor: Prof. Dr. Falkai)

**Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnisfunktionen bei  
schizophrenen Psychosen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2006

Vorgelegt von: David Johannes Zilles

Geboren am: 27.06.1979 in: Simmern/Hunsrück

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 DEUTSCH .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 ENGLISCH.....</b>	<b>5</b>
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 KLINISCHE GRUNDLAGEN DER SCHIZOPHRENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.1 Epidemiologie .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.2 Klinik und diagnostische Kriterien.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie .....</b>	<b>8</b>
<b>Hirnmorphologische Veränderungen.....</b>	<b>8</b>
<b>Dopaminhypothese .....</b>	<b>9</b>
<b>Glutamathypothese .....</b>	<b>10</b>
<b>Funktionelle Aspekte, Konzept der Hypofrontalität .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.4 Therapie.....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 GRUNDLAGEN DES ARBEITSGEDÄCHTNISSES .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.1 Allgemeines zum Gedächtnis .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.2 Das Konzept des Arbeitsgedächtnisses .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.3 Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.4 Arbeitsgedächtnisfunktion bei der Schizophrenie .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 EIGENE FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>17</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 STICHPROBE.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1.1 Einschlusskriterien.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1.2 Ausschlusskriterien .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG .....</b>	<b>20</b>
<b>3.3 GERÄTE (PC, TESTPROGRAMM).....</b>	<b>23</b>
<b>3.4 PSYCHOPATHOLOGISCHE SKALEN.....</b>	<b>23</b>
<b>3.5 STATISTISCHE ANALYSE.....</b>	<b>24</b>
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>25</b>
<b>4.1 GESAMTGRUPPENVERGLEICH.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1.1 Verbales Arbeitsgedächtnis .....</b>	<b>25</b>
<b>4.1.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2 GRUPPENVERGLEICH DER MATCHED PAIRS .....</b>	<b>26</b>

4.2.1	<i>Verbales Arbeitsgedächtnis</i> .....	27
4.2.2	<i>Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis</i> .....	27
4.3	<b>DEFIZITMUSTER</b> .....	27
4.4	<b>SUBGRUPPENVERGLEICH NACH DEFIZITMUSTERN</b> .....	29
4.4.1	<i>Kontrollen vs. Patienten mit selektivem Defizit</i> .....	29
4.4.2	<i>Patienten mit selektivem Defizit im verbalen Rehearsal vs. Patienten mit selektivem Defizit in den visuell-räumlichen Aufgaben</i> .....	30
4.5	<b>ARBEITSGEDÄCHTNISLEISTUNG UND PSYCHOPATHOLOGIE (KORRELATIONEN)</b> .....	30
4.5.1	<i>Subgruppenvergleich nach Psychopathologie-Scores</i> .....	32
5.	<b>DISKUSSION</b> .....	34
5.1	<b>DISKUSSION DER TESTERGEBNISSE</b> .....	34
5.2	<b>DISKUSSION DER IDENTIFIZIERTEN SUBGRUPPEN</b> .....	37
5.3	<b>DISKUSSION DER FEHLENDEN KORRELATION DER ARBEITSGEDÄCHTNISLEISTUNG MIT DER PSYCHOPATHOLOGIE</b> .....	40
5.4	<b>KONKLUSION</b> .....	42
6.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	44
7.	<b>PUBLIKATIONEN</b> .....	48
8.	<b>DANK</b> .....	49
9.	<b>LEBENS LAUF</b> .....	50

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Deutsch

### Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Psychosen

Heutige Diagnose- und Klassifikationssysteme psychiatrischer Erkrankungen (DSM IV, ICD-10) stützen sich auf deren klinisches Erscheinungsbild. Die vermutlich heterogene Ätiologie z.B. der schizophrenen Psychosen bleibt dabei unberücksichtigt. Andererseits existiert aber eine Vielzahl von Befunden zu neuropsychologischen Veränderungen bei diesen Patienten, wie z.B. Störungen des Arbeitsgedächtnisses (CONKLIN, 2005). Diese Befunde stehen in direkterer Beziehung zum organischen Korrelat der Erkrankung als die zum Teil komplexe und schnell wechselnde Symptomatik der Patienten. Als potentieller Endophänotyp der Schizophrenie (GOTTESMANN, 2003) könnte die Arbeitsgedächtnisfunktion möglicherweise eine wichtige Rolle bei der ätiologischen Klärung spielen. Neuere funktionell bildgebende Studien an Gesunden konnten verschiedene neuronale Netzwerke identifizieren, die spezifischen Komponenten des menschlichen Arbeitsgedächtnisses unterliegen (GRUBER, 2003). Die vorliegende Arbeit untersuchte die funktionelle Integrität dieser Netzwerke bei schizophrenen Patienten. Weitere Ziele waren die Identifikation von Subgruppen und die Suche nach Korrelationen der Arbeitsgedächtnisleistung mit der Psychopathologie.

31 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie nach ICD-10 sowie 47 Kontrollprobanden wurden mittels eines modifizierten Sternberg-Paradigmas hinsichtlich des verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses untersucht. Das experimentelle Design entsprach dem der vorangegangenen fMRT-Studien von GRUBER (2003). Am Tag der Testung wurde außerdem mittels verschiedener Skalen die Psychopathologie der Patienten erhoben.

Im Gesamtgruppenvergleich zeigte sich eine signifikant schlechtere Performanz der Patientengruppe in allen Aufgaben. Auch nach Bildung von bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsjahren gleichen Gruppen (26 Patienten vs. 26 Kontrollen) blieben die Unterschiede auf signifikantem Niveau bestehen. Bei einer Analyse der individuellen Testleistungen der Patienten fanden sich allerdings zum einen ein hohes Maß an Heterogenität sowie zum anderen verschiedene spezifische Muster an Testdefiziten. Sechs Patienten zeigten ein selektives Defizit im verbalen Rehearsal, weitere vier ein selektives Defizit in den visuell-

räumlichen Aufgaben. Signifikante Korrelationen mit klinischen Variablen und der Psychopathologie wurden nicht gefunden.

Die vorliegende Arbeit bestätigt das Vorliegen von Störungen des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Patienten und konnte zudem Subgruppen von Patienten mit spezifischen Testdefiziten identifizieren, die unter Berücksichtigung der vorangegangenen fMRI-Studien auf spezifische Dysfunktionen bestimmter neuronaler Netzwerke zurückzuführen sind. Die offensichtliche Heterogenität der Testleistungen innerhalb der Patientengruppe weist andererseits auf eine nicht einheitliche Ätiologie der Erkrankung hin. Zusammen mit der fehlenden Korrelation mit der Psychopathologie, die den jetzigen diagnostischen Kriterien zugrunde liegt, zeigt dies die Notwendigkeit einer neurowissenschaftlich basierten Identifikation von Patientensubgruppen unter anderem mittels einer differenzierten Untersuchung von Arbeitsgedächtnisstörungen bei schizophrenen Psychosen.

## **1.2 Englisch**

### Functional Integrity of Neural Networks Underlying Working Memory Functions in Schizophrenic Psychosis

Contemporary diagnostic and classification systems of psychiatric diseases (DSM IV, ICD-10) are based upon their clinical appearance. The presumed heterogeneous aetiology, e.g. of schizophrenic psychosis, remains unconsidered. On the other side there is a multitude of findings concerning neuropsychological changes in these patients, e.g. as regards disturbances of working memory (CONKLIN, 2005). These findings are related more directly to the neural substrates of the disease than the in part complex and quickly changing psychopathology of patients. As a potential endophenotype of schizophrenia (GOTTESMANN, 2003) working memory function could play an important role in the research into the aetiology of the disease. Recent functional magnetic resonance imaging studies of healthy individuals were able to identify different neural networks underlying specific components of human working memory (GRUBER, 2003). The present study investigated the functional integrity of these neural networks in schizophrenic patients. Further objectives were the identification of subgroups and the search for correlations between working memory function and psychopathology.

Both 31 patients diagnosed to suffer from schizophrenia according to ICD-10 and 47 healthy controls were tested for their verbal and visuo-spatial working memory function using a

modified Sternberg paradigm. The experimental design used here was the same as in preceding fMRI studies by GRUBER (2003). The patients' psychopathology was assessed by using several rating scales on the day of experimental neuropsychological testing.

Total group analysis revealed a significantly worse performance of the patient group in all tasks. After generating matched pairs with respect to age, gender and years of education (26 patients vs. 26 controls) differences remained on a significant level. Analyzing the individual results of schizophrenic patients, we observed both a high level of interindividual variability and also different specific patterns of test deficits. We observed a selective deficit in the verbal rehearsal task in six patients, and further four patients showed selective deficits in the visuo-spatial tasks. We could not find any significant correlations with clinical variables or psychopathology.

The present study confirms the presence of working memory disturbances in schizophrenic patients and was further able to identify subgroups of patients showing specific test deficits, which, according to recent fMRI studies, can be attributed to specific dysfunctions of defined neural networks. The apparent heterogeneity within the schizophrenia group points to a non uniform aetiology of the disease. Together with the lack of correlation with psychopathology that is underlying today's diagnostic criteria, this shows the necessity of a neuroscientifically based identification of subgroups e.g. via a differentiation of working memory disturbances in schizophrenic patients.

## 2. Einleitung

### 2.1 Klinische Grundlagen der Schizophrenie

#### 2.1.1 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz der Schizophrenie beträgt etwa 0,2 – 0,4 pro 1000, die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung einer schizophrenen Psychose liegt bei ca. 1 %. Die Geschlechtsverteilung ist gleich, ebenso gelten die angegebenen Zahlen nach WHO-Studien über verschiedene Länder und Kulturen hinweg (MUESER, 2004).

#### 2.1.2 Klinik und diagnostische Kriterien

Die Schizophrenie ist gekennzeichnet durch eine starke Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes. Es finden sich sog. Positivsymptome wie formale (z.B. assoziative Lockerung, Denkzerfahrenheit) und inhaltliche Denkstörungen (z.B. Wahn oder Ich-Erlebnisstörungen), genauso jedoch Negativsymptome wie Affektverflachung, Störungen des Antriebs, der Sprache und der sozialen Interaktion. Meist finden sich auch Störungen der Auffassung, der Konzentration und des Gedächtnisses.

Nach ICD-10 sind für die Diagnose einer Schizophrenie bestimmte Kriterien zu erfüllen. Hierzu gehört das Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
- Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmung
- Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten sprechen
- Anhaltender, kulturell unangemessener und unrealistischer Wahn

Alternativ genügt zur Diagnosestellung auch das Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome:

- Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet von undeutlich ausgebildeten Wahngedanken oder von anhaltenden überwertigen Ideen
- Denkzerfahrenheit oder Danebenreden
- Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, Mutismus, Stupor
- Negativsymptome im Sinne von Apathie, Sprachverarmung, Affektverarmung oder -verflachung, sozialer Rückzug mit Ausschluss einer Verursachung durch neuroleptische Medikation oder Depression.

Die Symptome müssen über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen die meiste Zeit vorhanden sein. Eine zugrunde liegende organische Störung muss ausgeschlossen werden.

### **2.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie**

Die genauen Ursachen der Erkrankung sind noch ungeklärt und zudem vermutlich heterogen. Trotzdem existiert heute eine Vielzahl von Erkenntnissen und pathologischen Befunden betreffend vor allem den Einfluss genetischer Faktoren, die Hirnmorphologie sowie die Neurobiochemie. Die wichtigste Theorie zur Ätiopathogenese ist hierbei das Vulnerabilitäts-Stress-Modell. Dieses Modell geht von einer genetisch bedingten oder zumindest früh prä- oder perinatal erworbenen Grundlage der Erkrankung aus, im Sinne einer Vulnerabilität bzw. Krankheitsdisposition. Durch Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien ist eine genetische Komponente der Erkrankung gesichert (MUESER, 2004). Die unvollständige Konkordanz bei eineiigen Zwillingen spricht jedoch gegen eine rein genetische Verursachung. Zur Manifestation der Schizophrenie müssen daher weitere (Umwelt-)Faktoren hinzutreten, z.B. psychosozialer Stress.

#### **Hirnmorphologische Veränderungen**

Es existiert heute eine Vielzahl von replizierten Ergebnissen hinsichtlich allgemeiner und lokaler morphologischer Hirnveränderungen bei Schizophrenie-Kranken (FALKAI, 2001).

An allgemeinen Veränderungen findet sich eine Erweiterung des Ventrikelsystems. Auch eine Erweiterung der äußeren Liquorräume, entsprechend einer kortikalen Atrophie insbesondere des Temporallappens, wird beschrieben.

Lokalisierte Befunde betreffen in der Hauptsache den Temporal- und Frontallappen sowie das limbische System. Veränderungen des Temporallappens reichen von einer generellen bilateralen Volumenreduktion (JOHNSTONE, 1989) bis hin zur Volumenminderung von Substrukturen wie dem Planum temporale des Gyrus temporalis superior. Zusätzlich kommt es zu einer Aufhebung der in diesem Bereich bei Gesunden zu findenden Asymmetrie (FALKAI 1995, BARTA 1997) mit einer stärkeren Ausprägung des linksseitigen Planum temporale.

In Anteilen des medialen Temporallappens wie der Hippokampusformation mit dem Gyrus parahippocampalis fand sich ebenfalls eine Volumenreduktion (WRIGHT, 2000).

Auch der Frontallappen ist von den morphologischen Veränderungen betroffen. Hier konnte z.B. durch SHELTON (1988) und SCHLAEPFER (1994) im präfrontalen Kortex ebenfalls eine Volumenminderung nachgewiesen werden.

Neben den aufgeführten makroskopischen Befunden gibt es Hinweise auch auf histologische Veränderungen insbesondere präfrontal und im Hippokampus. So fand sich im präfrontalen Kortex eine erhöhte neuronale Dichte (SELEMON, 2003). Dies spricht für eine Reduktion der Zellzwischenräume (Neuropilhypothese) und somit für eine verminderte synaptische Verschaltung. Dazu passen Befunde, die eine Reduktion synaptischer Proteine (Synaptophysin und SNAP-25) in spezifischen Hirnregionen postulieren, darunter im frontalen Kortex und Hippokampus (HONER, 2000, zitiert nach SCHERK, 2003).

### **Dopaminhypothese**

Die Dopaminhypothese postulierte zunächst eine reine Überaktivität des dopaminergen Systems bei schizophrenen Patienten, gestützt in der Hauptsache auf zwei Beobachtungen. Zum einen sind dopaminerg wirkende Substanzen in der Lage, eine der Schizophrenie ähnelnde Positiv-Symptomatik hervorzurufen, zum anderen weist die antipsychotische Wirksamkeit der Neuroleptika als Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten in diese Richtung. Heute geht man allgemeiner von einer Dysregulation verschiedener dopaminerger Systeme aus. Eine verminderte dopaminerge Aktivität im präfrontalen Kortex wird als Ursache der Negativsymptomatik und kognitiven Beeinträchtigung sowie andererseits eine erhöhte dopaminerge Transmission subkortikal als Ursache der Positivsymptome angesehen (DAVIS, 1991). Zugrunde liegend wird eine in der Entwicklung des Individuums früh erworbene Netzwerk-Störung des temporolimbisch-präfrontalen Kortex vermutet. Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass eine Störung dieses Netzwerkes zu einer Enthemmung der subkortikalen Dopamintransmission führen kann (SAUNDERS, 1998).

Verschiedene Befunde haben mittlerweile die Beteiligung des dopaminergen Systems an der Erkrankung belegen können. LARUELLE (1999) kommt in SPECT-Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen: Die Amphetamin-induzierte Dopaminfreisetzung ist bei Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht. Eine solche gesteigerte dopaminerge Neurotransmission ist assoziiert mit einer Verstärkung der psychotischen Symptomatik. Diese dopaminerge Dysregulation ist unabhängig von einer eventuellen Neuroleptika-Vorbehandlung und findet sich ebenso bei Neuroleptika-naiven Patienten in der ersten Krankheitsepisode. Allerdings scheint die gesteigerte dopaminerge Transmission auf Krankheitsphasen beschränkt zu sein. Sie findet sich nicht in Remissionsphasen.

## **Glutamathypothese**

Neben Dopamin ist auch das Glutamatsystem an den pathophysiologischen Prozessen der Schizophrenie beteiligt (GOFF, 2001). So rufen Antagonisten des Glutamat-NMDA-Rezeptor-Komplexes kognitive und Verhaltensdefizite hervor, die mit den bei der Schizophrenie beobachteten Veränderungen vergleichbar sind, wohingegen in Therapiestudien NMDA-Rezeptor-Agonisten die Negativ-Symptomatik und kognitiven Defizite schizophrener Patienten verbessern konnten. Weiter ist bekannt, dass beispielsweise Phencyclidin als ein nicht-kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor bei gesunden Individuen eine schizophrene Symptomatik auslösen kann. Außerdem finden sich Hinweise auf eine Interaktion des glutamatergen und dopaminergen Systems. Applikation von NMDA-Rezeptor-Antagonisten bei Nagetieren führte zu einer deutlichen Steigerung der dopaminergen Transmission präfrontal und subkortikal, so dass eine reziproke Modulation glutamaterger und dopaminergener neuronaler Systeme angenommen wird.

## **Funktionelle Aspekte, Konzept der Hypofrontalität**

Die morphologischen Veränderungen des Frontallappens wurden bereits erwähnt. Zusätzliche funktionelle Veränderungen im Sinne einer reduzierten Aktivierung frontaler Areale des Gehirns, beispielsweise ein frontal verminderter Blutfluss bei der Lösung von Arbeitsgedächtnisaufgaben in fMRI-Untersuchungen, führten zum Begriff der Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten. So fand STEVENS (1998) in einer solchen fMRI-Studie eine gegenüber den Kontrollpersonen verminderte Aktivierung des linken Gyrus frontalis inferior (entsprechend den Brodmann-Arealen 6, 44 und 45) bei einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe. PERLSTEIN (2001) zeigte eine verminderte Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (entsprechend den Brodmann-Arealen 46 und 9) unter Testbedingungen, bei denen die Performanz der schizophrenen Patienten in einer n-back Aufgabe schlechter war als die der gesunden Kontrollpersonen. Das Konzept einer generellen Hypofrontalität konnte jedoch so nicht aufrechterhalten werden, da die Resultate anderer Studien allgemeiner für eine Dysfunktion des präfrontalen Kortex sprechen. In Abhängigkeit von der Testleistung der Patienten konnten zum Beispiel durch CALLICOTT (2003) auch hyperaktive Areale präfrontal identifiziert werden. Bereits MANOACH (1999) fand bei der Performanz eines modifizierten Sternberg-Paradigmas eine Hyperaktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten, die invers mit der Testleistung korreliert war.

## **2.1.4 Therapie**

Basistherapie ist die Medikation mit Neuroleptika, dies gilt für akute Krankheitsphasen wie auch für die Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe. Ihre antipsychotische Wirksamkeit wird in der Hauptsache auf die Blockade von Dopamin-D2-Rezeptoren zurückgeführt. Neuere, sog. atypische Neuroleptika weisen dabei bei vergleichbarer antipsychotischer Wirksamkeit ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf als typische Neuroleptika.

Ist eine Sedation erwünscht, so kann zusätzlich die Gabe von niedrigpotenten Neuroleptika oder Benzodiazepinen indiziert sein.

Begleitend sollten immer auch soziotherapeutische Maßnahmen erfolgen, außerdem eventuell Verhaltens- und Familientherapie sowie psychoedukative Maßnahmen mit dem Ziel einer Erhaltung der sozialen Fertigkeiten sowie einer Reduktion der Rezidivraten.

## **2.2 Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses**

### **2.2.1 Allgemeines zum Gedächtnis**

Der hier gegebene kurze Überblick folgt den Darstellungen von MARKOWITSCH (1999). Das menschliche Gedächtnis ist kein einheitliches System. Hinweise darauf ergeben sich aus der Untersuchung von Patienten mit generalisierten oder lokalisierten Hirnschäden, die zum Teil sehr stark spezialisierte Beeinträchtigungen unterschiedlicher Gedächtnissysteme aufweisen. Einteilungen des Gedächtnisses erfolgten vor allem hinsichtlich der Zeitabhängigkeit sowie nach Inhalten.

Sieht man das Gedächtnis als einen zeitabhängigen Prozess, so sind hier drei Subkomponenten besonders erwähnenswert. Das Ultrakurzzeitgedächtnis, auch als sensorisches Register bezeichnet, ist dabei die erste Stufe der Informationsverarbeitung. Eintreffende sensorische Reize werden für die Dauer von einigen hundert Millisekunden festgehalten. Das Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis dient der Aufrechterhaltung und Verarbeitung von Informationen über einen Zeitraum von Sekunden bis wenigen Minuten. Es ist in seiner Kapazität stark begrenzt. Der Speicherung in diesem Gedächtnissystem zugrunde liegend sind auf neuronaler Ebene ablaufende elektrische Prozesse. Dem gegenüber steht das Langzeitgedächtnis mit potentiell unbegrenzter Speicherkapazität sowohl hinsichtlich der Menge an Informationen wie auch der Aufrechterhaltung über die Zeit. Auf neuronaler Ebene

entsprechen dem Langzeitgedächtnis wohl Änderungen der synaptischen Verschaltung und der Proteinsynthese.

Eine weitere Unterteilung des Gedächtnisses erfolgt nach Inhalten. Hier werden explizites und implizites Gedächtnis gegenübergestellt. Das explizite, auch als deklarativ bezeichnete Gedächtnis enthält Informationen, die bewusst, verbalisierbar, beschreibbar sind. Es lässt sich weiter unterteilen in semantisches (Faktenwissen) und episodisches (zeit- und kontextbezogene autobiographische Information) Gedächtnis. Währenddessen dient das implizite, nondeklarative oder auch prozedurale Gedächtnis dem Erinnern von motorischen Abläufen und Fertigkeiten, die auch unbewusst ablaufen können.

### 2.2.2 Das Konzept des Arbeitsgedächtnisses

Das einflussreichste Modell des Arbeitsgedächtnisses stammt von BADDELEY (1974) und wurde seither von ihm kontinuierlich weiterentwickelt (BADDELEY, 2002, 2003). Im Gegensatz zu einem bis dahin angenommenen einheitlichen Kurzzeitgedächtnis postulierte er zunächst ein Drei-Komponenten-System, bestehend aus zentraler Exekutive, phonologischer Schleife und visuell-räumlichem Skizzenblock (siehe Abb.1).

Dieses Modell postuliert die Möglichkeit der gleichzeitigen Speicherung und aktiven Verarbeitung der jeweiligen Inhalte sowie die grundlegende Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses für eine Vielzahl höherer kognitiver Funktionen, z.B. hinsichtlich Lernen, Verstehen und Urteilen.



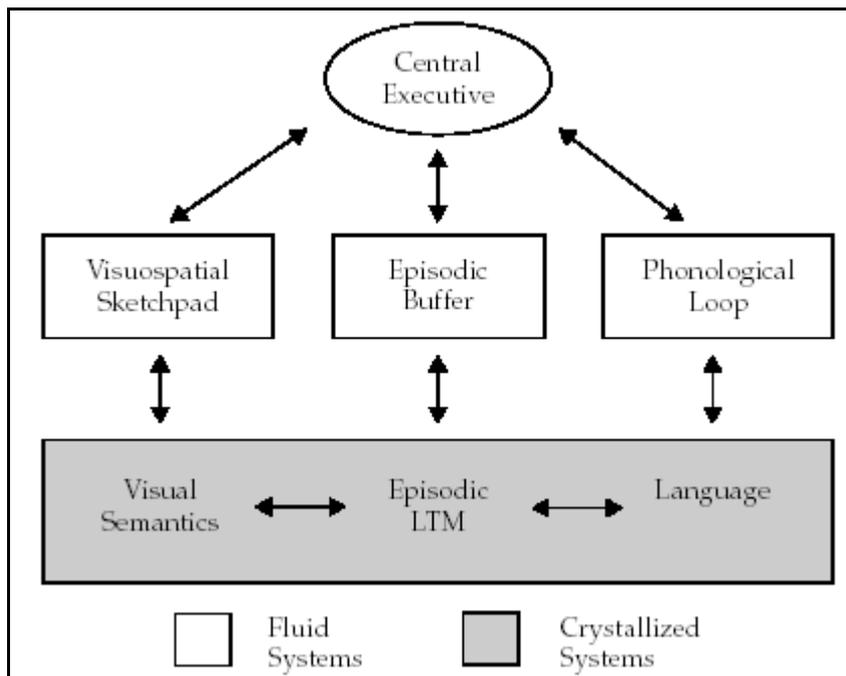
**Abb.1:** Das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch (BADDELEY 2002)

Die phonologische Schleife beinhaltet demnach zwei Komponenten, einen phonologischen Speicher, der die jeweilige Information als Gedächtnisspur über wenige Sekunden speichert, sowie ein artikulatorisches Rehearsal-System, das durch aktives Wiederholen der Information diese potentiell unbegrenzt aufrecht erhalten kann. Die Rolle der Artikulation wurde unter anderem aus Beobachtungen zum sog. Wortlängeneffekt abgeleitet. Die Gedächtnisspanne

(Anzahl der richtig erinnerten Items) verringerte sich mit zunehmender Silbenzahl der zu erinnernden Worte (BADDELEY, 2003), was darauf hindeutet, dass die Artikulation der Items innerhalb des Zeitraums ablaufen muss, in dem die Gedächtnisspur noch im phonologischen Speicher enthalten ist. Überschreitet die Dauer des Rehearsal-Prozesses diesen Zeitraum, so gehen nicht wiederholte Items verloren. Eine mögliche Funktion der phonologischen Schleife wird auch im Spracherwerb gesehen.

Analog zur phonologischen Schleife wird dem visuell-räumlichen Skizzenblock die Funktion der Speicherung und Verarbeitung visuell-räumlicher Information zugeschrieben. Manche Autoren postulieren eine weitere funktionelle Unterteilung dieses System in räumliches Arbeitsgedächtnis einerseits und visuelles Arbeitsgedächtnis andererseits. Hinweise darauf ergaben sich aus Interferenz-Aufgaben, in denen gezeigt werden konnte, dass unter gleichzeitiger Durchführung einer räumlichen Interferenz-Aufgabe sehr wohl die Leistung in der räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe beeinträchtigt wird, nicht aber in der visuellen (DELLA SALA, 1999, zitiert nach BADDELEY, 2003). Als mögliche Funktionen dieser Systeme werden geographisch-räumliche Orientierung sowie Objekterkennung angenommen.

Die zentrale Exekutive wird als Kontrollinstanz für die oben genannten Prozesse angesehen, die für eine Vielzahl unterschiedlicher Exekutivfunktionen verantwortlich sein soll. BADDELEY (2002) betont selbst die Notwendigkeit einer weitergehenden Spezifikation der hier stattfindenden Prozesse und postuliert vor allem drei Funktionen: Fokussierung von Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit z.B. in Dual-Task-Tests sowie wechselnde Aufmerksamkeit zwischen verschiedenen Aufgaben. Auch dieses System ist letztlich also nicht einheitlich sondern besteht vielmehr aus zum Teil nur schwer exakt zu differenzierenden Subkomponenten. So beschreibt SMITH (1998) die Exekutivprozesse als Metaprozesse, welche die Arbeitsgedächtnisvorgänge selbst beeinflussen und nennt im Besonderen die Inhibition von Prozessen, selektive Aufmerksamkeit und Verstärkung von Arbeitsgedächtnisprozessen sowie die Überprüfung von Gedächtnisinhalten auf weitere Aspekte (z.B. zeitliche Abfolge). Schließlich wurde der sog. Episodic Buffer als bisher letzte Subkomponente des menschlichen Arbeitsgedächtnisses eingeführt (BADDELEY, 2000, siehe Abb.2), die als Schaltstelle und Integrationseinheit zwischen den oben genannten Komponenten des Arbeitsgedächtnisses sowie dem Langzeitgedächtnis gedacht wird und als eigenständiges Speichersystem in der Lage ist, Informationen verschiedener Modalitäten zu episodischen Gedächtnisinhalten zu verbinden.



**Abb.2:** Arbeitsgedächtnismodell nach BADDELEY (2003)

### 2.2.3 Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses

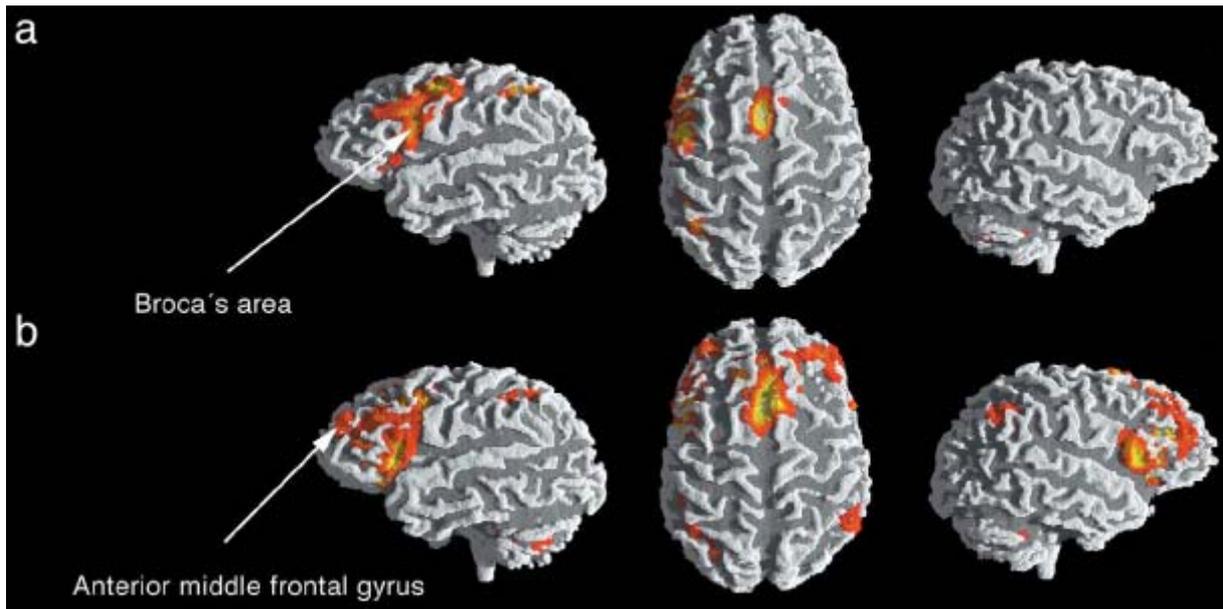
Neuere Methoden der funktionellen Bildgebung, besonders die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), haben die Möglichkeit eröffnet, an kognitiven Prozessen beteiligte Hirnareale zu identifizieren und anatomisch einzugrenzen. Hinsichtlich des Arbeitsgedächtnisses sollen hier die wichtigsten Befunde zusammengefasst werden.

SMITH (1998) gibt einen Überblick über die Befunde verschiedener PET-Untersuchungen an gesunden Probanden. Zur Testung des verbalen Arbeitsgedächtnisses wurde ein Sternberg-Paradigma ähnlich dem der hier vorliegenden Arbeit verwendet. Gegenüber der Kontrollaufgabe ohne Arbeitsgedächtniskomponente fanden sich Aktivierungen in folgenden linkshemisphärischen Arealen: posterior parietaler Kortex (Brodmann Area 40), Broca-Region (BA 44), sowie im supplementär und prämotorischen Kortex (BA 6). Mittels weiterer Kontrollaufgaben, die ein Rehearsal erforderten, konnte der erstgenannten Region die Funktion eines reinen Speichers zugeschrieben werden, während letztere offenbar dem verbalen Rehearsal zugrundeliegen. Aktivierungen bei räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben fanden sich vorzugsweise rechtshemisphärisch, hier waren es im Besonderen der posterior parietale Kortex (BA 40), rostrale Anteile des okzipitalen Kortex (BA 19), prämotorischer Kortex (BA 6) sowie der inferiore präfrontale Kortex (BA 47). In einer weiteren Aufgabe, die

eine inhibitorische (und somit exekutive) Komponente enthielt, fand sich eine signifikante Aktivierung des linken präfrontalen Kortex (BA 45) gegenüber der Kontrollaufgabe. Nachfolgende Experimente zeigten ähnliche Aktivitätsmuster, jedoch mehr bilateral.

Andere Autoren konnten diese funktionell-anatomische Trennung der einzelnen Arbeitsgedächtniskomponenten nicht bestätigen. ZUROWSKI (2002) beschreibt für n-back-Aufgaben ein bilaterales Netzwerk sowohl für phonologische als auch räumliche Information, bestehend aus Gyrus frontalis medius (BA 9/46), Kortexanteilen entlang des Sulcus frontalis superior (BA 6/8) sowie inferiorem Parietallappen. Einige Areale zeigten eine Dominanz für räumliche Stimuli, so die Kortexareale entlang des Sulcus intraparietalis bilateral (BA 39/40 und BA 7) und Sulcus frontalis superior rechtshemisphärisch. Eine Aktivierung des Broca-Areals fand sich sowohl bei der verbalen Arbeitsgedächtnis- wie auch der Kontrollaufgabe und wurde als eher allgemeine Repräsentation phonologischer Verarbeitungsstrategien angesehen. Da n-back-Aufgaben gegenüber der Sternberg-Aufgabe weitere, über die bloße Aufrechterhaltung der Information hinausgehende, kognitive Prozesse erfordern (z.B. die stetige Aktualisierung des Gedächtnisinhalts sowie die zeitliche Ordnung der präsentierten Items), könnte dies der Grund für die inkonsistenten Ergebnisse sein.

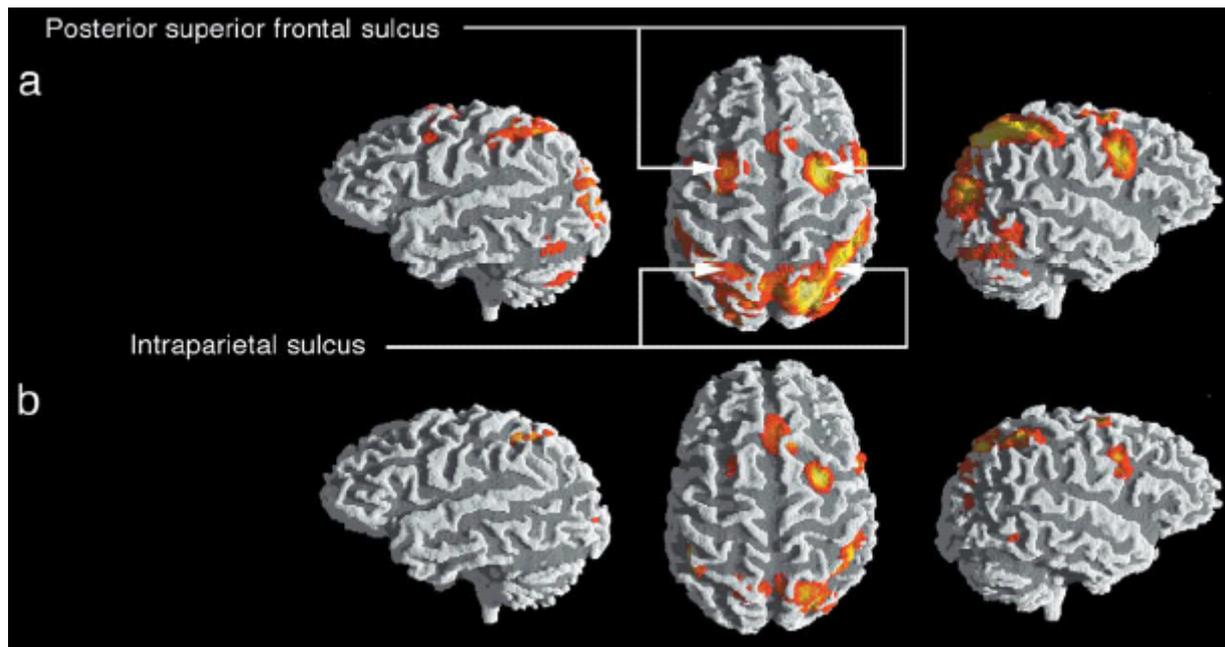
Für die hier vorliegende Arbeit von besonderem Interesse ist daher die Arbeit von GRUBER (2003), da die dort verwendeten Versuchsaufgaben den in der hier vorliegenden Arbeit durchgeführten entsprechen. In einer fMRT-Studie wurde das verbale und visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis mittels eines modifizierten Sternberg-Paradigmas jeweils als Einzelaufgabe sowie unter artikulatorischer und visueller Suppression untersucht. Es zeigten sich unterschiedliche Aktivierungen kortikaler Netzwerke für die verbale beziehungsweise visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisaufgabe (siehe Abb.3 und 4). Bei der verbalen Aufgabe fanden sich Aktivierungen hauptsächlich linkshemisphärisch frontal und parietal (Broca-Region und Gyrus präcentralis) sowie im kontralateralen Cerebellum. Visuell-räumliche Suppression (Augenfolgebewegungen) führte nicht zu signifikanten Änderungen dieses Musters, wohingegen die Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe unter artikulatorischer Suppression (wiederholtes Zählen von eins bis vier) ein bilateral frontoparietales Netzwerk aktivierte (unter anderem anteriorer Gyrus frontalis medius und inferiorer Parietallappen).



**Abb.3:** Hirnaktivierungen während der Durchführung der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit aktivem Rehearsal-Mechanismus (a) sowie unter artikulatorischer Suppression (b) nach GRUBER, 2003.

Aktivierungen bei der visuell-räumlichen Aufgabe zeigten sich in einem anderen, ebenfalls bilateralen Netzwerk, bestehend aus Kortexanteilen entlang des posterioren Sulcus frontalis superior und Sulcus intraparietalis sowie entlang der Sulci praecentralis, intraoccipitalis und occipitotemporalis, dem Cerebellum sowie rechtshemisphärischen Anteilen des Gyrus frontalis medius und des inferioren Parietal- und Temporallappens. Diesmal zeigten sich keine Veränderungen der Netzwerkaktivität unter der artikulatorischen Suppressionsbedingung, wohl aber unter der visuell-räumlichen. Es fand sich eine Aktivitätsminderung über beinahe das gesamte Netzwerk, jedoch kam es nicht zum Auftreten zusätzlicher Aktivierungen im Sinne eines auch hier bestehenden weiteren Netzwerkes (siehe Abb.4).

Diese Befunde unterstützen die oben genannten Ergebnisse von SMITH (1998) hinsichtlich domänenspezifisch unterschiedlicher kortikaler Netzwerke. Weiter zeigte sich eine duale Architektur der verbalen Arbeitsgedächtniskomponente mit einem eigenen Netzwerk für die nicht-artikulatorische Aufrechterhaltung verbaler Information. Einige Hirnareale wiesen eine gedächtnisbezogene Aktivität unabhängig von der Art des präsentierten Materials auf (rechter Gyrus frontalis medius und supplementär motorischer Kortex sowie anteriore und mittlere Anteile des Kortex entlang des Sulcus intraparietalis bilateral) und kommen somit als Kandidatenregion für den hypothetischen ‚Episodic Buffer‘ in Betracht.



**Abb.4:** Hirnaktivierungen während der Durchführung der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit aktivem Rehearsal-Mechanismus (a) sowie unter visuell-räumlicher Suppression (b) nach GRUBER, 2003.

Im Besonderen sind es also die drei oben beschriebenen Netzwerke (verbales Arbeitsgedächtnis plus Rehearsal, verbales Arbeitsgedächtnis unter artikulatorischer Suppression sowie das makroskopisch einheitliche visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis), die in der hier vorliegenden Arbeit hinsichtlich ihrer funktionellen Integrität untersucht werden sollten.

#### 2.2.4 Arbeitsgedächtnisfunktion bei der Schizophrenie

Eine Vielzahl neuropsychologischer Studien konnte eine Beeinträchtigung der Arbeitsgedächtnisfunktion bei schizophrenen Patienten nachweisen. Entsprechende Ergebnisse existieren für das verbale wie auch für das visuelle Arbeitsgedächtnis. Die entsprechenden Literaturangaben finden sich unter 5.1 (Diskussion der Testergebnisse).

### 2.3 Eigene Fragestellung

Die vorliegende Arbeit hatte verschiedene Ziele. Im Vordergrund stand die Identifikation von dysfunktionalen, an Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligten Netzwerken bei schizophrenen Patienten. Die in Frage kommenden Netzwerke wurden durch vorausgegangene, funktionell

bildgebende Untersuchungen an gesunden Probanden spezifiziert (GRUBER, 2003). Aufgrund der vermutlich uneinheitlichen Ätiologie der Erkrankung, der breiten Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes innerhalb der Gruppe der Schizophrenien sowie deren Heterogenität hinsichtlich kognitiver und neuropsychologischer Defizite, war ein uniformes Defizitmuster bezüglich der einzelnen Testaufgaben nicht zu erwarten. Ein zweites Ziel dieser Arbeit war daher die Identifikation von Subgruppen mit spezifischen Defizitmustern. Daraus ergab sich drittens die Frage nach Zusammenhängen solcher spezifischen Defizite mit anderen, klinischen Parametern. Das eventuelle Vorliegen solcher Zusammenhänge sollte mittels einer Korrelationsanalyse überprüft werden.

### 3. Material und Methodik

#### 3.1 Stichprobe

Im Rahmen dieser Studie wurden 31 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie (F 20 nach ICD 10) sowie 47 gesunde Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer Arbeitsgedächtnisfunktionen getestet. Die teilnehmenden Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Experiments in vollstationärer oder aber tagesklinischer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden erfolgte in der Hauptsache aus dem privaten Umfeld der Untersucher sowie Mitarbeitern des Universitätsklinikums des Saarlandes. Zur weiteren Charakterisierung der Stichprobe siehe Tabelle 1.

Alle beteiligten Personen erteilten vor Durchführung der Tests ihr schriftliches Einverständnis hinsichtlich der Teilnahme, der Verwertung und Verarbeitung der Testergebnisse sowie der Verwertung klinischer Daten.

**Tabelle 1: Charakterisierung der Stichprobe**

Demographische Faktoren	Kontrollgruppe (n = 47)		Patienten (n = 31)		p
	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard- abweichung</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard- abweichung</i>	
Alter	37,1	12,9	35,6	11,1	0,583
Bildungsjahre	14,6	3,0	12,6	2,8	0,004
Erkrankungsdauer (Jahre)			6,4	6,5	
Klinikaufenthalt (Tage)			25,6	28,9	

#### 3.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen werden konnten Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit der Diagnose Schizophrenie (F20 nach ICD 10).

### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen waren Patienten, bei denen eine akute Suizidalität vorlag, deren Behandlung unfreiwillig erfolgte, bei denen eine Substanzabhängigkeit vorlag sowie Patienten mit hirngorganischer Beeinträchtigung (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Erkrankungen mit Veränderungen des zerebralen Metabolismus), unkorrigierter Hör- oder Sehbehinderung, Minderbegabung sowie fehlendem Einverständnis.

Hinsichtlich des Kontrollkollektivs galten die Ausschlusskriterien entsprechend, erweitert um das aktuelle oder frühere Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung.

### **3.2 Versuchsdurchführung**

Um äußere Störfaktoren zu minimieren, erfolgte die Testung unter standardisierten Bedingungen (Beleuchtung) in einem eigens dafür vorgesehenen Testlabor. Das Testprogramm lief auf einem handelsüblichen PC im MS-DOS-Modus ab. Die Probanden saßen dabei in einem Abstand von etwa 50 bis 60 cm vor dem PC-Bildschirm. Die Testdauer variierte in Abhängigkeit von der Zeitdauer, die die Instruierung des Probanden, die Einführungsphasen sowie eventuelle Pausen zwischen den einzelnen Experimentteilen beanspruchte, zwischen 40 und 60 Minuten.

Das Programm beinhaltete insgesamt vier verschiedene Aufgaben, mit denen sowohl die verbale wie auch die visuell-räumliche Komponente des Arbeitsgedächtnisses überprüft werden konnte, und zwar jeweils als Einzelaufgabe (single task) wie auch unter domänenspezifischen Interferenzbedingungen (interference task), d.h. unter artikulatorischer bzw. visuell-räumlicher Suppression.

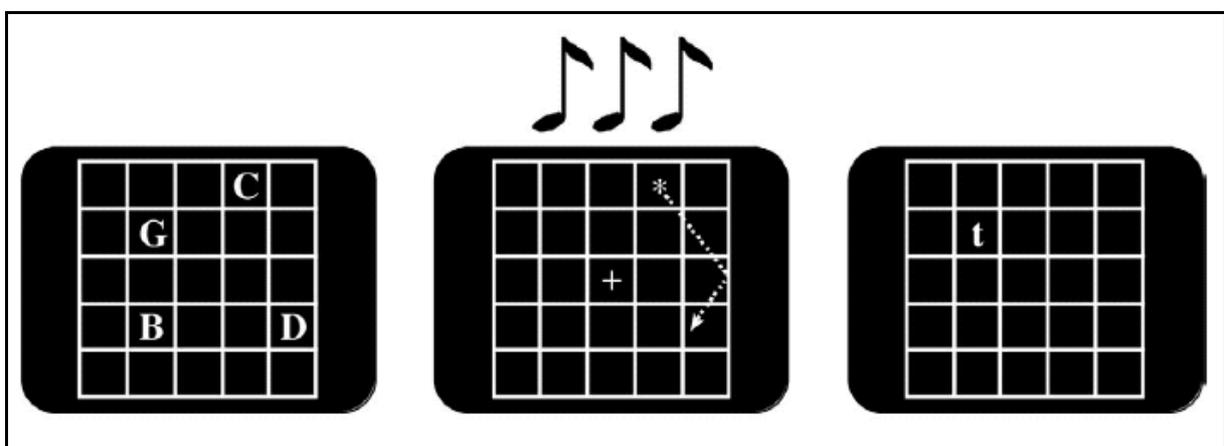
Auf dem Bildschirm erschien bei jeder der Aufgaben zunächst ein quadratisches Raster bestehend aus fünf mal fünf Kästchen, in dem für 2 Sekunden und in variabler Anordnung vier in deutscher Sprache ähnlich klingende Buchstaben (Zufallsauswahl aus den Buchstaben B, C, D, E, G, P, T, W) zu sehen waren (siehe Abb.5). Vor den einzelnen Aufgaben wurden die Probanden instruiert, sich entweder immer nur die Buchstaben unabhängig von ihrer Position (verbale Aufgaben) oder aber nur die Position der buchstabengefüllten Kästchen in dem Raster unabhängig von dem Buchstaben selbst (visuell-räumliche Aufgaben) mittels

einer bestimmten Gedächtnisstrategie zu merken. Die jeweils andere Information war für die Lösung der Aufgabe irrelevant.

Die Anordnung der Buchstaben erfolgte unter der Einschränkung, dass niemals zwei direkt benachbarte Kästchen jeweils einen Buchstaben enthalten durften. Hierdurch sollte vermieden werden, dass bei den visuell-räumlichen Gedächtnisaufgaben zwei benachbarte Kästchen als eine Einheit erinnert werden.

Auf die Präsentation der Buchstaben folgte ein Verzögerungsintervall (entsprechend der Merkphase) von 4 Sekunden, in dem nur die leere Matrix auf dem Bildschirm zu sehen war, auf der sich ein kleiner Stern schnell hin und her bewegte. Gleichzeitig waren rhythmische Töne mit einer Frequenz von 4 kHz zu hören.

In der sich anschließenden Antwortphase wurde ein einzelner Buchstabe in einem Kästchen der Matrix für die Dauer von 2 Sekunden präsentiert. Die Probanden sollten nun mittels Tastendruck auf der PC-Tastatur entscheiden, ob der einzelne Buchstabe mit einem der vier zu Beginn des Versuchs präsentierten Buchstaben übereinstimmte oder nicht (verbale Aufgaben) bzw. ob das nun von einem Buchstaben gefüllte Kästchen auch vorher schon einen Buchstaben enthalten hatte oder nicht (visuell-räumliche Aufgaben). Drücken der Taste ‚ALT‘ auf der PC-Tastatur mittels des linken Zeigefingers stand dabei für ‚ja‘, Drücken von ‚ALT GR‘ mit dem rechten Zeigefinger bedeutete ‚nein‘. Die Antwort musste innerhalb eines Zeitintervalls von zusätzlichen 2 Sekunden erfolgen, währenddessen lediglich ein Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms zu sehen war. Die Gesamtdauer einer Einzelaufgabe betrug somit 10 Sekunden.



**Abb.5:** Experimentelles Design: Schematisch dargestellt ist der zeitliche Ablauf der Präsentation von Stimuli auf dem Bildschirm für Präsentations-, Verzögerungs- und Antwortphase im modifizierten Sternberg-Paradigma. Nähere Erläuterungen siehe Text.

Vor den verschiedenen Aufgaben wurde den Probanden jeweils eine genaue Instruktion bezüglich der anzuwendenden Gedächtnisstrategie gegeben. Sie wurden instruiert, so rasch und genau wie möglich zu antworten. Wurde die Präsentationsphase einmal verpasst, so sollten die Probanden diese Aufgabe nicht bearbeiten, d.h. keine Antworttaste drücken. Allgemein galt, dass auch während der Merkphase die Augen geöffnet bleiben sollten.

Für die Aufgabe „Verbales Rehearsal“ erhielten die Probanden die Instruktion, sich die vier Buchstaben in Leserichtung, also von links nach rechts und von oben nach unten, einmal innerlich aufzusagen, um sich so den Klang (und somit die phonologische Komponente der Informationseinheit) einzuprägen. In der Merkphase sollten die vier zuvor einmal aufgesagten Buchstaben im Rhythmus der Töne kontinuierlich wiederholt und so erinnert werden.

Unter der artikulatorischen Suppression sollten die Probanden wie zuvor die vier Buchstaben einmal innerlich aufsagen, dann jedoch während der Merkphase nicht die Buchstaben repetieren, sondern stattdessen im Rhythmus der Töne innerlich „eins, zwei, drei, vier, eins, zwei, drei, vier, ...“ und so weiter zählen. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass diese Aufgabe selektiv mit der verbalen Arbeitsgedächtniskomponente interferiert (GRUBER, 2001, 2003).

Da bei der Präsentation von Buchstaben die Möglichkeit besteht, diese entweder phonologisch oder aber visuell (als Objekt) zu speichern, wurde neben der expliziten Aufforderung, sich den Klang der Buchstaben einzuprägen, zusätzlich die Schreibweise (Groß- bzw. Kleinbuchstaben) zwischen den vier Zielbuchstaben und dem Probedbuchstaben variiert, um visuelle Merkstrategien weitgehend auszuschließen.

Vor der Aufgabe „Visuell-räumliches Rehearsal“ wurden die Probanden instruiert, die vier mit einem Buchstaben belegten Kästchen mit den Augen systematisch und schrittweise abzulaufen und dies auch in der Merkphase weiter zu tun. Diese wechselnde Konzentration der Aufmerksamkeit auf die zu erinnernden Lokalisationen wird von einzelnen Autoren als mögliches visuell-räumliches Pendant zum verbalen Rehearsal-Mechanismus angesehen (AWH, 1999).

Unter visuell-räumlicher Suppression schließlich sollte die Position der Buchstaben als Muster erinnert werden, indem der Proband instruiert wurde, während der Präsentationsphase durch gedachte Verbindungslinien zwischen den von Buchstaben belegten Kästchen eine viereckige Figur zu bilden. Während der Merkphase sollte der sich über den Bildschirm bewegende Stern mit den Augen verfolgt werden, was als Interferenzmechanismus diente.

Vor der Durchführung der einzelnen Aufgaben erfolgte jeweils ein Probelauf, in dem die Probanden Gelegenheit erhielten, die jeweilige Merkstrategie einzuüben. In der eigentlichen Testphase folgten 50 Einzelaufgaben jedes Aufgabentyps aufeinander, wobei nach jeweils 25 Aufgaben eine kurze Pause eingelegt wurde.

Um systematische Fehler auszuschließen, wurde die Reihenfolge der zu bearbeitenden Aufgaben für den einzelnen Probanden nach einem Randomisierungsschema festgelegt und so innerhalb der Patienten- und Kontrollgruppe jeweils ausbalanciert.

### **3.3 Geräte (PC, Testprogramm)**

Das Programm ERTS (Experimental Run Time System, Version 3.11, BeriSoft Cooperation, Frankfurt am Main) lief auf einem handelsüblichen PC im MS-DOS-Modus. Weitere Geräte wurden nicht verwendet.

### **3.4 Psychopathologische Skalen**

Am Tag der experimentell-neuropsychologischen Testung wurde mittels verschiedener Skalen die Psychopathologie der Patienten erhoben. Im Einzelnen kamen folgende Skalen zur Anwendung: Bei der ‚Clinical Global Impression Scale‘ (CGI) bewertet der Untersucher den Schweregrad der seelischen Erkrankung des Patienten von 0 bis 7. Eine eventuell vorliegende depressive Symptomatik wurde mit Hilfe der ‚Montgomery Asberg Depression Scale‘ (MADRS) erfasst. Diese enthält zehn Items, die jeweils mit 0 bis 6 Punkten bewertet werden. Weiter wurde die ‚Positive and Negative Syndrome Scale‘ (PANSS) erhoben, die jeweils sieben Items hinsichtlich Positiv- und Negativsymptomatik beinhaltet sowie sechzehn Unterpunkte zur allgemeinen Psychopathologie. Alle Items können mit 1 bis 7 bewertet werden. Aus verschiedenen Items der PANSS leiten sich zusätzlich Subsyndrome ab, so zum Beispiel das ‚disorganization syndrome‘ und das ‚poverty syndrome‘, wie sie auch von PERLSTEIN (2001) zur Erfassung der Psychopathologie verwendet wurden. Die ‚Skala zur Beurteilung von Ich-Erlebnisstörungen nach Spence‘ umfasst 7 Unterpunkte, die auf die vom Patienten erlebte Beeinflussung von Gedanken, körperlichen Vorgängen, Bewegungen etc. zielen. Diese Items können mit jeweils 0 bis 2 Punkten bewertet werden.

### **3.5 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms SPSS für Windows, Version 11.0.1. Für die Gruppenvergleiche der Testleistungen wurde der T-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Zuvor wurde mittels des Levene-Tests auf Varianzgleichheit getestet. Bei Vorliegen von signifikanten Unterschieden zwischen den Varianzen wurde der p-Wert des asymptotischen T-Tests für unverbundene Stichproben übernommen. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Analyse der Korrelationen zwischen Testleistungen und Psychopathologie der Patientengruppe erfolgte durch Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Da für diese Analysen keine apriori-Hypothesen vorlagen, wurden nur solche Resultate als signifikant erachtet, die nach Bonferroni-Korrektur einen p-Wert von 0,05 unterschritten.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Gesamtgruppenvergleich

#### 4.1.1 Verbales Arbeitsgedächtnis

Im Gesamtgruppenvergleich zeigten die Patienten hinsichtlich der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe eine signifikant schlechtere Performanz als die Gruppe der gesunden Kontrollen (siehe Tabelle 2). Dies galt sowohl in der Einfachaufgabe (Verbales Rehearsal,  $p < 0,0005$ ) als auch in der Interferenzaufgabe (Verbale Suppression,  $p = 0,006$ ).

Beide Gruppen zeigten eine bessere Leistung in der Einfachaufgabe, die eine aktive Wiederholung der zu erinnernden Buchstaben erlaubte, im Vergleich zu der Interferenzaufgabe, die eine Suppression des Rehearsalmechanismus beinhaltete (Kontrollen:  $p < 0,0005$ ; Patienten:  $p = 0,001$ ).

Die Standardabweichung war jeweils in der Patientengruppe höher als in der Gruppe der gesunden Kontrollen.

**Tabelle 2: Testleistungen im verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis im Gesamtgruppenvergleich**

Testleistung in % richtig gelöster Aufgaben	Kontrollgruppe (n = 47)		Patienten (n = 31)		<i>p</i>
	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>	
Verbales Rehearsal	92,9	5,2	84,9	10,1	<b>&lt; 0,0005</b>
Verbale Suppression	85,9	8,5	80,0	9,6	<b>0,006</b>
Vis.-räuml. Rehearsal	92,0	5,8	81,9	13,5	<b>&lt; 0,0005</b>
Vis.-räuml. Suppression	88,7	7,3	79,8	10,7	<b>&lt; 0,0005</b>

#### 4.1.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

Im Vergleich der Gruppen zeigte auch hier die Patientengruppe eine signifikant schlechtere Leistung sowohl bei der Einfachaufgabe (Visuell-räumliches Rehearsal,  $p < 0,0005$ ) wie auch bei der Interferenzaufgabe (Visuell-räumliche Suppression,  $p < 0,0005$ , siehe Tabelle 2).

Ebenso fand sich erneut in beiden Gruppen eine bessere Performanz in der Einfachaufgabe im Vergleich zu der Interferenzaufgabe (Kontrollen:  $p = 0,003$ ; Patienten: nicht signifikant). Die Standardabweichung war in der Patientengruppe höher als in der Gruppe der gesunden Kontrollen.

#### 4.2 Gruppenvergleich der matched pairs

In der Gesamtgruppenanalyse ergaben sich wie oben dargestellt signifikante Unterschiede in den Testleistungen aller getesteten Arbeitsgedächtniskomponenten zwischen der Schizophreniegruppe und der Kontrollgruppe. Dabei bestanden jedoch Strukturunterschiede zwischen den Gruppen. Es fand sich ein signifikant höheres Bildungsniveau in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 1 auf Seite 18). Bei der Gesamtheit der Testteilnehmer wurde daher eine Korrelationsanalyse hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und Bildungsjahren durchgeführt, um diese als eventuelle Begleitvariable zu erkennen (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Korrelation der Bildungsjahre mit der Arbeitsgedächtnisleistung**

Testaufgabe	Korrelation (Pearson) mit den Bildungsjahren	<b>p</b>
Verbales Rehearsal	0,39	<b>&lt; 0,001</b>
Verbale Suppression	0,28	<b>0,015</b>
Visuell-räumliches Rehearsal	0,39	<b>&lt; 0,001</b>
Visuell-räumliche Suppression	0,36	<b>0,001</b>

Da die Anzahl der Bildungsjahre hinsichtlich aller Arbeitsgedächtniskomponenten eine signifikante Korrelation mit der Testperformanz aufwies, wurden für die weitere Analyse matched pairs gebildet, um hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsstand gleiche Gruppen zu erhalten. Alle weiter dargestellten Ergebnisse beziehen sich daher auf eine Fallzahl von 26 Patienten und 26 gesunden Kontrollprobanden.

### 4.2.1 Verbales Arbeitsgedächtnis

Im Vergleich der nun in Hinsicht auf Alter, Geschlecht und Bildungsstand ausgeglichenen Gruppen (26 Patienten vs. 26 Kontrollen) blieben die Unterschiede in den Testleistungen auf signifikantem Niveau bestehen (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Testleistungen im verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis im Gruppenvergleich nach Bildung von matched pairs**

Testleistung in % richtig gelöster Aufgaben	Kontrollgruppe (n = 26)		Patienten (n = 26)		<i>p</i>
	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard-abweichung</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard-abweichung</i>	
Verbales Rehearsal	92,4	5,7	84,0	10,4	<b>0,001</b>
Verbale Suppression	85,4	9,1	78,6	9,7	<b>0,012</b>
Vis.-räuml. Rehearsal	90,1	6,0	80,1	13,4	<b>0,001</b>
Vis.-räuml. Suppression	87,6	8,5	78,1	10,7	<b>0,001</b>
Demographische Faktoren					
Alter	39,2	12,8	37,6	10,7	0,616
Bildungsjahre	13,4	2,7	12,8	2,8	0,425

### 4.2.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

Auch für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis blieben die Gruppenunterschiede nach Bildung von matched pairs signifikant (siehe Tabelle 4).

## 4.3 Defizitmuster

Die Gesamtgruppenanalyse zeigte demnach also bei schizophrenen Patienten eine generalisierte Beeinträchtigung in allen getesteten Arbeitsgedächtnisleistungen. Ein

zusätzliches Ziel dieser Arbeit war jedoch die Identifikation von Subgruppen von Patienten, die eventuell spezifische Defizite in den Testleistungen oder auch bestimmte Muster an Defiziten aufweisen. Zu diesem Zweck wurden zusätzlich die individuellen Testleistungen der Patienten mit den Leistungen der Kontrollgruppe verglichen. Als Grenze für eine normale Testleistung wurde hierzu eine Abweichung von bis zu -2,0 Standardabweichungen vom Mittelwert richtig beantworteter Aufgaben der Kontrollgruppe festgelegt. Darunter liegende Testleistungen wurden als Defizit bezeichnet. Innerhalb der Kontrollgruppe lag nur eine Testperson unterhalb der so festgelegten Grenzwerte. Dass diese Person jedoch in allen vier Tests außerhalb des festgelegten Normbereichs lag, macht es wahrscheinlich, dass andere Gründe als ein tatsächlich bestehendes spezifisches Defizit des Arbeitsgedächtnisses ursächlich für die schlechte Testleistung waren. In der Schizophrenie-Gruppe ergaben sich in der Analyse zunächst folgende Defizitmuster:

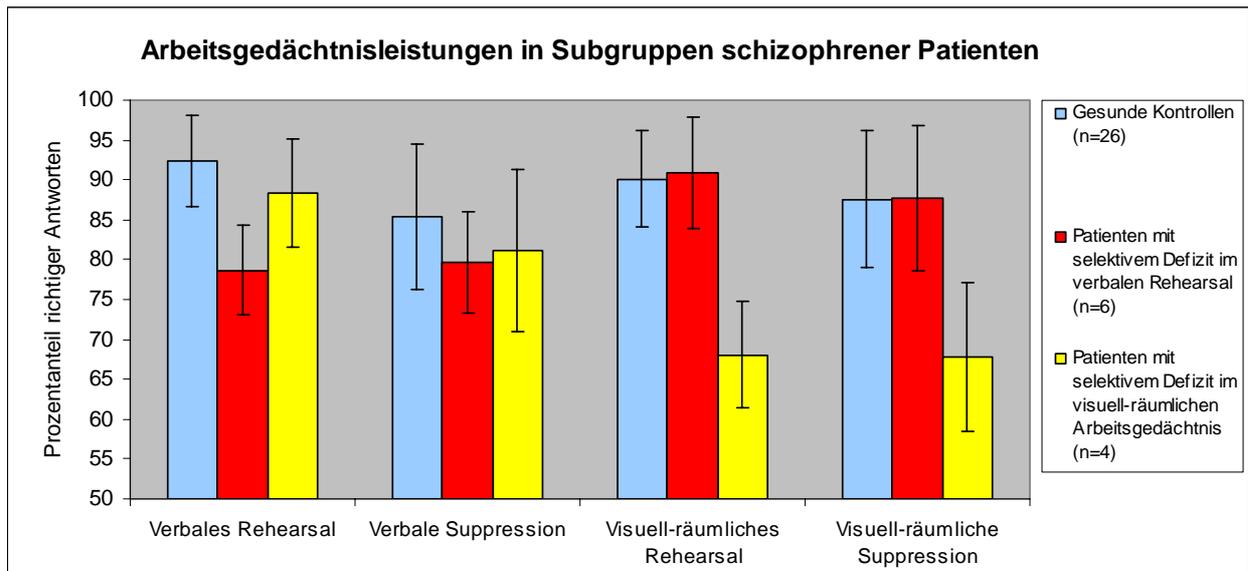
- Vier schizophrene Patienten zeigten ein selektives Defizit in der Einfachaufgabe des verbalen Arbeitsgedächtnisses, während sie bei allen anderen Aufgaben mit ihren Testleistungen innerhalb des definierten Referenzbereichs lagen.
- Bei zwei Patienten fand sich ein isoliertes Defizit in beiden visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben, während die verbale Testleistung im Normbereich lag.
- Bei vier weiteren Patienten konnte eine Kombination aus den beiden oben genannten Defizitmustern beobachtet werden, nämlich ein Defizit sowohl im verbalen Rehearsal sowie in beiden visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben.
- Bei elf schizophrenen Probanden lagen alle Testergebnisse innerhalb des festgelegten Referenzbereiches.

Unter Einbeziehung grenzwertiger Testleistungen, die nur knapp über den -2,0 Standardabweichungen lagen, ergaben sich Änderungen in der Gruppenzugehörigkeit einiger Patienten, was zu folgenden endgültigen Defizitmustern führte:

- Sechs Patienten zeigten nun ein selektives Defizit in der verbalen Rehearsal-Aufgabe.
- Bei vier Personen der Schizophreniegruppe fand sich ein Defizit in beiden visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben.
- Ebenfalls vier Patienten zeigten wiederum eine Kombination der Defizite bezüglich des verbalen Rehearsals sowie der visuell-räumlichen Tests.
- Lediglich acht Patienten zeigten keine klaren Defizite in einem oder mehreren Tests.

#### 4.4 Subgruppenvergleich nach Defizitmustern

Nach Identifikation der oben genannten Defizitmuster wurden auf dieser Grundlage Patienten-Subgruppen gebildet. Diese wurden nun in Gruppenvergleichen sowohl gegen die Kontrollgruppe als auch gegeneinander getestet. Die Ergebnisse zeigt Abb. 6.



**Abb.6: Vergleich der Testleistungen von Subgruppen schizophrener Patienten**

##### 4.4.1 Kontrollen vs. Patienten mit selektivem Defizit

Der Gruppenvergleich zwischen gesunden Kontrollen und der auf der Basis des spezifischen Testdefizits im verbalen Rehearsal gebildeten Patienten-Subgruppe erbrachte bei dieser eine erwartungsgemäß signifikant schlechtere Testleistung in der entsprechenden Aufgabe ( $p < 0,0005$ ), wohingegen in allen weiteren Aufgaben sich kein signifikanter Unterschied zeigte. Für die visuell-räumlichen Aufgaben bestätigte sich ebenfalls wie zu erwarten der signifikante Unterschied im Vergleich der Kontrollgruppe mit der Patienten-Subgruppe, die ein selektives Defizit in diesem Bereich aufwies. Hier bestanden die Unterschiede sowohl in der visuell-räumlichen Rehearsal-Aufgabe ( $p < 0,0005$ ) als auch unter visuell-räumlicher Suppression ( $p < 0,0005$ ). In den verbalen Aufgaben dagegen unterschieden sich die Testleistungen von Kontrollen und dieser Patienten-Subgruppe nicht.

#### **4.4.2 Patienten mit selektivem Defizit im verbalen Rehearsal vs. Patienten mit selektivem Defizit in den visuell-räumlichen Aufgaben**

Im Vergleich der beiden genannten Subgruppen schizophrener Patienten untereinander fanden sich trotz der geringen Fallzahlen deutliche Unterschiede für die visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben. Die Performanz der Patienten mit selektivem Defizit in der verbalen Aufgabe erwies sich hier als signifikant besser im Vergleich zur Gruppe mit Defizit im visuell-räumlichen Bereich (visuell-räumliches Rehearsal:  $p = 0,001$ ; visuell-räumliche Suppression:  $p = 0,01$ ).

Im Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der verbalen Rehearsal-Aufgabe zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in den Testleistungen ( $p = 0,041$ ). Lediglich hinsichtlich der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe unter artikulatorischer Suppression konnte kein Gruppenunterschied festgestellt werden ( $p = 0,79$ ).

Somit zeigen sich für die jeweiligen Subgruppen nicht nur im Vergleich mit den Kontrollpersonen signifikante Unterschiede in der Performanz der einzelnen Testaufgaben. Vielmehr finden sich diese auch im Vergleich der Subgruppen untereinander im Sinne einer doppelten Dissoziation der Testleistungen innerhalb der Patientengruppe.

#### **4.5 Arbeitsgedächtnisleistung und Psychopathologie (Korrelationen)**

In verschiedenen vorausgegangenen Studien ist über Zusammenhänge zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung schizophrener Patienten und der klinischen Symptomatik berichtet worden (vgl. 5.3 auf S.39). Um auch im eigenen Kollektiv die Beziehung zwischen der Performanz in den verschiedenen Arbeitsgedächtnisaufgaben sowie der Psychopathologie zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Hierzu wurden die Scores der psychopathologischen Skalen herangezogen, die von jedem Patienten am Tag der Testung erhoben wurden. Im Einzelnen waren dies folgende Skalen: ‚Positive and Negative Syndrome Scale‘ (PANSS) (inklusive der drei Subsyndrome disorganization syndrome, poverty syndrome, reality distortion syndrome), Clinical Global Impression (CGI), Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS), sowie die Skala zur Beurteilung von Ich-Erlebnisstörungen nach Spence. Weiter berücksichtigt wurde die Erkrankungsdauer in Jahren sowie der Dauer des Klinikaufenthaltes. Tabelle 5 zeigt die deskriptive Statistik der Patientengruppe hinsichtlich dieser Parameter.

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik der klinischen Variablen der Patientengruppe (n = 26)**

	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
Erkrankungsdauer (Jahre)	6,8	6,9
Klinikaufenthalt (Tage)	28,7	30,7
<b>Psychopathologische Skalen (Skalenwerte)</b>		
CGI (1 – 7)	4,0	1,1
PANSS-Positiv (7 – 49)	10,9	4,8
PANSS-Negativ (7 – 49)	13,2	4,3
MADRS (0 – 60)	12,0	8,4
Ich-Erlebnis-Störungen nach Spence (0 – 14)	1,2	2,4
Reality distortion (3 – 21 )	6,7	4,2
Poverty (5 – 35)	11,9	4,5
Disorganization (4 – 28)	5,9	2,3

Die Korrelationsanalyse ergab folgende Ergebnisse: die PANSS-Negativ-Skala korrelierte positiv mit der Leistung in der verbalen Rehearsal-Aufgabe (Korrelation = 0,444;  $p = 0,023$ ), die Ich-Erlebnisstörungen nach Spence zeigten eine ebenfalls positive Korrelation mit der visuell-räumlichen Rehearsal-Aufgabe (Korrelation = 0,4;  $p = 0,043$ ). Die Erkrankungsdauer in Jahren korrelierte negativ mit der Performanz in der verbalen Rehearsal-Aufgabe (Korrelation = -0,418,  $p = 0,038$ ) sowie die Aufenthaltsdauer in Tagen mit der visuell-räumlichen Rehearsal-Aufgabe (Korrelation = -0,482;  $p = 0,015$ ). Weitere signifikante Korrelationen gab es nicht.

Da es sich bei den genannten Resultaten um die Ergebnisse einer explorativen Datenanalyse handelte, wurde zusätzlich eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt. Das hiernach zu fordernde Signifikanzniveau betrug  $\alpha = 0,00042$ . Nach dieser Korrektur blieb keine der dargestellten Korrelationen auf signifikantem Niveau bestehen. In der hier durchgeführten explorativen Analyse fanden sich also keine Hinweise auf einen systematischen Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der Psychopathologie der Patienten.

#### 4.5.1 Subgruppenvergleich nach Psychopathologie-Scores

Da frühere Studien jedoch besonders hinsichtlich der Negativsymptomatik und des ‚disorganization syndrome‘ über solche Zusammenhänge berichteten (vgl. die Literaturangaben unter 5.3 auf S.39), wurden zusätzlich Gruppenvergleiche durchgeführt, in denen Patienten mit besonders hohen (oberhalb der 75. Perzentile) gegen solche mit besonders niedrigen Punktwerten (unterhalb der 25. Perzentile) in den jeweiligen psychopathologischen Skalen hinsichtlich ihrer Arbeitsgedächtnisleistung getestet wurden. Bezüglich folgender Skalenwerte wurden Gruppenvergleiche durchgeführt: PANSS-Negativ, PANSS poverty syndrome sowie PANSS disorganization syndrome (siehe Tabellen 6 - 8).

In allen Fällen fanden sich trotz zwischen den Gruppen jeweils signifikanter Unterschiede in den Punktwerten der jeweiligen Skala keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Testleistungen der vier Arbeitsgedächtnisaufgaben. Lediglich hinsichtlich der PANSS-Negativ-Skala zeigte sich, anders als zu erwarten wäre, in der Gruppe mit hohen Scores ein Trend zu besseren Testleistungen in den verbalen Aufgaben. Auch bei dieser Analyse ergab sich somit kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der Psychopathologie und der Arbeitsgedächtnisleistung.

**Tabelle 6: Gruppenvergleich der Testleistungen (in %) von Patienten mit niedrigem bzw. hohem Score in der PANSS-Negativ-Skala**

	PANSS-Negativ <= 25. Perzentile (<= 10 Punkte) (n = 8)	PANSS-Negativ >= 75. Perzentile (>= 15 Punkte) (n = 7)	<b>p</b>
PANSS-N	8,6	18,9	<b>&lt; 0,0005</b>
Verbales Rehearsal	80,2	89,9	0,062
Verbale Suppression	76,6	83,8	0,087
Visuell-räumliches Rehearsal	80,3	75,5	0,525
Visuell-räumliche Suppression	77,9	75,0	0,566

**Tabelle 7: Gruppenvergleich der Testleistungen (in %) von Patienten mit niedrigem bzw. hohem Score im PANSS-Poverty-Subsyndrom**

	PANSS-Poverty <= 25. Perzentile (<= 7 Punkte) (n = 5)	PANSS-Poverty >= 75. Perzentile (>= 13 Punkte) (n = 8)	<b>p</b>
PANSS-Poverty	5,8	14,9	<b>&lt; 0,0005</b>
Verbales Rehearsal	83,2	90,5	0,206
Verbale Suppression	81,1	82,6	0,706
Visuell-räumliches Rehearsal	83,7	87,7	0,583
Visuell-räumliche Suppression	83,7	81,2	0,629

**Tabelle 8: Gruppenvergleich der Testleistungen (in %) von Patienten mit niedrigem bzw. hohem Score im PANSS-Disorganization-Subsyndrom**

	PANSS-Disorganization <= 25. Perzentile (<= 5 Punkte) (n = 9)	PANSS-Disorganization >= 75. Perzentile (>= 8 Punkte) (n = 4)	<b>p</b>
PANSS-Disorganization	4,7	9,0	<b>0,021</b>
Verbales Rehearsal	86,4	90,0	0,575
Verbale Suppression	82,1	80,8	0,757
Visuell-räumliches Rehearsal	86,0	88,5	0,742
Visuell-räumliche Suppression	83,6	77,0	0,192

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Testergebnisse

Die vorliegende Arbeit konnte signifikante Unterschiede hinsichtlich der Testleistungen des verbalen wie auch des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses zwischen Schizophrenie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen nachweisen. Die im Gesamtgruppenvergleich in allen durchgeführten Arbeitsgedächtnisaufgaben gefundene signifikant schlechtere Performanz der Patientengruppe bestätigt zunächst die Ergebnisse einer Vielzahl früherer Studien, die übereinstimmend eine Beeinträchtigung der Arbeitsgedächtnisleistung schizophrener Patienten berichteten. Die bisherigen Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophreniekranken fokussierten meist auf nur jeweils eine der drei unterschiedlichen Domänen, also das verbale, visuell-räumliche oder das objektbezogene visuelle Arbeitsgedächtnis. Die umfangreiche Literatur zu diesem Thema weist weitgehend konsistent auf eine gegenüber gesunden Kontrollen beeinträchtigte Arbeitsgedächtnisleistung in allen diesen Domänen hin. FLEMING (1995) beschrieb signifikante Unterschiede in der Testleistung von Patienten und gesunden Kontrollen hinsichtlich des verbalen Arbeitsgedächtnisses unter Verwendung eines modifizierten Brown-Peterson-Paradigmas (Vier Worte werden gelesen und sollen nach einem Verzögerungsintervall mit verschiedenen Distraktoraufgaben, z.B. einfachem Zählen, wie es auch in der hier vorliegenden Arbeit als Suppressionsbedingung verwendet wurde, wiedergegeben werden). In einem sog. Word Serial Position Test (Eine Wortliste bestehend aus vier Worten wird einmal genannt, nach einem festgelegten Verzögerungsintervall wird eines der vier Worte erneut genannt und der Proband soll die Position des Wortes in der ursprünglichen Liste nennen) fand sich eine ebenfalls signifikant schlechtere Performanz der Schizophrenie-Gruppe im Vergleich zu gesunden Probanden (WEXLER, 1998). Auch in einer häufig zur Untersuchung des verbalen Arbeitsgedächtnisses verwendeten 2-back-Aufgabe (der Proband sieht aufeinander folgend einzelne Buchstaben auf einem Bildschirm und drückt eine Taste, wenn der aktuelle Buchstabe mit dem zwei Positionen vorher gezeigten Buchstaben übereinstimmt) konnte eine signifikante Beeinträchtigung der Testleistung schizophrener Patienten gezeigt werden (CARTER, 1998). Einzelne Studien allerdings konnten kein Defizit des verbalen Arbeitsgedächtnisses nachweisen (PARK, 1992).

Ebenfalls umfangreiches Studienmaterial existiert zu Testleistungen hinsichtlich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses. CARTER (1996) beschrieb eine signifikant schlechtere

Testleistung der Patientengruppe gegenüber gesunden Kontrollen in einer visuell-räumlichen Delayed-Response-Aufgabe. Dies wurde von FLEMING (1997) in einer ähnlichen Aufgabe bestätigt. Hier führte die zusätzlich durchgeführte Prüfung elementarer visuell-räumlicher Verarbeitungsfähigkeiten ohne zusätzliche Arbeitsgedächtniskomponente, die sich bei den schizophrenen Patienten als ungestört erwies, zur Annahme einer spezifischen Störung des visuell-räumlichen Skizzenblocks. Auch SNITZ (1999) konnte in einer Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis eine im Vergleich zur Kontrollgruppe schlechtere Performanz der Patientengruppe nachweisen. Die Patienten zeigten unter Einführung und zunehmender Dauer eines Verzögerungsintervalls (0,5 und 8 Sekunden) eine stärkere Abnahme der Testleistung als die Kontrollprobanden, während die Ergebnisse in der sensomotorischen Kontrollaufgabe ohne Arbeitsgedächtniskomponente annähernd identisch waren. Signifikant wurde der Gruppenunterschied unter zusätzlicher Verwendung einer Distraktoraufgabe, die ein visuell-räumliches Rehearsal verhinderte.

Alle bisher zitierten Studien untersuchten jedoch lediglich eine der genannten Arbeitsgedächtnisdomänen, so dass zur vergleichenden Beurteilung der funktionellen Integrität der verschiedenen Komponenten des menschlichen Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Patienten Vergleiche mit anderen Studien mit entsprechend anderer Patientenpopulation herangezogen werden mussten, was jedoch aufgrund von Strukturunterschieden zwischen den Gruppen zum Teil nur schwer möglich ist. In einer neuen Studie führte daher CONKLIN (2005) an einer einzigen Patientengruppe eine ganze Testbatterie hinsichtlich der verschiedenen Informationsdomänen sowie auch unterschiedlicher Prozessanforderungen durch. Auch hier konnte eine Beeinträchtigung der schizophrenen Patienten in allen Arbeitsgedächtnistests gezeigt werden, so dass tatsächlich eine Störung des verbalen, visuell-räumlichen und auch des objektbezogenen visuellen Arbeitsgedächtnisses anzunehmen ist.

Unsere eigene Untersuchung konnte diese Ergebnisse für die getestete verbale und visuell-räumliche Komponente des Arbeitsgedächtnisses bestätigen. Hierbei muss erwähnt werden, dass sich die in den verschiedenen Studien verwendeten Tests voneinander unterscheiden, so dass eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit nicht gegeben ist. Dies gilt besonders im Hinblick auf die unterschiedliche Komplexität der Aufgaben (zum Beispiel reines Aufrechterhalten der Information vs. ihre gleichzeitige Manipulation oder auch die zusätzliche Einführung von Distraktoraufgaben), wobei den zum Teil komplexeren Aufgaben

eine mangelnde Spezifität bezüglich der Testung einzelner Arbeitsgedächtnisprozesse anzulasten ist. Eine hohe Prozess-Spezifität des jeweiligen Tests ist aber insbesondere dann von wesentlicher Bedeutung, wenn man wie in der hier vorgelegten Arbeit darauf abzielt, die reduzierte Testleistung in der jeweiligen Aufgabe der gestörten funktionellen Integrität spezifischer neuronaler Netzwerke zuzuschreiben.

Zwar wurde in vielen der oben zitierten Arbeiten ebenfalls ein Rückschluss gezogen auf eine gestörte Funktion des präfrontalen Kortex (z.B. FLEMING, 1997; PANTELIS, 2001; CONKLIN, 2005), dem allgemein eine Beteiligung an Arbeitsgedächtnisprozessen zugeschrieben wird, jedoch ist diese Aussage eher als vage und wenig spezifisch zu betrachten, solange die den getesteten kognitiven Funktionen zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke nicht näher definiert sind.

Vergleicht man außerdem verschiedene bildgebende Studien an schizophrenen Patienten, in denen die Aktivierung des präfrontalen Kortex bei der Lösung von Arbeitsgedächtnisaufgaben untersucht wurde, so finden sich widersprüchliche Ergebnisse. Keineswegs liegt eine generelle Minderaktivierung im Sinne der sog. Hypofrontalität vor, wie sie aufgrund der gestörten Funktion zu erwarten wäre. Diese fand sich zwar in einigen Studien, andere jedoch konnten sogar eine verstärkte Aktivierung der entsprechenden Hirnareale feststellen (vgl. 2.1.3 Funktionelle Aspekte), so dass heute eher von einer unspezifischen Dysfunktion des präfrontalen Kortex als von einer generellen Hypofrontalität ausgegangen werden muss. Zumindest ein direkter Zusammenhang zwischen Aktivierung und Funktionsleistung scheint jedenfalls nicht zu bestehen. CALLICOTT (2003) beschreibt in Abhängigkeit von den Testleistungen ein Nebeneinander von hyper- und hypoaktiven Arealen bei Patienten mit hoher Performanz sowie eine Hypoaktivität bei Patienten mit niedriger Performanz. Interpretiert wird dies im Sinne einer ineffektiven Aktivierung bei der ersten Gruppe und als vollkommene Unfähigkeit zur Aktivierung der unterliegenden neuronalen Strukturen in der zweiten Gruppe. Dies wiederum verweist auf die angenommene Heterogenität innerhalb der Schizophreniegruppe und wird von GRUBER (2005) als einer der Gründe für die widersprüchlichen Resultate in direkt bildgebenden Studien an Patienten genannt. Weiter dazu beitragen könnte auch die bereits angesprochene mangelnde Prozess-Spezifität der verwendeten neuropsychologischen Tests.

Generell muss die Möglichkeit einer direkten Darstellbarkeit der neuronalen Grundlagen kognitiver Defizite bezweifelt werden, da in der fMRT darstellbare Aktivitätsänderungen von der Leistungsfähigkeit bzw. –bereitschaft des Probanden abhängig sind. Auch bei Gesunden geht mit schlechterer Testleistung in der Regel eine entsprechend geringere Aktivierung auf

neuronaler Ebene einher. Somit kann eine bei Patienten gefundene geringere Aktivierung auch nicht zwingend als Ursache der reduzierten Testleistung interpretiert werden.

Die methodische Neuheit der eigenen Studie besteht in der Kombination von funktioneller Bildgebung an gesunden Probanden zur Identifikation der aufgabenspezifischen neuronalen Netzwerke mit sich anschließender experimentell-neuropsychologischer Testung der Patientengruppe mit demselben Aufgabenparadigma, wodurch Rückschlüsse auf die funktionelle Integrität der entsprechenden Netzwerke möglich werden. Nimmt man als Grundlage nur die Ergebnisse des Gesamtgruppenvergleichs, so müssten im Rückschluss alle von GRUBER (2003) identifizierten unterschiedlichen Netzwerke bei schizophrenen Patienten als gestört bezeichnet werden. Dies ist zunächst ein sehr unspezifischer Befund, für den auch eine viel allgemeinere Störung, z.B. der Aufmerksamkeit, verantwortlich sein könnte und der daher keine sichere Aussage über die Funktion der arbeitsgedächtnisspezifischen neuronalen Netzwerke zuließe. Bei differenzierterer Betrachtung der individuellen Testleistungen jedoch zeigte sich innerhalb der Patientengruppe eine hochgradige Variabilität, so dass ein allgemein vorliegendes Defizit nicht angenommen werden kann. Vielmehr konnten wir jedoch bei einzelnen Patienten spezifische Störungsmuster identifizieren, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

## **5.2 Diskussion der identifizierten Subgruppen**

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifizierung von Subgruppen schizophrener Patienten. Solche Subgruppen existieren bisher auf der Grundlage von klinischen Parametern, die mit Hilfe von psychopathologischen Skalen erfasst werden. Doch auch wenn diese Skalen valide und reliabel sein mögen, so ermöglichen die enthaltenen Items doch nur unspezifisch Rückschlüsse auf in die Pathophysiologie der schizophrenen Erkrankung möglicherweise einbezogene neuronale Systeme. Vor dem Hintergrund der noch ungeklärten und vermutlich heterogenen Ätiologie der Erkrankung ist es jedoch gerade anzustreben, spezifisch geschädigte und in ihrer Funktion beeinträchtigte neuronale Netzwerke zu identifizieren und dadurch die Etablierung von Diagnose- und Klassifikationssystemen zu ermöglichen, die näher an dem jeweiligen organischen Substrat orientiert sind. Einfache kognitive und neuropsychologische Tests, die die Funktion von definierten unterliegenden neuronalen Systemen prüfen, können auf diesem Weg nützlich sein. Genau das ist der Ansatzpunkt der

hier vorliegenden Arbeit, in der verschiedene, spezifische Arbeitsgedächtnisfunktionen unterliegende und mittels funktioneller Bildgebung an gesunden Probanden identifizierte Netzwerke bei schizophrenen Patienten auf ihre funktionelle Integrität untersucht wurden.

Bei der über die Gesamtgruppenanalyse hinausgehenden Untersuchung der individuellen Testleistungen innerhalb der Schizophrenie-Gruppe zeigte sich eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich der unterschiedlichen Tests. Neben acht Patienten mit annähernd normaler Performanz in allen Aufgaben, das heißt ohne spezifisches Defizit in einem der Arbeitsgedächtnisbereiche, fanden sich auch Gruppen, die spezifische Muster an isolierten oder auch kombinierten Defiziten aufwiesen. So existieren beispielsweise Subgruppen von Patienten, bei denen sich entweder ein isoliertes Defizit im Bereich des verbalen Rehearsal oder aber in den beiden visuell-räumlichen Aufgaben zeigte, während die Testleistungen in den jeweils anderen Bereichen sich nicht von denen gesunder Kontrollprobanden unterschieden. Allein diese Tatsache könnte bereits auf eine unterschiedliche Pathophysiologie dieser Patientengruppen hindeuten.

Noch untermauert wird diese Schlussfolgerung, wenn man die zuvor von GRUBER (2003) identifizierten und den jeweiligen Arbeitsgedächtnisaufgaben unterliegenden neuronalen Netzwerke mit in die Interpretation der Daten einbezieht. Makroskopisch fanden sich hier drei unterscheidbare Netzwerke. Ein linkshemisphärisch frontoparietales Netzwerk zeigte sich in der verbalen Rehearsalaufgabe aktiv, während unter artikulatorischer Suppression ein mehr bilateral frontoparietal gelegenes Netzwerk aktiviert wurde. Hinsichtlich der beiden visuell-räumlichen Aufgaben fand sich zumindest auf makroskopischer Ebene ein gemeinsames neuronales Netzwerk mit bilateralen Aktivierungen des Kortex hauptsächlich entlang posteriorer Anteile des Sulcus frontalis superior und des Sulcus intraparietalis (siehe Abb. 3 und 4 unter 2.2.3 Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses).

Beim Vergleich der in der neuropsychologischen Testung gefundenen Defizitmuster mit den in der bildgebenden Studie identifizierten Netzwerken ergaben sich auffällige Übereinstimmungen. Bei sechs Patienten zeigte sich ein isoliertes Defizit im verbalen Rehearsal bei normaler Testleistung in den anderen Aufgaben. Vor dem Hintergrund der identifizierten neuronalen Netzwerke könnte dies auf eine ebenso spezifische Störung des dem verbalen Rehearsal dienenden linkshemisphärisch frontoparietalen Netzwerkes hindeuten, während die anderen Netzwerke sich in ihrer Funktion intakt zeigen.

Auch die Tatsache, dass vier Patienten ein isoliertes Testdefizit in den beiden visuell-räumlichen Aufgaben aufweisen, stimmt gut mit dem Befund eines diesen Aufgaben gemeinsam unterliegenden Netzwerkes überein.

Bei vier weiteren Patienten fand sich eine Kombination aus Defiziten im verbalen Rehearsal sowie den visuell-räumlichen Aufgaben, was als eine kombinierte Schädigung beider zugrunde liegenden Netzwerke angesehen werden kann, zumal sich bei diesen Patienten keine Störung des dritten Netzwerkes in der nicht-artikulatorisch zu lösenden verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigte.

Die mittels neuropsychologischer Testung gefundenen Defizitmuster finden also ihre Entsprechung in den zuvor identifizierten neuronalen Netzwerken. Es muss jedoch die wenn auch geringe Anzahl von Fällen genannt werden, bei denen, abweichend von den oben Genannten, scheinbar atypische Defizitmuster bestehen. Vor dem Hintergrund der zum Teil stark defizitären Testleistungen, die sich in manchen Aufgaben schon im Zufallsbereich bewegen, ist hier zu diskutieren, ob nicht andere, allgemeinere Faktoren als eine tatsächlich vorliegende Störung auf der Netzwerk-Ebene für die Resultate verantwortlich sind. Zukünftige Studien mit höheren Fallzahlen könnten dazu beitragen, diese atypischen Muster entweder zu bestätigen oder aber auszuschließen.

Auffällig ist die geringe Zahl von Patienten mit Defiziten in der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe unter artikulatorischer Suppression. Zwei Erklärungen kommen hierfür bevorzugt infrage: Zum einen ist es möglich, dass das dieser Aufgabe unterliegende, bilaterale frontoparietale Netzwerk bei schizophrenen Patienten in seiner Funktion nicht beeinträchtigt ist. Dies wäre durchaus denkbar, da es sich anatomisch von den anderen Netzwerken, die dem verbalen Rehearsal respektive dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zugrunde liegen, unterscheidet und insofern unabhängig von einer Störung der anderen Netzwerke funktionieren und so das nichtartikulatorische Aufrechterhalten verbaler Information unterstützen könnte.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit zielt mehr auf methodische oder statistische Ursachen. Betrachtet man die Mittelwerte der Testergebnisse, so fällt auf, dass auch die Kontrollprobanden bei dieser Aufgabe die schlechtesten Testleistungen erbrachten bei zusätzlich hoher Streubreite der Ergebnisse. Diese Daten stimmen gut mit den Ergebnissen zahlreicher Vorstudien zur verbalen Arbeitsgedächtnisleistung unter artikulatorischer Suppression überein. Entsprechend niedrig liegt der Wert von -2 Standardabweichungen als

Grenze für die so definierte defizitäre Testleistung. Es ist somit möglich, dass es sich hierbei um einen Bodeneffekt handelt, das heißt dass eine mögliche defizitäre Testleistung der Patienten aufgrund der bereits relativ schlechten Resultate der gesunden Kontrollen nicht als solche erkannt werden kann.

### **5.3 Diskussion der fehlenden Korrelation der Arbeitsgedächtnisleistung mit der Psychopathologie**

In der Literatur finden sich inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich einer Beziehung zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung schizophrener Patienten und der mittels psychopathologischer Skalen erfassten klinischen Symptomatik. Während mehrere Studien einen inversen Zusammenhang besonders zwischen der Negativsymptomatik der Patienten und ihrer Arbeitsgedächtnisleistung feststellen konnten, konnten andere dies nicht bestätigen. GOODING (2004) berichtete über signifikante inverse Korrelationen zwischen der mittels SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) erfassten Negativsymptomatik der Patienten und der Leistung in Aufgaben des räumlichen sowie des objektbezogenen visuellen Arbeitsgedächtnisses. Einen inversen Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung beschrieben auch CARTER (1996) sowie PARK (1999) und PANTELIS (2001). Weiter fand sich auch bei Personen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer schizophrenen Psychose, die später tatsächlich erkrankten, eine signifikante Assoziation der Negativsymptomatik mit der Performanz in einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe (WOOD, 2003). PERLSTEIN (2001) berichtete über eine Beeinträchtigung der Arbeitsgedächtnisleistung bei schizophrenen Patienten, die mit einer Dysfunktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex einherging. Diese wiederum fand er assoziiert mit dem aus der PANSS abgeleiteten Disorganization Syndrom.

Andere Studien, so zum Beispiel von RUND (2004), konnten dagegen keinen Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und Arbeitsgedächtnisfunktion feststellen. CONKLIN (2005) untersuchte systematisch verbales, räumliches sowie objektbezogenes visuelles Arbeitsgedächtnis auf Korrelationen mit den mittels PANSS erhobenen Symptomen schizophrener Patienten. Auch hier fanden sich für keine der Arbeitsgedächtnisdomänen signifikante Assoziationen zur Psychopathologie.

In der hier vorliegenden Arbeit konnten wir ebenfalls keine entsprechenden Zusammenhänge ausfindig machen. In einer explorativen Korrelationsanalyse ergaben sich keine

Zusammenhänge zwischen positiven, negativen oder depressiven Symptomen einerseits und Arbeitsgedächtnisleistungen andererseits. Auch in Gruppenvergleichen zwischen Patienten mit hohen beziehungsweise niedrigen Punktwerten in verschiedenen psychopathologischen Skalen (PANSS-Negativ, Subsyndrome ‚poverty‘ und ‚disorganization‘) fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Testleistungen in den einzelnen Arbeitsgedächtnisaufgaben.

Für die inkonsistenten Ergebnisse im Vergleich der Studien gibt es verschiedene mögliche Gründe. Zunächst sind dies methodische: es existiert eine Vielzahl an Tests, die alle das Arbeitsgedächtnis untersuchen sollen. Jedoch unterscheiden sich die einzelnen Tests zum Teil erheblich in ihren Anforderungen oder den durchzuführenden Prozessen. So gibt es Aufgaben, die lediglich ein Aufrechterhalten der Information über einen kurzen Zeitraum erfordern, andere wiederum verlangen vom Probanden eine gleichzeitige Manipulation der Information, so dass sie sich insgesamt sehr in ihrer Komplexität unterscheiden. Betrachtet man das organische Substrat dieser mentalen Prozesse, nämlich die zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke, so ist davon auszugehen, dass unterschiedliche mentale Prozesse auch durch makroskopisch oder zumindest mikroskopisch unterscheidbare neuronale Netzwerke repräsentiert sind. Je komplexer die verwendete Aufgabe, desto mehr ausgebreitete und komplexere Netzwerke sind wohl auch in die vielfältigen zur Lösung der Aufgabe erforderlichen Verarbeitungsprozesse mit einbezogen. Insofern wird plausibel, dass Studien, die sich zur Untersuchung der Arbeitsgedächtnisfunktion unterschiedlicher Aufgaben bedienen, inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der Korrelation der Testleistung mit der Psychopathologie des Patienten produzieren können.

Ein weiterer methodischer Aspekt ist die Erfassung der klinischen Symptomatik des Patienten. Hier kommen zum Teil unterschiedliche Skalen zur Anwendung. In den oben zitierten Studien wird beispielsweise die Negativsymptomatik der schizophrenen Patienten entweder mittels PANSS oder aber SANS erfasst. Zudem repräsentieren sowohl die globalen Scores wie aber auch die verschiedenen, aus den entsprechenden Skalen abgeleiteten Subsyndrome keine spezifischen, umschriebenen Störungen auf neuronaler Ebene sondern sind vielmehr das Produkt komplexer Veränderungen zerebraler Aktivität (SCHRÖDER, 1998). Auch PARK (1999) betonte, dass die Unterscheidung von Positiv- und Negativsymptomatik zwar klinisch sinnvoll und nützlich sein mag, dass aber schon einem einzelnen Item der jeweiligen psychopathologischen Skalen möglicherweise multiple und diffuse neuronale Netzwerke zugrunde liegen. Nimmt dann auch noch die Komplexität der verwendeten neuropsychologischen Tests zu, gleichbedeutend mit einer ebenfalls weiteren

Ausbreitung der Aktivierungen auf neuronaler Ebene, so wird eine Überlappung der zugrunde liegenden Netzwerke wahrscheinlich, kann aber dennoch nicht im Sinne einer spezifischen Korrelation von Testleistung und Psychopathologie interpretiert werden.

Es ist daher sinnvoll und für zukünftige Studien zu fordern, möglichst einfache, prozess- und somit netzwerkspezifische Paradigmen zur Testung der Arbeitsgedächtnisfunktion zu verwenden und diese somit umschriebenen und differenzierbaren neuronalen Systemen zuschreiben zu können. Wenn das organische Substrat der jeweiligen Aufgabe klar definiert ist, wird auch eine vergleichende Beurteilung von Studien möglich. Solange dagegen nicht bekannt ist, ob den verwendeten Aufgaben überhaupt dieselben neuronalen Prozesse unterliegen, ist ein Vergleich von Studien, die sich unterschiedlicher Aufgaben zur Testung des Arbeitsgedächtnisses bedienen, nicht sinnvoll.

Die hier vorliegende Arbeit verwendete solche spezifischen Paradigmen zur Erfassung der Arbeitsgedächtnisfunktion schizophrener Patienten. Zudem wurden die neuronalen Substrate der mittels dieser Paradigmen getesteten einzelnen Arbeitsgedächtnisprozesse in einer vorausgehenden funktionell-bildgebenden Studie (GRUBER, 2003) identifiziert.

Durch die fehlende Assoziation mit den erhobenen psychopathologischen Parametern kann zumindest für die eigene Studie der Schluss erfolgen, dass die Funktion beziehungsweise die Störung der identifizierten, spezifischen Netzwerke nicht mit dem Vorhandensein oder der Ausprägung der klinischen Symptome in Zusammenhang steht.

#### **5.4 Konklusion**

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen das Vorliegen von Arbeitsgedächtnisstörungen bei schizophrenen Patienten. Diese können, unter Berücksichtigung der vorausgegangenen fMRI-Studien, spezifischen, der jeweiligen Arbeitsgedächtnisfunktion zugrunde liegenden, dysfunktionalen neuronalen Netzwerken zugeschrieben werden. Die innerhalb der Patientengruppe bestehende Heterogenität spricht zum einen für die nicht einheitliche Pathophysiologie der Erkrankung, ermöglicht aber zum anderen die Bildung von Subgruppen auf der Basis unterschiedlicher Defizitmuster in den verschiedenen Testaufgaben. Dies und die fehlende Korrelation mit der Psychopathologie der Patienten, auf der heutige Diagnose- und Klassifikationssysteme basieren, zeigt die Notwendigkeit einer weiteren Untersuchung und Differenzierung von Arbeitsgedächtnisstörungen bei schizophrenen Patienten.

Dies könnte nicht nur einen Beitrag leisten zur Klärung der Ätiologie der Erkrankung und zur Etablierung neurowissenschaftlich basierter Klassifikationssysteme, vielmehr ist denkbar, dass die Differenzierung von Patienten-Subgruppen mit unterschiedlicher zugrunde liegender Pathophysiologie auf neuronaler Ebene auch eine Möglichkeit bietet, Medikamenteneffekte (erwünschte wie auch unerwünschte Wirkungen) besser als bisher vorausszusehen und dies im Sinne einer Differentialtherapie therapeutisch nutzen zu können.

Wünschenswert für nachfolgende Studien wäre daher zunächst eine Bestätigung der hier gefundenen Subgruppen mit größeren Fallzahlen. Sind diese ausreichend hoch, würde zugleich auch eine Untersuchung von Medikamenteneffekten sowohl hinsichtlich der Klinik der Patienten als auch hinsichtlich der Auswirkungen auf die Arbeitsgedächtnisfunktion möglich.

Generell ist zu fordern, dass möglichst einfache, prozess- und netzwerkspezifische neuropsychologische Tests zur Untersuchung der Arbeitsgedächtnisfunktion Verwendung finden sollten, da nur so eine exakte Identifikation der neuronalen Grundlagen gestörter kognitiver und affektiver Prozesse möglich ist. Gleichzeitig wäre dadurch eine bessere Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studien gewährleistet, was angesichts der zum Teil immer noch sehr heterogenen Befunde einen erheblichen Fortschritt bedeuten würde.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Awh E, Jonides J, Smith EE, Buxton RB, Frank LR, Love T, Wong EC, Gmeindl L (1999) Rehearsal in spatial working memory: evidence from neuroimaging. *Psychol Sci* 10:433-437
2. Baddeley AD, Hitch GJ (1974) Working Memory. In Bower GA (ed) *Recent advances in learning and motivation* 8:47-90, New York: Academic Press
3. Baddeley A (2000) The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4:417–423
4. Baddeley A (2002) Is Working Memory Still Working? *European Psychologist* 7:85–97
5. Baddeley A (2003) Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 10:829-839
6. Barta PE, Pearlson GD, Brill LB 2nd, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, Powers RE, Casanova MF, Tien AY, Frangou S, Petty RG (1997) Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry* 154:661–667
7. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR (2003) Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160:2209-2215
8. Carter C, Robertson L, Nordahl T, Chaderjian M, Kraft L, O'Shoro-Celaya L (1996) Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 40:930-932
9. Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD (1998) Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:1285-1287
10. Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG (2005) Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia* 43:930-942
11. Davis K, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991) Dopamine in Schizophrenia: A Review and Reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148:1474-1486
12. Della Sala S, Gray C, Baddeley A, Allamano N, Wilson L (1999) Pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia* 37:1189–1199
13. Falkai P, Bogerts B, Schneider T, Greve B, Pfeiffer U, Pilz K, Gonsiorczyk C,

- Majtenyi C, Ovary I (1995) Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophr Res* 14:161–176
14. Falkai P, Vogele K, Maier W (2001) Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder. *Nervenarzt* 72:331-341
  15. Fleming K, Goldberg TE, Gold JM, Weinberger DR (1995) Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Res* 56: 155-161
  16. Fleming K, Goldberg TE, Binks S, Randolph C, Gold JM, Weinberger DR (1997) Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 41:43-49
  17. Goff DC, Coyle JT (2001) The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1367–1377
  18. Gooding DC, Tallent KA (2004) Nonverbal working memory deficits in schizophrenia patients: Evidence of a supramodal executive processing deficit. *Schizophr Res* 68:189– 201
  19. Gottesman II, Gould TD (2003) The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* 160:636–645
  20. Gruber O (2001) Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cereb Cortex* 11:1047-1055
  21. Gruber O, von Cramon DY (2003) The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *Neuroimage* 19:797-809
  22. Gruber O, Gruber E, Falkai P (2005) Neural correlates of working memory deficits in schizophrenic patients. Ways to establish neurocognitive endophenotypes of psychiatric disorders. *Radiologe* 45:153-160
  23. Honer WG, Young C, Falkai P (2000) Synaptic pathology. In: Harrison PJ, Roberts GW (eds) *The neuropathology of schizophrenia – Progress and interpretation*. Oxford University Press, pp105-136
  24. Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, Frith CD, Alexandropoulos K, Bydder G, Colter N (1989) Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:736-741
  25. Laruelle M, Abi-Dargham A (1999) Dopamine as the wind of the psychotic fire: new

- evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 13:358–371
26. Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Warach S (1999) Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* 45:1128-1137
  27. Markowitsch HJ (1999) *Gedächtnisstörungen*. Kohlhammer, Stuttgart
  28. Mueser KT, McGurk SR (2004) Schizophrenia. *Lancet* 363:2063–2072
  29. Pantelis C, Stuart GW, Nelson HE, Robbins TW, Barnes TR (2001) Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 158:1276-1285
  30. Park S, Holzman PS (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 49:975-982
  31. Park S, Puschel J, Sauter BH, Rentsch M, Hell D (1999) Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biol Psychiatry* 46:392-400
  32. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2001) Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1105-1113
  33. Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK, Midboe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T (2004) Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry* 161:466-472
  34. Saunders RC, Kolachana BS, Bachevalier J, Weinberger DR (1998) Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature* 393:169-171
  35. Scherk H, Vogeley K, Falkai P (2003) The importance of interneurons in schizophrenic and affective disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71 Suppl 1:27-32
  36. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD (1994) Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151:842-848
  37. Schröder J (1998) Subsyndromes in chronic schizophrenia. The heterogeneity of schizophrenic psychoses. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66:15-31
  38. Selemon LD, Mrzljak J, Kleinman JE, Herman MM, Goldman-Rakic PS (2003) Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia: a morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9. *Arch Gen Psychiatry* 60:69-77

39. Shelton RC, Karson CN, Doran AR, Pickar D, Bigelow LB, Weinberger DR (1988) Cerebral structural pathology in schizophrenia: evidence for a selective prefrontal cortical defect. *Am J Psychiatry* 145:154-163
40. Smith EE, Jonides J (1998) Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:12061-12068
41. Snitz BE, Curtis CE, Zald DH, Katsanis J, Iacono WG (1999) Neuropsychological and oculomotor correlates of spatial working memory performance in schizophrenia patients and controls. *Schizophr Res* 38:37-50
42. Stevens AA, Goldman-Rakic PS, Gore JC, Fulbright RK, Wexler BE (1998) Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 55:1097-1103
43. Wexler BE, Stevens AA, Bowers AA, Sernyak MJ, Goldman-Rakic PS (1998) Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 55:1093-1096
44. Wood SJ, Pantelis C, Proffitt T, Phillips LJ, Stuart GW, Buchanan JA, Mahony K, Brewer W, Smith DJ, McGorry PD (2003) Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol Med* 33:1239-1247
45. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:16-25
46. Zurowski B, Gostomzyk J, Gron G, Weller R, Schirrmeyer H, Neumeier B, Spitzer M, Reske SN, Walter H (2002) Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage* 15:45-57

## 7. Publikationen

Aus der hier vorliegenden Arbeit gingen bislang die folgenden Publikationen hervor:

1. Zilles D, Gruber E, Falkai P, Gruber O (2006) Functional integrity of neural networks underlying specific working memory components in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, in press (full paper)
2. Zilles D, Gruber E, Falkai P, Gruber O (2005) Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnisfunktion bei schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 76(S1):33-34
3. Gruber O, Zilles D, Gruber E, Falkai P (2005) Functional integrity of brain systems underlying specific working memory components in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31:357-358

Die Ergebnisse der Arbeit wurden im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2005 in Berlin in einer Poster-Präsentation vorgestellt.

## 8. Dank

Ich danke Herrn Prof. Dr. Oliver Gruber für die Ermöglichung der Durchführung der hier vorliegenden Arbeit sowie die gute Betreuung, für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten und die Hilfe und Förderung bei der Publikation der Ergebnisse.

Mein Dank gilt außerdem allen Mitarbeitern der Forschungsabteilung für Kognitive Neurowissenschaften in der Psychiatrie sowie den weiteren Doktoranden Jennifer Kennel, Michaela Glaesner und Leith Khalil für die gute Zusammenarbeit und die vielen kleinen Hilfen im Laufe der Zeit.

Danken möchte ich auch allen Patienten und Kontrollprobanden, die durch ihre Teilnahme diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Weiter danken möchte ich meiner Familie, besonders meinen Eltern Manfred und Elisabeth Zilles sowie meinem Bruder Benjamin für die vielfältige Unterstützung in den verschiedensten Bereichen sowie den Dres. med. Hermann Steffens und Marion Rudzki für die private EDV-Ausstattung.

## 9. Lebenslauf

Ich wurde am 27. Juni 1979 in Simmern/Hunsrück als erstes Kind von Manfred Zilles und Elisabeth Zilles (geb. Steffens) geboren. Aufgewachsen bin ich in Mörsdorf im Hunsrück, wo ich auch von 1985 bis 1989 die Grundschule besuchte. Meine weitere Schullaufbahn verbrachte ich am Herzog-Johann-Gymnasium in Simmern, wo ich am 27. Juni 1998 das Zeugnis über die allgemeine Hochschulreife erhielt. Anschließend leistete ich vom 01. August 1998 bis zum 31. August 1999 meinen Zivildienst in der Hunsrückklinik in Simmern ab. Dort war ich auf einer internistischen Station im Pflegedienst tätig. Zum Wintersemester 1999/2000 begann ich mein Studium der Humanmedizin an den Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg. Folgende Examina habe ich bis heute abgelegt:

- Ärztliche Vorprüfung am 03.09.2001 mit der Gesamtnote ‚gut‘ (1,66)
- 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 29.08.2002 mit der Note ‚befriedigend‘
- 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 21.03.2005 mit der Gesamtnote ‚gut‘ (2,0)

Im Januar 2004 begann ich mit der praktischen Durchführung der hier vorliegenden Doktorarbeit in der Forschungsabteilung für Kognitive Neurowissenschaften in der Psychiatrie des Universitätsklinikums des Saarlandes unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Gruber.

Vom 25. April 2005 bis zum 26. März 2006 leistete ich mein Praktisches Jahr am Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes in Sulzbach/Saar sowie an der Psychiatrischen Universitätsklinik in Zürich (Schweiz) ab.

Abschließen werde ich mein Studium voraussichtlich im Mai 2006 mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.