

Bergische Universität Wuppertal



Fachbereich G: Bildungswissenschaften

**Evaluation von Gedächtnisfunktionen
bei Patienten mit Schizophrenie
unter Verwendung
funktioneller Magnetresonanztomografie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der Philosophie (Dr. phil.)

vorgelegt von
Sibylle Heinze
aus Düsseldorf

Wuppertal, im Juli 2004

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20050162

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20050162>]

Danksagung

Die Entstehung dieser Dissertation wäre ohne die Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen. Ich danke all denen, die mir dabei zur Seite standen. Folgenden Personen gilt mein besonderer Dank:

Ich danke Frau Prof. Dr. Gudrun Sartory, Herrn PD Dr. Markus Jüptner und Herrn Dr. Bernhard Müller für die Überlassung des Forschungsthemas und ihren wissenschaftlichen Rat. Darüber hinaus danke ich Leonie Beckmann, Stephanie Loos, Renate Thienel, Dirk Held, Arndt Hesse, Patrick Komor und Armin de Greiff für die Unterstützung bei der Datenerhebung und –auswertung. Weiterhin möchte ich allen Einrichtungen danken, die mich bei der Rekrutierung der Untersuchungsteilnehmer unterstützt haben, insbesondere der Station P7 der Rheinischen Kliniken Essen, der Psychiatrischen Institutsambulanz des Philipusstifts Essen-Borbek sowie dem Arbeitsamt Essen. Außerdem danke ich allen Personen, die sich bereitwillig zur Untersuchung zur Verfügung gestellt haben. Großer Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden – insbesondere Stefan Patten, Nici Weber und Nicole Hölscher – , die mir in den letzten Monaten viel Geduld und Verständnis entgegengebracht haben. Besonderer Dank gebührt auch Eva Leim, welche diese Arbeit Korrektur gelesen hat.

Die vorliegende Arbeit wurde über ein Promotionsstipendium der Graduiertenförderung an der Bergischen Universität Wuppertal gefördert. Sie entstand in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Kliniken Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Gastpar, für dessen Unterstützung ich mich an dieser Stelle ebenfalls bedanken möchte. Weiterhin danke ich dem Leiter des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Universitätsklinikum Essen), Herrn Prof. Dr. Michael Forsting, für die Überlassung des 1.5 T Siemens Sonata Scanners zur Datenerhebung.

Düsseldorf, im Juli 2004

Sibylle Heinze

Inhalt

Einleitung	1
Teil I – Pilotstudie: Erfassung neuronaler Korrelate des erfolgreichen und erfolglosen verbalen Encodierens bei gesunden Personen mit hoher und niedriger Gedächtnisleistung	4
I.1 Theoretischer Hintergrund	5
I.1.1 Allgemeine Gedächtnismodelle	6
I.1.1.1 Das Mehrspeicher-Modell (Atkinson & Shiffrin, 1968).....	6
I.1.1.2 Das Arbeitsgedächtnismodell (Baddeley, 1986, 1990)	7
I.1.1.3 Das Modell der Verarbeitungstiefe (Craik & Lockhart, 1972; Craik & Tulving, 1975)	8
I.1.1.4 Das Modell Multipler Gedächtnissysteme (Tulving, 1972)	8
I.1.1.5 Konnektionistische Gedächtnismodelle.....	9
I.1.2 Neurobiologische Gedächtnismodelle	10
I.1.2.1 Modell räumlichen Gedächtnisses (O’Keefe & Nadel, 1978; Nadel, 1994).....	12
I.1.2.2 Arbeitsgedächtnis und Gedächtnis für Beziehungen (Olton, 1983)	12
I.1.2.3 Deklaratives und Non-Deklaratives Gedächtnis (Squire, 1983).....	12
I.1.2.4 Deklaratives und Prozedurales Gedächtnis (Cohen & Eichenbaum, 1993).....	13
I.1.2.5 Duales Gedächtnismodell (Kesner & DiMattia, 1987; Kesner, 1998)	14
I.1.2.6 Neuronales Konnektionistisches Modell (McClelland et al., 1995)	15
I.1.2.7 HIPER-Modell (Lepage et al., 1998).....	15
I.1.2.8 Theorie Multipler Spuren (Nadel et al., 2000)	16
I.1.2.9 HERA-Modell (Tulving et al., 1994a; Nyberg et al., 1996)	16
I.1.2.10 Domänenspezifisches Modell des Arbeitsgedächtnisses (Levy & Goldman-Rakic, 2000)	17
I.1.3 Grundlagen der Magnetresonanztomografie	18
I.1.3.1 Allgemeines	18
I.1.3.2 Longitudinale Relaxation (T1).....	18
I.1.3.3 Transversale Relaxation (T2)	19
I.1.3.4 Repetitionszeit (TR).....	19
I.1.3.5 Echozeit (TE).....	19
I.1.3.6 Funktionelle Magnetresonanztomografie	20
I.1.4 Empirische Befunde: Funktionelle Bildgebung und Gedächtnis bei Gesunden	21
I.1.4.1 Erfolgreiches verbales Encodieren.....	22
I.1.4.2 Erfolgloses verbales Encodieren (Lernintention).....	34
I.1.4.3 Erfolgreiches verbales Encodieren bei Personen mit hoher Gedächtnisleistung	35
I.1.4.4 Ziel der eigenen Untersuchung	39
I.1.5 Hypothesen	39
I.1.5.1 Erfolgreiches verbales Encodieren.....	39
I.1.5.2 Erfolgloses verbales Encodieren (Lernintention).....	41
I.1.5.3 Erfolgreiches verbales Encodieren bei Personen mit hoher Gedächtnisleistung	41
I.2 Methode	43
I.2.1 Stichprobe	43
I.2.2 Datenerhebung	44
I.2.2.1 Stimulusmaterial	44
I.2.2.2 Aufgabe	44
I.2.2.3 Darbietung der Wortlisten	45
I.2.2.4 Ablauf der Datenerhebung	46
I.2.3 Datenauswertung	47
I.2.3.1 Verhaltensdaten.....	47
I.2.3.2 Konvertierung der Bilddaten	48
I.2.3.3 Bestimmung des Ausgangspunkts (Origin)	48
I.2.3.4 Vorverarbeitung der Bilddaten.....	49
I.2.3.5 Modellbildung.....	50
I.2.3.6 Statistische Analyse der Bilddaten	51

I.3 Ergebnisse	53
I.3.1 Verhaltensdaten	53
I.3.1.1 Sofortige Abfrage	53
I.3.1.2 Verzögerte Abfrage	54
I.3.1.3 Hohe gegenüber niedriger Behaltensleistung	57
I.3.2 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	61
I.3.2.1 Sofortige Abfrage	62
I.3.2.1.1 Erfolgreiches Encodieren	62
I.3.3.1.2 Erfolgloses Encodieren (Lernintention)	63
I.3.2.2 Verzögerte Abfrage	64
I.3.2.2.1 Erfolgreiches Encodieren	64
I.3.2.2.2 Erfolgreiches langzeitiges gegenüber kurzzeitigem Encodieren:	65
I.3.2.3 Hohe gegenüber niedriger Behaltensleistung	66
I.3.2.3.1 Erfolgreiches Encodieren	66
I.3.2.3.2 Erfolgloses Encodieren (Lernintention)	68
I.4 Diskussion	71
I.4.1 Verhaltensdaten	71
I.4.2 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	73
I.4.2.1 Sofortige Abfrage	73
I.4.2.1.1 Erfolgreiches Encodieren	73
I.4.2.1.2 Erfolgloses Encodieren (Lernintention)	74
I.4.2.2 Verzögerte Abfrage	76
I.4.2.2.1 Erfolgreiches Encodieren	76
I.4.2.3 Hohe gegenüber niedriger Behaltensleistung	77
I.4.2.3.1 Erfolgreiches Encodieren	77
I.4.2.3.2 Erfolgloses Encodieren (Lernintention)	79
I.4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick	80
Teil II – Hauptstudie: Erfassung neuronaler Korrelate der Gedächtnisfunktionen von Patienten mit Schizophrenie	81
II.1 Theoretischer Hintergrund	82
II.1.1 Beschreibung des Störungsbildes	82
II.1.1.1 Symptomatik der Schizophrenie	82
II.1.1.2 Diagnostik der Schizophrenie	83
II.1.1.3 Subtypen der Schizophrenie	84
II.1.2 Epidemiologie der Schizophrenie	84
II.1.2.1 Häufigkeit	84
II.1.2.2 Erkrankungsalter	86
II.1.2.3 Verlauf	86
II.1.2.4 Unterschiede zwischen den Geschlechtern	88
II.1.2.5 Komorbiditäten	89
II.1.3 Ätiologie der Schizophrenie	89
II.1.3.1 Vulnerabilitäts-Stress-Modell	89
II.1.3.2 Biologische Faktoren	90
II.1.3.2.1 Genetik	90
II.1.3.2.2 Schwangerschaft und Geburt	91
II.1.3.2.2.1 Mütterliche Influenza und andere prä- und postnatale Infektionen	91
II.1.3.2.2.2 Geburtliche Komplikationen	92
II.1.3.2.2.3 Jahreszeit der Geburt	93
II.1.3.2.2.4 Städtische Geburt	93
II.1.3.2.2.5 Schlussfolgerungen	94
II.1.3.2.3 Störungen in der frühen Entwicklung	94
II.1.3.3 Psychologische, psychosoziale und kognitive Faktoren	95
II.1.3.3.1 Soziale Klasse	95
II.1.3.3.2 Migrantensstatus und ethnische Minderheiten	96
II.1.3.3.3 Prämorbid soziale Anpassung:	96
II.1.3.3.4 Familienstand	97
II.1.3.3.5 Expressed Emotion	97
II.1.3.3.6 Neurokognitive und neurophysiologische Marker	97

II.1.4 Empirische Befunde.....	98
II.1.4.1 Kognitive Defizite bei Schizophrenie.....	98
II.1.4.1.1 Verlauf der kognitiven Defizite.....	100
II.1.4.1.2 Medikamentöse Effekte auf kognitive Defizite.....	102
II.1.4.1.3 Korrelationen kognitiver Defizite mit Symptomen der Schizophrenie.....	102
II.1.4.2 Abweichungen der Hirnstruktur.....	103
II.1.4.2.1 Gesamthirn.....	103
II.1.4.2.2 Cerebrospinale Flüssigkeitsräume.....	104
II.1.4.2.3 Präfrontalcortex und subcorticale Strukturen (Thalamus, Basalganglien).....	104
II.1.4.2.4 Temporalcortex und subcorticale Strukturen (hippocampale Formation).....	106
II.1.4.2.5 Parietalcortex.....	108
II.1.4.2.6 Cerebellum.....	108
II.1.4.2.7 Schlussfolgerungen.....	108
II.1.4.3 Abweichungen des Neurotransmitter-Haushalts.....	110
II.1.4.3.1 Dopamin.....	110
II.1.4.3.2 Glutamat.....	111
II.1.4.3.3 Serotonin (5-HT).....	111
II.1.4.3.4 GABA.....	112
II.1.4.3.5 Acetylcholin.....	112
II.1.4.4 Bildgebende Untersuchungen zu neuronalen Korrelaten der kognitiven Defizite bei Patienten mit Schizophrenie.....	112
II.1.4.5 Ziel der eigenen Untersuchung.....	126
II.1.5 Hypothesen.....	126
II.1.5.1 Kognitive Leistungen von Patienten mit Schizophrenie.....	126
II.1.5.2 Neuronale Korrelate des erfolgreichen verbalen Encodierens bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.....	127
II.1.5.3 Neuronale Korrelate des erfolglosen verbalen Encodierens (Lernintention) bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.....	128
II.1.5.4 Korrelationen der Aktivierungsmuster mit neuropsychologischen Testvariablen.....	129
II.2 Methode.....	131
II.2.1 Stichprobe.....	131
II.2.2 Datenerhebung.....	134
II.2.2.1 Allgemeine Probandendaten, Symptomatik und medikamentöse Nebenwirkungen.....	135
II.2.2.1.1 Erhebungsbogen für allgemeine Patienten-/Probandendaten.....	135
II.2.2.1.2 Edinburgh Händigkeit-Inventar (EHI).....	135
II.2.2.1.3 Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS).....	136
II.2.2.1.4 Allgemeine Krankheitseinschätzung.....	138
II.2.2.1.4.1 Clinical Global Impression (CGI).....	138
II.2.2.1.4.2 Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus (Global Assessment of Functioning Scale; GAF-S).....	138
II.2.2.1.5 Nebenwirkungsskalen.....	138
II.2.2.1.5.1 Extrapyramidale Symptom-Skala (EPS).....	139
II.2.2.1.5.2 Barnes Akathisie-Skala (BAS).....	139
II.2.2.1.5.3 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).....	139
II.2.2.2 Neuropsychologische Diagnostik.....	140
II.2.2.2.1 Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R).....	140
II.2.2.2.1.1 Visuelle Wiedergabe I und II.....	140
II.2.2.2.1.2 Logisches Gedächtnis I und II.....	141
II.2.2.2.2 Trail Making Test A und B (TMT).....	142
II.2.2.2.3 Leistungsprüfsystem (LPS) – mentale Rotation.....	142
II.2.2.2.4 Controlled Oral Word Association (COWA).....	143
II.2.2.2.5 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B).....	143
II.2.2.2.6 Computerisierter Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstest (CGT-M).....	144
II.2.2.2.6.1 Visuelle Aufmerksamkeit (Parallelförm I).....	144
II.2.2.2.6.2 Visuelles Gedächtnis (Parallelförm I).....	145
II.2.2.3 Erhebung der Bildgebungs-Daten.....	145
II.2.2.3.1 Stimulusmaterial.....	145
II.2.2.3.2 Aufgabe.....	146
II.2.2.3.3 Ablauf der Datenerhebung.....	146

II.2.2.4 Datenauswertung	146
II.2.2.4.1 Neuropsychologische Daten	147
II.2.2.4.2 Verhaltensdaten	147
II.2.2.4.3 Vorverarbeitung der Bilddaten	148
II.2.2.4.4 Modellbildung	149
II.2.2.4.5 Statistische Analyse der Bilddaten	150
II.3 Ergebnisse	152
II.3.1 Klinische Variablen	152
II.3.2 Neuropsychologie	154
II.3.2.1 Korrelationen der Symptomatik mit neuropsychologischen Testwerten	158
II.3.3 Verhaltensdaten	163
II.3.3.1 Sofortige Abfrage	164
II.3.3.2 Verzögerte Abfrage nach 30 Minuten	165
II.3.3.3 Verzögerte Abfrage nach 24 Stunden	167
II.3.3.4 Gruppenvergleiche der sofortigen und verzögerten Abfrage nach 30 Minuten	167
II.3.3.5 Korrelationen der Symptomatik mit der Behaltensleistung	168
II.3.3.6 Korrelationen der neuropsychologischen Testwerte mit der Behaltensleistung	168
II.3.4 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	172
II.3.4.1 Erfolgreiches Encodieren	173
II.3.4.1.1 Kontrollgruppe	173
II.3.4.1.2 Patientengruppe	174
II.3.4.1.3 Kontrollpersonen versus Patienten	176
II.3.4.1.4 Patienten versus Kontrollpersonen	177
II.3.4.2 Erfolgloses Encodieren	178
II.3.4.2.1 Kontrollgruppe	178
II.3.4.2.2 Patientengruppe	179
II.3.4.2.3 Kontrollpersonen versus Patienten	180
II.3.4.2.4 Patienten versus Kontrollpersonen	181
II.3.4.3 Korrelationen der neuropsychologischen Testergebnisse mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens	182
II.3.4.3.1 Korrelation der Ergebnisse des Untertests „Mentale Rotation“ aus dem Leistungsprüfsystem (LPS) mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens	182
II.3.4.3.2 Korrelation der Ergebnisse der Wortflüssigkeit (FAS) mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens	185
II.3.4.4 Korrelation der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens	187
II.4 Diskussion	191
II.4.1 Neuropsychologie	191
II.4.2 Verhaltensdaten	193
II.4.3 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	195
II.4.3.1 Erfolgreiches Encodieren	196
II.4.3.1.1 Kontrollgruppe	197
II.4.3.1.2 Patientengruppe	198
II.4.3.1.3 Kontrollpersonen versus Patienten	200
II.4.3.1.4 Patienten versus Kontrollpersonen	201
II.4.3.2 Erfolgloses Encodieren	203
II.4.3.2.1 Kontrollgruppe	203
II.4.3.2.2 Patientengruppe	203
II.4.3.2.3 Kontrollpersonen versus Patienten	204
II.4.3.2.4 Patienten versus Kontrollpersonen	205
II.4.3.3 Korrelationen der neuropsychologischen Testergebnisse mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens	205
II.4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick	207

Teil III – Zusammenfassung	209
III.1 Hintergrund	Fehler! Textmarke nicht definiert.
III.2 Methode	Fehler! Textmarke nicht definiert.
III.3 Ergebnisse	Fehler! Textmarke nicht definiert.
III.4 Diskussion	Fehler! Textmarke nicht definiert.
III.5 Schlussfolgerungen und Ausblick	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Teil IV – Literatur	212
Teil V – Anhang	232
Anhang A: Wortlisten	233
Anhang B: Parameter der Vorverarbeitung und Modellspezifikation	234
Vorverarbeitung unter SPM99:	234
1. Slice timing	234
2. Realignment	234
3. Normalisation	234
4. Smoothing	234
Modellbildung für die einzelnen Probanden unter SPM99:	235
fMRI models	235
Modellbildung für die Gruppenanalysen unter SPM99:	236
Basic models	236
Vorverarbeitung unter SPM2:	237
1. Slice timing	237
2. Realignment & Unwarping	237
3. Normalisation	237
4. Smoothing	237
Modellbildung für die einzelnen Probanden unter SPM2:	238
1. fMRI	238
2. fMRI	238
3. Estimate	238
4. Results	238
Modellbildung für die Gruppenanalysen unter SPM2:	239
Basic models	239
Anhang C: Informationsmaterial	240
Anhang D: Statistische Analyse der demografischen, klinischen und neuropsychologischen Daten sowie der Behaltensleistung	248
Anhang E: Abbildungsverzeichnis	259
Anhang F: Tabellenverzeichnis	263
Erklärung	265

Einleitung

Das Erkrankungsbild der Schizophrenie umfasst neben psychotischen Symptomen wie Wahn, Halluzinationen, Desorganisation, Affektstörungen, Sprach- und Denkmutter sowie psychomotorischen Symptomen (DSM-IV; Saß et al., 1998) auch Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen (Bilder et al., 2000). Damit zählt die Schizophrenie zu den schwerwiegenden psychotischen Störungen, welche häufig mit ausgeprägten sozialen und beruflichen Leistungseinbußen einhergeht (Ganev, 2000). Etwa 1% der Bevölkerung erkrankt im Laufe des Lebens an Schizophrenie (National Institute of Mental Health, USA). Abgesehen von dem Leidensdruck für die Betroffenen und ihre Angehörigen sind damit enorme Kosten für das Gesundheits- und Sozialwesen verbunden (Guest & Cookson, 1999).

Zu den kognitiven Dysfunktionen der Schizophrenie gehören vor allem Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, der executiven Funktionen und des Gedächtnisses (Saykin et al., 1991, 1994; Censits et al., 1997; Binder et al., 1998; Riley et al., 2000). Diese treten bereits bei ersterkrankten und niemals neuroleptisch behandelten Patienten auf und sind über den Krankheitsverlauf stabil (Cannon et al., 1994b; Riley et al., 2000). Vor allem Defizite des verbalen Gedächtnisses haben sich als Hauptprädiktor eines ungünstigen Krankheitsverlaufs herausgestellt (Green, 1996).

Prozesse der Aufmerksamkeit, der executiven Funktionen sowie des Arbeitsgedächtnisses basieren auf Funktionen des Frontallappens (Levy & Goldman-Rakic, 2000). Gedächtnisprozesse werden eher in Regionen des Temporallappens angesiedelt, hier spielt vor allem der Hippocampus eine bedeutende Rolle (McClelland et al., 1995; Lepage et al., 1998). Das Encodieren verbalen Materials erfolgt dabei eher linkslateralisiert (Tulving et al., 1994a; Nyberg et al., 1996). Das Muster der kognitiven Defizite bei Patienten mit Schizophrenie lässt auf Dysfunktionen des Frontal- und Temporalcortex im Zusammenhang mit dieser Erkrankung schließen. Konsistent zu dieser Annahme sind Befunde aus strukturellen bildgebenden Untersuchungen, welche Abweichungen in der Struktur vorwiegend frontaler und temporaler Hirnregionen aufzeigen. Frontal zeigte sich bei Patienten mit Schizophrenie eine Reduktion der grauen Substanz des dorsolateralen Präfrontalcortex und inferiorer Frontalhirnregionen einschließlich des orbitofrontalen Cortex (Gur et al., 2000a). Hinsichtlich des Temporalcortex war bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen das Gesamtvolumen verringert (Shenton et al., 2001). Besonders betroffen war hierbei der posteriore Bereich des Gyrus temporalis superior (Shapleske et al., 1999). Für den Hippocampus und angrenzende Bereiche wurden ebenfalls Volumenreduktionen bei Patienten mit Schizophrenie evident

(Weinberger, 1999). Weiterhin berichteten einige Autoren eine neuronalen Desorganisation der Pyramidenzellen im Hippocampus der Patienten (Conrad et al., 1991).

Aus Ergebnissen bildgebender Untersuchungen zu neuronalen Korrelaten der kognitiven Defizite von Patienten mit Schizophrenie lässt sich schlussfolgern, dass die Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen während des verbalen Lernens verringerte Aktivierung in bilateral frontalen, links temporalen und bilateral parietalen Regionen aufweisen (Fletcher et al., 1998a; Nohara et al., 2000; Ragland et al., 2001; Barch et al., 2002; Hofer et al., 2003a, 2003b; Jessen et al., 2003; Kubicki et al., 2003). Zum Teil wurde auch eine stärkere Aktivierung seitens der Patienten im supplementär-motorischen Areal, Gyrus cinguli, linken Gyrus temporalis superior und linken visuellen Cortex berichtet (Barch et al., 2002; Kubicki et al., 2003). Aus der Heterogenität der Befundlage wird ersichtlich, dass die neuronalen Korrelate der Gedächtnisbeeinträchtigungen von Patienten mit Schizophrenie bis dato nicht vollständig aufgeklärt sind. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Gedächtnisfunktionen von Patienten mit Schizophrenie mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT).

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in eine Pilot- und Hauptstudie. Im Rahmen der Pilotstudie wurden die neuronalen Korrelate des Encodierens von Wortlisten an gesunden Kontrollpersonen untersucht. Zum einen sollten hierüber Befunde linksfrontaler, -temporaler und -parietaler Aktivierung seitens gesunder Personen während des verbalen Lernens repliziert werden, so dass das Design auf an Schizophrenie erkrankte Patienten angewendet werden kann. Darüber hinaus sollte die encodierungsbezogene Aktivierung während des erfolgreichen und erfolglosen verbalen Lernens bei gesunden Personen mit hoher und niedriger Behaltensleistung dargestellt werden. Im Rahmen der Hauptstudie erfolgte die Evaluation der Gedächtnisfunktionen von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu einer zweiten – hinsichtlich demografischer Variablen an die Patientengruppe angepasste – Kontrollgruppe mittels des in der Pilotstudie erprobten fMRT-Designs. Zusätzlich wurden innerhalb der Hauptstudie neuropsychologische Daten bezüglich der Funktionsbereiche Aufmerksamkeit, executive Funktionen, räumlich-visuelle Verarbeitung sowie verbales und non-verbales Kurz- und Langzeitgedächtnis erhoben. Darüber hinaus wurden klinische Daten der Patienten (Erkrankungsdauer, Symptomatik, medikamentöse Behandlung etc.) erfasst. Für die Patientengruppe wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere Leistungen in sämtlichen neuropsychologischen Funktionsbereichen, insbesondere der Aufmerksamkeit, den executiven Funktionen und des Gedächtnisses, erwartet. Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass die Patienten eine niedrigere Behaltensleistung für die Wörter aus der fMRT-Untersuchung als die Kontrollpersonen aufweisen. Im Zusammenhang hierzu wurde erwartet, dass Patienten mit Schizophrenie gegenüber

gesunden Kontrollprobanden während des verbalen Encodierens verminderte Aktivierung in linksfrontalen und –temporalen Hirnregionen aufweisen.

Im folgenden werden zunächst der theoretische Hintergrund, das methodische Vorgehen sowie die Ergebnisse und die Diskussion der Resultate für die Pilotstudie dargestellt. Im Anschluss daran erfolgt die Darstellung der Hauptstudie mit theoretischem Hintergrund zur Schizophrenie, methodischen Änderungen gegenüber der Pilotstudie sowie Ergebnissen und Diskussion. Das letzte Kapitel der vorliegenden Arbeit beinhaltet eine Zusammenfassung beider Untersuchungsteile.

Teil I – Pilotstudie:

**Erfassung neuronaler Korrelate
des erfolgreichen und erfolglosen
verbalen Encodierens bei gesunden Personen
mit hoher und niedriger Gedächtnisleistung**

I.1 Theoretischer Hintergrund

Seit Beginn der psychologischen Theorienbildung befassten sich Forscher auch mit der Untersuchung von Lernen und Gedächtnis. So führte bereits Ebbinghaus (1885) verschiedene Lern- und Gedächtnisexperimente in seinem Labor durch, wobei er in Selbstversuchen z.B. das Lernen sinnloser Silben testete.

Die neurophysiologische Basis von Lernen und Gedächtnis wurde zunächst in Tierstudien untersucht. Dabei wurden sowohl während der Durchführung von Aufgaben Tiefenableitungen direkt aus dem Cortex vorgenommen als auch Läsionen verursacht, und deren Auswirkungen auf Lernen und Gedächtnis getestet (Goldman-Rakic et al., 2000; Erickson et al., 2000; Murray, 2000). Die Ergebnisse dieser Studien können nur bedingt auf menschliche Hirnfunktionen übertragen werden, da zum einen anatomische Unterschiede vorhanden sind und zum anderen bei Tieren nur dann von erfolgreichem Lernen ausgegangen werden kann, wenn eine motorische Reaktion erfolgt. Im Rahmen von Tierstudien wird demnach neben Konditionierungsprozessen vorwiegend visuell-räumliches Lernen untersucht.

Ein weiterer Ansatz ist die Untersuchung der Gedächtnisfertigkeiten von Personen, bei denen unfall- oder krankheitsbedingt Hirnläsionen vorliegen (Squire & Knowlton, 2000; Markowitsch, 2000; Schacter & Curran, 2000). Auch hier ist die Generalisierung auf Gesunde problematisch, da diese Läsionen keine eng umschriebenen Funktionsareale umfassen sondern meist mehrere Bereiche betreffen.

Eine Vielzahl von EEG-Studien hat sich mit Lernen und Gedächtnis bei Gesunden befasst (Wagner et al., 1999). Im Rahmen dieser Untersuchungen entstand der Begriff des Dm-Effektes („difference due to memory“, Paller et al., 1987), mit dem die unterschiedliche Aktivierung während des Lernens von Informationen, die später wiedergegeben werden können, gegenüber Informationen, die vergessen werden, gemeint ist. Ein Vorteil des EEG bei der Untersuchung der neurophysiologischen Basis kognitiver Prozesse ist die hohe zeitliche Auflösung, da sich die corticalen Potenziale nach auditorischer oder visueller Stimulation im Millisekundenbereich verändern. Nachteil ist allerdings die schlechte räumliche Auflösung, d.h. es können nur relativ ungenaue Aussagen über die Hirnareale getroffen werden, welche für die Potenzialänderungen verantwortlich sind. Demgegenüber bieten bildgebende Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomografie (PET) oder funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) die Möglichkeit einer hohen räumlichen Auflösung mit allerdings schlechterer zeitlicher Auflösung.

Da im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Untersuchung mittels fMRT stattgefunden hat, wird unter den empirischen Befunden ausschließlich auf Studien, in denen mit bildgebenden Verfahren gearbeitet wurde, eingegangen. Vor der Darstellung empirischer Befunde werden nachfolgend zunächst allgemeine Gedächtnismodelle sowie neurobiologisch orientierte Gedächtnismodelle vorgestellt und im Anschluss daran die grundlegende Funktionsweise der Magnetresonanztomografie beschrieben.

I.1.1 Allgemeine Gedächtnismodelle

Generell kann bei Gedächtnistheorien zwischen modalitätsspezifischen Ansätzen, welche verschiedene Gedächtnissysteme anhand ihrer Kapazität und zeitlichen Speicherkomponente unterscheiden, und inhaltspezifischen Ansätzen, welche sich mehr auf die Art der Information und die Weise der Abspeicherung konzentrieren, unterschieden werden.

I.1.1.1 Das Mehrspeicher-Modell (Atkinson & Shiffrin, 1968)

Nach Atkinson & Shiffrin (1968) besteht das Gedächtnis aus drei Systemen. Sie unterscheiden zwischen sensorischem Gedächtnis, auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt, Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis (Abbildung 1). Das Sensorische Gedächtnis ist für die kurzfristige, aber relativ vollständige Aufnahme der Informationen aus der Umgebung verantwortlich. Das Zeitfenster beträgt hier weniger als eine Sekunde. Relevante Informationen werden durch selektive Aufmerksamkeit in das Kurzzeitgedächtnis übertragen und bleiben dort etwa 15 Sekunden lang erhalten. Untersuchungen von Miller (1956) haben gezeigt, dass das Kurzzeitgedächtnis eine Kapazität von sieben plus/minus zwei Items aufweist. Darunter versteht man Informationseinheiten, die unterschiedlich komplex sein können. Werden alte Einheiten nicht wiederholt, so werden sie durch neue verdrängt und nur sehr wenige werden durch Wiederholen in das Langzeitgedächtnis übertragen. Das Langzeitgedächtnis ist zur langfristigen Speicherung einer großen Informationsmenge fähig und hat eine hohe Kapazität. Durch Störung können Informationen jedoch wieder verloren gehen. Darüber hinaus weist Edelman (1996) darauf hin, dass Vergessen häufig auch als Problem des Auffindens der Information angesehen werden kann. Auf diese Weise lässt sich erklären, dass die Wiedererkennungsleistung häufig höher ist als die Leistung beim freien Abruf. Ein beträchtlicher Teil des Wissens ist demnach nur passiv, aber nicht aktiv vorhanden.

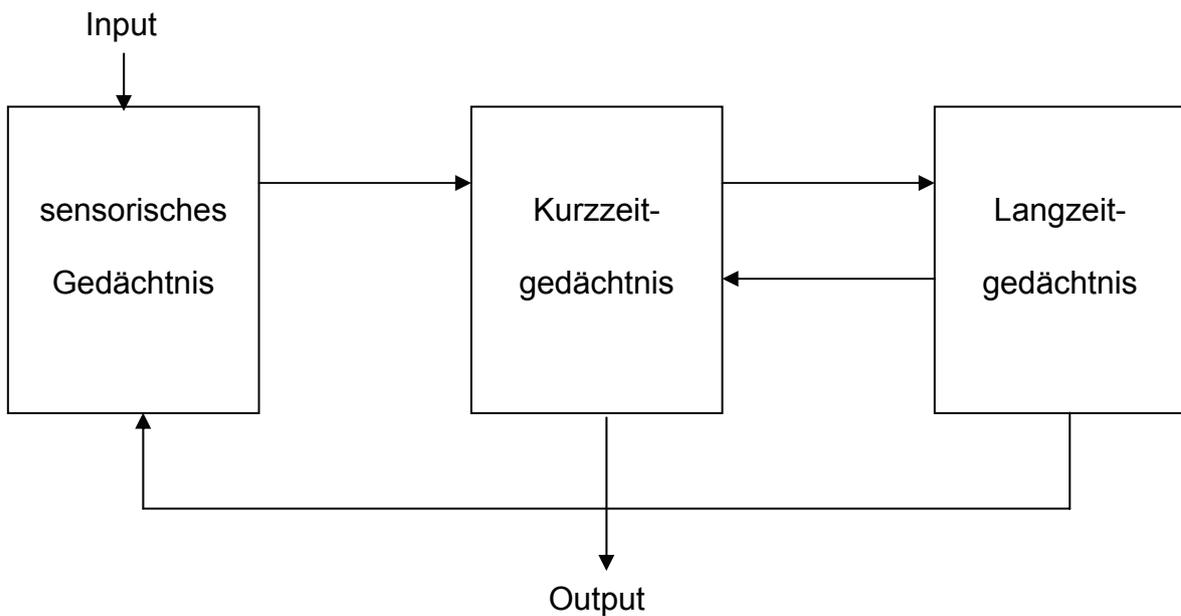


Abbildung 1: Mehrspeicher-Modell (Atkinson & Shiffrin, 1968)

I.1.1.2 Das Arbeitsgedächtnismodell (Baddeley, 1986, 1990)

Baddeley (1986, 1990) nahm eine weitere Unterteilung des Arbeitsgedächtnisses vor. Er unterschied die Komponenten zentrale Exekutive sowie eine phonologische Schleife und einen visuell-räumlichen Notizblock im Kurzzeitgedächtnis (Abbildung 2). Die zentrale Exekutive kontrolliert dabei die begrenzte Aufmerksamkeitskapazität und verteilt diese auf die beiden Speicher. Weiterhin lenkt sie die selektive Aufmerksamkeit auf die ebenfalls getrennten sensorischen Register. Die phonologische Schleife dient der Aufrechterhaltung und Manipulation von sprachlichen Informationen. Demgegenüber verarbeitet der visuell-räumliche Notizblock objektbezogene und räumliche Informationen. Das Arbeitsgedächtnis umfasst nach Baddeley mentale Prozesse wie das Aufrechterhalten, Manipulieren und Bereitstellen von Informationen. Es enthält mit der phonologischen Schleife und dem visuell-räumlichen Notizblock sowohl Kapazitäten zur kurzzeitlichen Speicherung von Informationen, um diese aktiv aufrecht zu erhalten, als auch einen „Puffer“ für die Weiterverarbeitung oder Manipulation der Informationen, welcher hier Zentrale Executive genannt wird.

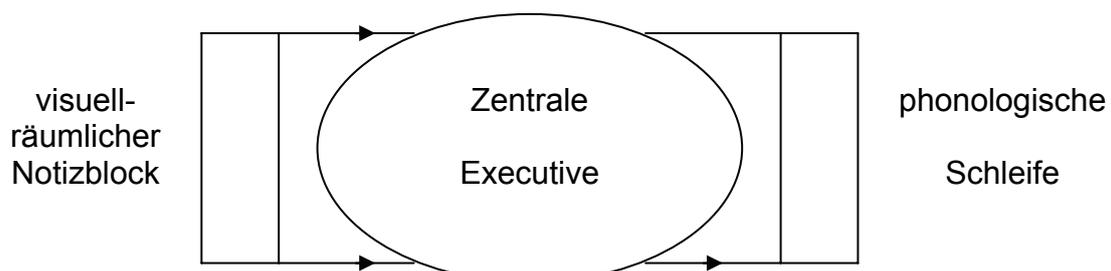


Abbildung 2: Arbeitsgedächtnismodell (Baddeley, 1986)

I.1.1.3 Das Modell der Verarbeitungstiefe (Craik & Lockhart, 1972; Craik & Tulving, 1975)

In ihrem Modell der Verarbeitungstiefe postulierten Craik & Lockhart (1972), dass die Erinnerungsleistung davon abhängig ist, wie tief die Information beim Lernen verarbeitet wurde. Dabei sollte es keine Rolle spielen, an welcher Stelle etwas verarbeitet wird, sondern auf welche Art und Weise dies geschieht. Die Autoren gingen davon aus, dass theoretisch eine unbegrenzte Anzahl von Verarbeitungsniveaus existiert. Craik & Tulving (1975) konkretisierten den Begriff der Verarbeitungstiefe und gingen davon aus, dass die semantische – d.h. bedeutungshaltige – Verarbeitung das höchste Niveau der Verarbeitungstiefe darstellt. Tatsächlich zeigen auch empirische Befunde, dass eine semantische Verarbeitung der Informationen mit höherer Behaltensleistung einhergeht (Wagner et al., 1998; Cohen et al., 1999; Wagner et al., 1999). Weiterhin lässt sich davon ausgehen, dass eine visuelle Verarbeitung verbaler Informationen – wie beispielsweise die bildhafte Vorstellung von Wörtern – eine tiefe Verarbeitung darstellt und somit zu höherer Gedächtnisleistung führt (Baddeley, 1990). Empirische Befunde belegen diese Annahme (Twum & Parente, 1994; McCauley et al., 1996; Neils-Strunjas et al., 2001).

I.1.1.4 Das Modell Multipler Gedächtnissysteme (Tulving, 1972)

Tulving (1972) ging davon aus, dass Informationen im Gedächtnis in unterschiedlichen Systemen abgespeichert werden. Dabei unterschied er vor allem zwischen semantischem, episodischem und prozeduralem Gedächtnis (Abbildung 3). Das semantische Gedächtnis umfasst Erinnerungen an spezielles Faktenwissen ohne direkten zeitlichen Bezug, z.B. wer der erste Bundeskanzler war oder wie viele Einwohner die BRD hat. Das episodische Gedächtnis beinhaltet Erinnerungen an persönlich erlebte, zeitbezogene Ereignisse, z.B. die eigene Einschulung, Hochzeit o.ä.. Das prozedurale Gedächtnis umfasst Erinnerungen an prozedurales, also handlungsbezogenes Wissen. Beispiele hierfür wären das Fahrradfahren oder handwerkliche Tätigkeiten. Das prozedurale Gedächtnis gehört zur non-deklarativen Komponente und wird häufig auch als implizit bezeichnet, da die Inhalte meist nicht explizit erklärt werden können.

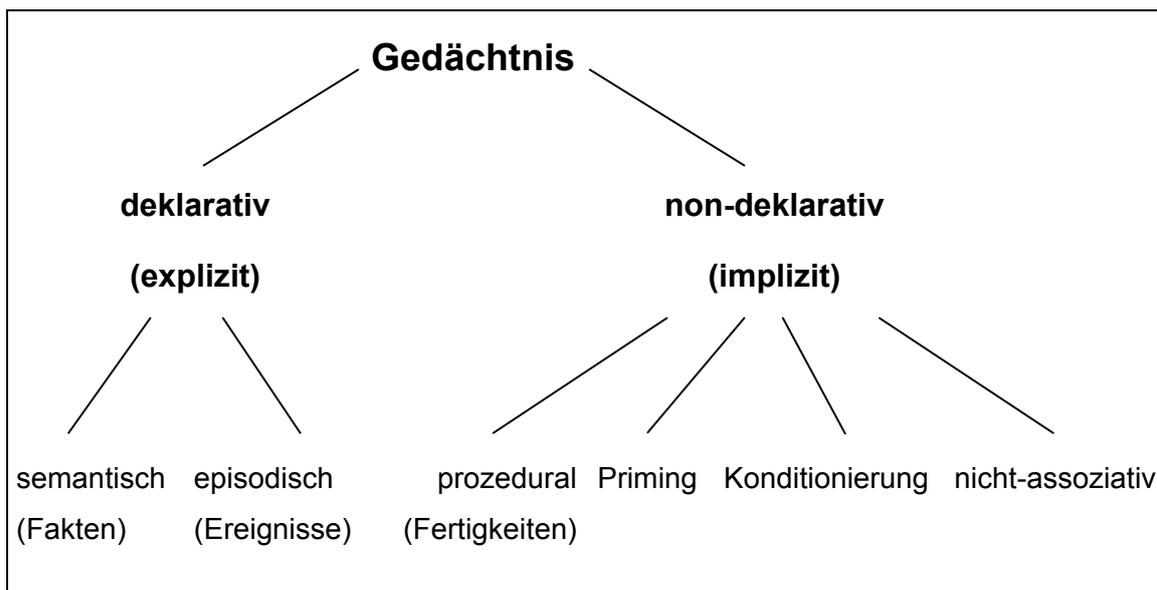


Abbildung 3: Modell Multipler Gedächtnissysteme (Tulving, 1972)

I.1.1.5 Konnektionistische Gedächtnismodelle

Die sogenannten konnektionistischen Gedächtnismodelle werden auch als Netzwerkmodelle bezeichnet. Hierbei wird das Gedächtnis als Netzwerk miteinander verbundener Knoten betrachtet. Die Informationsverarbeitung läuft dabei parallel ab. Gemäß dem Modell von Collins & Loftus (1975) werden die Bedeutung eines Wortes und die dazugehörigen semantischen Eigenschaften durch Knoten in einem solchen Netzwerk repräsentiert. Diese Knoten sind miteinander verbunden und stellen assoziative Verknüpfungen zwischen Konzepten und Eigenschaften dar. Je mehr solcher Verbindungen zwischen zwei Konzepten bestehen, desto größer ist ihre semantische Ähnlichkeit. Die Konfiguration der Verbindungen, die mit einem Wort abgespeichert ist, repräsentiert seine Bedeutung. Analog der konnektionistischen Gedächtnismodelle kann das Wissen, ob ein Exemplar zu einer bestimmten Kategorie gehört, direkt über die Verbindungen des Netzwerks abgerufen werden. Es ist dabei nicht notwendig, sich das jeweilige Exemplar und den Prototypen der Kategorie vorzustellen. Die Stärke der Gedächtnisspur wird über die Häufigkeit ihres Gebrauchs bestimmt und beeinflusst dabei die Leichtigkeit, mit der sie abgerufen werden kann.

I.1.2 Neurobiologische Gedächtnismodelle

Während der letzten Jahre hat es zahlreiche Ansätze gegeben, Lernen und Gedächtnis multiplen neurobiologischen Gedächtnissystemen zuzuordnen. Nachfolgend sind die Modelle aufgelistet. Zunächst aber soll ein kurzer Überblick über verschiedene Funktionsareale des menschlichen Gehirns gegeben werden. Der menschliche Cortex lässt sich unterteilen in den Frontal-, Temporal-, Parietal- und Occipitallappen (Abbildung 4). Im Frontallappen werden unter anderem Prozesse des Arbeitsgedächtnisses und der Willkürmotorik angesiedelt, der Temporallappen umfasst eher langzeitliche Gedächtnisfunktionen sowie die Verarbeitung auditorischer Informationen. Eine wichtige Rolle als Gedächtnisstruktur spielt im Temporallappen der Hippocampus. Somatosensorische Empfindungen sowie höhere visuelle Prozesse werden im Parietallappen verarbeitet. Im Occipitallappen findet vorwiegend primäre visuelle Verarbeitung statt. Diese grobe Beschreibung lässt außer acht, dass neben den genannten Prozessen weit mehr Funktionen in den jeweiligen Bereichen angesiedelt sind. Beispielsweise ist für die Speicherung verbaler Informationen vor allem der linke dorsolaterale präfrontale Cortex sowie der linke Gyrus temporalis medius verantwortlich. Auf diese Regionen wird bei der Darstellung der empirischen Befunde genauer eingegangen.

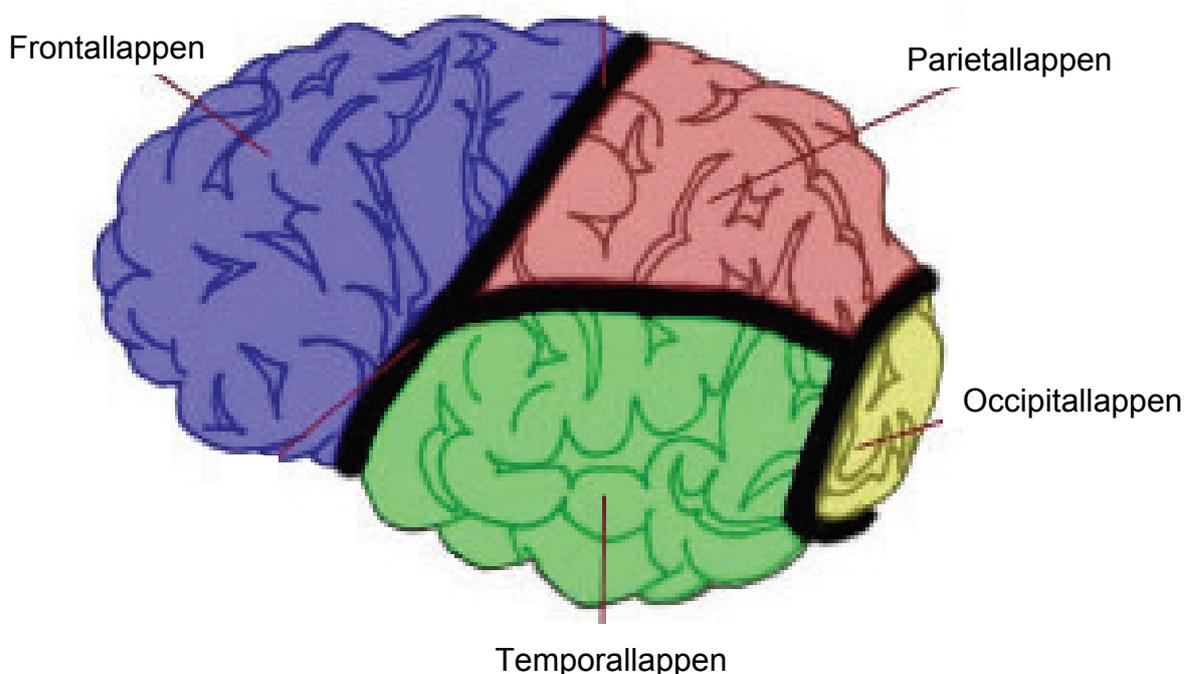


Abbildung 4: Unterteilung des menschlichen Cortex.

(Quelle: <http://www.csuchico.edu/~pmccaff/syllabi/SPPA362/362unit4.html>)

Generell wird bei der Lokalisierung von Hirnfunktionen eine wesentlich genauere Einteilung der Regionen vorgenommen. Hierbei hat sich die Unterscheidung nach Brodmann (1909) bewährt, welcher die Hirnregionen aufgrund ihrer zytoarchitektonischen Eigenschaften unterteilte (Abbildung 5). Die Brodmanschen Areale (BA) umfassen Neuronenzentren gleichen Typs im Neocortex. Ihnen werden unterschiedliche Funktionen zugeschrieben – beispielsweise handelt es sich bei BA 44 um das Broca-Areal der Sprachverarbeitung. Diese Funktionsunterschiede lassen sich jedoch nicht immer erkennen.

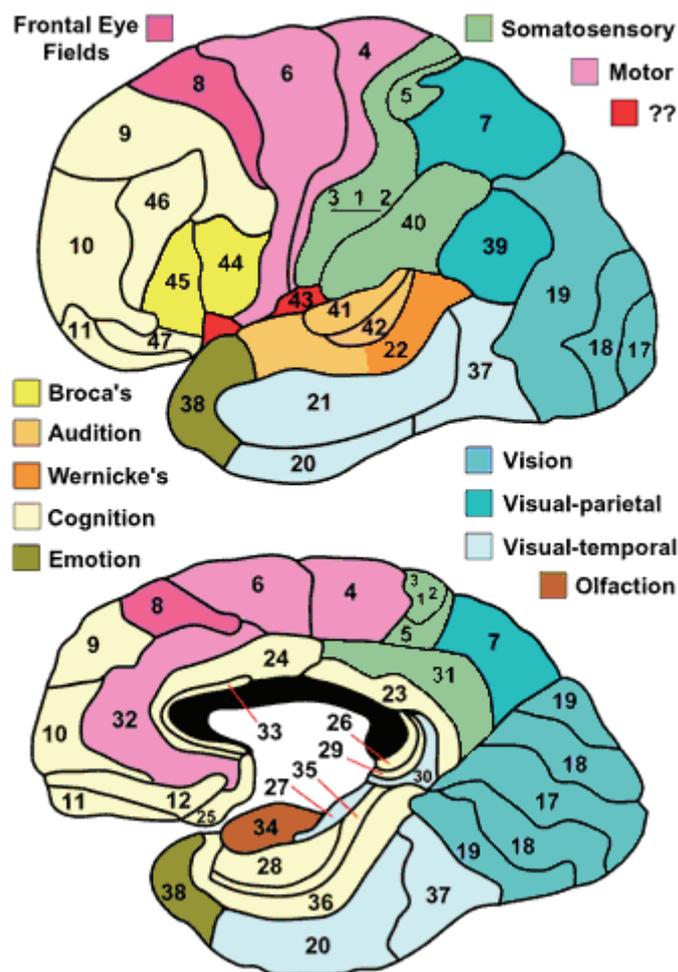


Abbildung 5: Brodmann Areale und ihre Funktion.

(Quelle: <http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>)

I.1.2.1 Modell räumlichen Gedächtnisses

(O’Keefe & Nadel, 1978; Nadel, 1994)

Das Modell räumlichen Gedächtnisses von O’Keefe & Nadel (1978) und Nadel (1994) basiert auf der Identifikation von Platzzellen im Hippocampus (O’Keefe, 1979) und Befunden, dass Tiere mit Hippocampusläsionen schlecht in räumlichen Aufgaben abschneiden (Olton, 1983). Die Autoren konzentrierten sich in ihrem Modell somit vor allem auf Prozesse des räumlichen Gedächtnisses. Sie gingen davon aus, dass der Hippocampus Orte der Umgebung in kognitiven Landkarten abspeichert und dieses System überwacht. Aufgrund der Begrenzung auf räumliche Informationen scheint dieses Modell ein wenig einseitig zu sein.

I.1.2.2 Arbeitsgedächtnis und Gedächtnis für Beziehungen (Olton, 1983)

Olton & Pappas (1979) führten Untersuchungen durch, innerhalb derer verschiedene Tiere sich in einem siebzehnmarmigen Labyrinth orientieren sollten. In acht der 17 Arme erhielten sie Futter. Nachdem die Tiere die Aufgabe bis zum Kriterium gelernt hatten, wurde ihnen eine Läsion der Fimbria Fornix zugefügt. Anschließend suchten die Tiere wiederholt Arme mit Futter auf, in denen sie bereits zuvor gewesen waren. Die Arme ohne Futter wurden jedoch nicht aufgesucht. Aufgrunddessen traf Olton (1983) in seinem Modell eine Unterscheidung zwischen Arbeits- und Beziehungsgedächtnis. Dem Autor zufolge werden spezifische, persönliche und zeitliche Informationen im Arbeitsgedächtnis gespeichert – hier zeigten die Tiere ein Defizit nach der Läsion der Fimbria Fornix. Allgemeine Informationen über Regeln und Abläufe werden im Beziehungsgedächtnis abgespeichert – hier zeigten die Tiere kein Defizit. Olton (1983) schlussfolgerte daraus, dass die beiden Gedächtnissysteme unabhängig voneinander arbeiten können. Dabei soll der Hippocampus für Prozesse des Arbeitsgedächtnisses verantwortlich sein und Prozesse des Beziehungsgedächtnisses sollen im Neocortex stattfinden. Das Modell ist beschränkt, da es sich nur auf den Hippocampus bezieht und weitere Hirnregionen nicht genauer spezifiziert.

I.1.2.3 Deklaratives und Non-Deklaratives Gedächtnis (Squire, 1983)

Das Modell von Squire (1983) basiert auf Befunden von Patienten mit Amnesie. Cohen & Squire (1980) untersuchten sowohl Korsakoff-Patienten mit Läsionen des Diencephalons als auch Patienten, die im Rahmen einer Elektrokrampftherapie vermutlich Schädigungen des Temporallappens davongetragen hatten. Beide Gruppen waren in der Lage, spiegelverkehrtes Lesen genauso schnell wie gesunde Probanden zu erlernen und diese

Fähigkeit mindestens drei Monate aufrecht zu erhalten. Sollten sie jedoch die Wörter nennen, welche sie gelesen hatten, zeigten sie starke Beeinträchtigungen. Squire (1983) ging daraufhin – wie bereits Tulving (1972) – von zwei unabhängigen Gedächtnissystemen aus, welche er als deklaratives und non-deklaratives Gedächtnis bezeichnete. Das deklarative Gedächtnis basiert auf expliziten Informationen, welche spezifische Daten und Fakten beinhalten – beispielsweise die gelesenen Wörter. Demgegenüber basiert das non-deklarative Gedächtnis auf implizitem Wissen, also nicht bewussten kognitiven Repräsentationen – beispielsweise der Fähigkeit, Spiegelschrift lesen zu können. Squire postulierte aufgrund der Befunde an den Patienten, dass der Hippocampus und damit verbundene Regionen wie der entorhinale Cortex, Gyrus parahippocampalis und der perirhinale Cortex eine Rolle für das deklarative, nicht aber das non-deklarative Gedächtnis spielen. Für das non-deklarative Gedächtnis sind nach diesem Modell Strukturen wie das Striatum, die Amygdala oder das Cerebellum wichtig.

I.1.2.4 Deklaratives und Prozedurales Gedächtnis (Cohen & Eichenbaum, 1993)

Bei diesem Modell (Cohen & Eichenbaum, 1993; Eichenbaum, 1994, 1996) handelt es sich um eine Erweiterung des Modells von Squire (1983). Die Autoren führten Studien mit Ratten durch, bei denen eine Läsion der Fimbria Fornix vorgenommen wurde (Eichenbaum et al., 1990, 1994). Wurden diese in einem Wasserlabyrinth von immer dem gleichen Startpunkt aus trainiert, so zeigten sie kaum Lerndefizite. Bei einem Training mit unterschiedlichen Startpunkten zeigten sie jedoch starke Beeinträchtigungen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Ratten mit einer Dysfunktion des Hippocampus eine räumliche Aufgabe erlernen können, solange nur ein Blickwinkel zu erlernen ist, aber beeinträchtigt sind, wenn viele Blickwinkel mit zahlreichen Verknüpfungen zu erlernen sind. Aufgrund dieser Befunde postulierten die Autoren ebenso wie Squire (1983) eine Hippocampusabhängigkeit des deklarativen Gedächtnisses. Im Hippocampus wurde jedoch nicht nur die reine Informationsverarbeitung vermutet, sondern darüber hinaus auch ein Substrat für die Repräsentation von Beziehungen zwischen Stimuli und eine Flexibilität der Repräsentationen für den erfolgreichen Gedächtnisabruf in neuen Situationen. Demgegenüber wurde das prozedurale Gedächtnis als unabhängig von hippocampaler Aktivierung angesehen und soll von neuronalen Systemen abhängen, die während des Lernens die sensorische und motorische Verarbeitung unterstützen.

I.1.2.5 Duales Gedächtnismodell (Kesner & DiMattia, 1987; Kesner, 1998)

Im Rahmen des Dualen Gedächtnismodells von Kesner & DiMattia (1987) und Kesner (1998) werden unter anderem auch sprachliche Komponenten berücksichtigt. Die Annahmen hierüber basieren auf Studien an Patienten mit unilateraler Lobektomie des Temporallappens (Milner, 1971; Smith & Milner, 1981) bzw. linksseitigen oder bilateralen Läsionen des Hippocampus (Kesner, Hopkins & Chiba, 1992). Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Patienten mit einer linkshemisphärischen Schädigung im Gegensatz zu denen mit einer rechtshemisphärischen in der Lage waren, erlernte Lokalisationen von Objekten abzurufen. Auf der anderen Seite wiesen Patienten mit linkshemisphärischen oder bilateralen Läsionen des Hippocampus Beeinträchtigungen beim Abruf von Wortlisten auf. Weiterhin zeigten Patienten mit linksseitigen Läsionen des Parietalcortex Beeinträchtigungen in der Wortbildung, bei Läsionen des Wernicke-Areals resultierten Defizite in der semantischen Sprachverarbeitung und bei Läsionen des Broca-Areals Defizite in der syntaktischen Sprachverarbeitung (Caramazza & Berndt, 1978). Anhand dieser Befunde nahmen Kesner & DiMattia (1987) und Kesner (1998) eine Unterteilung des Gedächtnisses in ein duales System vor. Die Autoren gingen dabei von einem datenbasierten und einem wissensbasierten Gedächtnis aus. Das datenbasierte System beinhaltet zeitlich begrenzte Repräsentationen von personenbezogenen Daten, Fakten und Ereignissen. Es umfasst dabei vorwiegend explizite Informationen zu Raum, Zeit, Reaktionen, sensorischer Wahrnehmung, Affekten und Sprache. Innerhalb dieses Systems finden verschiedene Prozesse statt, wie Wahrnehmung, Speicherung im Kurzzeitgedächtnis, Konsolidierung und Abruf der Informationen. Analog der oben geschilderten Befunde wird für die sprachlichen Attribute dem linken Hippocampus eine wichtige Rolle in der kurzzeitigen Repräsentation von verbalen Informationen zugeschrieben und der rechte Hippocampus soll für die Verarbeitung und Speicherung räumlicher Informationen zuständig sein. Das wissensbasierte Gedächtnissystem beinhaltet eher dauerhafte Repräsentationen von zuvor im Langzeitgedächtnis abgespeicherten Informationen. Es umfasst ebenfalls Informationen zu Raum, Zeit, Reaktionen, sensorischer Wahrnehmung, Affekten und Sprache. Allerdings wird hier eher implizites Wissen angesiedelt. Innerhalb dieses Systems finden verschiedene Prozesse statt, wie selektive Aufmerksamkeit und Filterung, Wahrnehmung, Speicherung im Langzeitgedächtnis, Anwendung von Strategien und Regeln sowie Abruf der Informationen. Gemäß der oben beschriebenen Befunde werden sprachliche Attribute hier eher parietalen Regionen zugeordnet sowie dem Wernicke- und Broca-Areal. Das daten- und das wissensbasierte System können einerseits unabhängig voneinander operieren – es gibt jedoch andererseits auch wichtige Interaktionen zwischen den Systemen, besonders bei der Konsolidierung neuer Informationen und dem Abruf bereits gespeicherten Wissens.

I.1.2.6 Neuronales Konnektionistisches Modell (McClelland et al., 1995)

Das Neuronale Konnektionistische Modell von McClelland et al. (1995) basiert auf Beobachtungen, dass eine Läsion des Hippocampus das semantische Gedächtnis nicht beeinflusst, aber mit Defiziten im episodischen Gedächtnis einhergeht. Dabei sind Erinnerungen an kurz zurückliegende Ereignisse beeinträchtigt, wohingegen länger zurückliegende Ereignisse erinnert werden können. Daraus schlussfolgernd wird nach dem Neuronalen Konnektionistischen Modell die Information über ein episodisches Ereignis sowohl in neocorticalen als auch hippocampalen Schaltkreisen encodiert. Innerhalb des Neocortex werden die verschiedenen Elemente der Information, z.B. visuelle, auditorische und olfaktorische Eigenschaften, in separaten Neuronenkreisen gespeichert. Daraus resultiert ein Bindungsproblem – die entsprechenden Eigenschaften müssen wieder zusammengefügt werden. Der Hippocampus soll die entscheidende Rolle bei der Lösung dieses Bindungsproblems spielen. Er stellt die Verbindung zwischen den einzelnen corticalen Neuronenzentren dar. Gemäß McClelland et al. (1995) entspricht die hippocampale Komponente dem schnellen Lernen und dient dann der Unterstützung des langsameren corticalen Lernens. Schnelles neocorticales Lernen würde den Autoren zufolge mit der Löschung vormals gespeicherter Informationen einhergehen. Deshalb wird zunächst der Hippocampus benötigt, in dem ähnliche Repräsentationen orthogonal zueinander verarbeitet werden und somit minimale Interferenz verursachen. Nachdem das langsamere neocorticales Lernen stattgefunden hat, wird die hippocampale Beteiligung überflüssig. Dieses Modell lässt die Frage offen, ob sowohl episodische als auch semantische Informationen auf die gleiche Art und Weise gespeichert werden. Weiterhin bleibt unklar, wie die Interaktionen zwischen Hippocampus und Neocortex sich über die Zeit verhalten. Nadel et al. (2000) entwickelten zur Klärung dieser Fragen die Theorie Multipler Spuren (s. I.1.2.8).

I.1.2.7 HIPER-Modell (Lepage et al., 1998)

Die bisher geschilderten Modelle betonen die Wichtigkeit des Hippocampus für Lernen und Gedächtnis. Sie machen jedoch keine Unterschiede zwischen hippocampalen Substrukturen. Aus den Ergebnissen von 54 PET-Studien zum Encodieren und dem Abruf von Informationen entwickelten Lepage et al. (1998) das HIPER-Modell (Hippocampal Encoding / Retrieval-Modell). Bei 17 von 22 PET-Studien zeigte sich eine Aktivierung des anterioren Hippocampus während des Encodierens von verbalem oder visuellem Material. Hierbei trat während des verbalen Encodierens ausschließlich Aktivierung des linken anterioren Hippocampus auf; während des visuellen Encodierens zeigte sich sowohl rechtshemisphärische als auch bilaterale Aktivierung des anterioren Hippocampus.

Demgegenüber wurde in 29 von 32 PET-Studien zum Abruf verbalen und visuellen Materials von einer Aktivierung des posterioren Hippocampus berichtet. Diese zeigte sich bei beiden Arten von Informationen sowohl links- als auch rechtshemisphärisch. Dem aus diesen Daten entwickelten HIPER-Modell zufolge geht das Encodieren episodischer Informationen mit Aktivierungen des anterioren Hippocampus einher. Demgegenüber sei beim Abruf der episodischen Informationen der posteriore Hippocampus beteiligt. Im Gegensatz zu den Befunden von Lepage et al. (1998) berichten jedoch Schacter & Wagner (1999) in ihrem Übersichtsartikel von Aktivierung sowohl des anterioren als auch des posterioren Hippocampus während des Encodierens.

I.1.2.8 Theorie Multipler Spuren (Nadel et al., 2000)

Die Theorie Multipler Spuren (Multiple Trace Theory, MTT) von Nadel et al. (2000) basiert auf Befunden hippocampal geschädigter Patienten, welche eine retrograde Amnesie für autobiografische Episoden der jüngsten Vergangenheit bis hin zur Kindheit aufwiesen. Im Gegensatz dazu war bei den Patienten das Gedächtnis für persönliche semantische Informationen erhalten geblieben. Analog der MTT soll der Hippocampus permanent bei der Speicherung und dem Abruf episodischer Informationen beteiligt sein. Bei semantischen Informationen sei er nur bei der Speicherung, nicht aber beim Abruf beteiligt. Der Abruf semantischer Informationen kann allein durch corticale Aktivierung erfolgen. Nadel et al. (2000) gingen von hippocampalen Verbindungen zu verschiedenen neocorticalen Regionen aus. Die MTT steht im Gegensatz zur Annahme vieler „Standardmodelle“ der Gedächtniskonsolidierung (z.B. McClelland et al., 1995; s. I.1.2.6), in denen davon ausgegangen wird, dass der Hippocampus vor allem bei der Speicherung von Informationen wichtig ist und über die Zeit an Bedeutung für den Abruf verliert. Die Befunde hippocampal geschädigter Patienten lassen sich mit Hilfe der MTT gut erklären, nicht jedoch mit den Standardmodellen des Gedächtnisses.

I.1.2.9 HERA-Modell (Tulving et al., 1994a; Nyberg et al., 1996)

Auf der Basis von PET-Untersuchungen an Gesunden zum Encodieren und Abruf von Informationen formulierten Tulving et al. (1994a) und Nyberg et al. (1996) das HERA-Modell (HERA = Hemispheric Encoding / Retrieval Asymmetry). In acht von neun PET-Untersuchungen zeigte sich ausschließlich linkshemisphärische Aktivierung des Präfrontalcortex während des verbalen Encodierens. Keine dieser Studien berichtet von Aktivierung des rechten Präfrontalcortex. Demgegenüber wird in acht PET-Untersuchungen zum Abruf verbalen und non-verbalen Materials von rechtshemisphärischer Aktivie-

nung des Präfrontalcortex berichtet, nur in einer dieser Studien trat zusätzlich eine Aktivierung des linken Präfrontalcortex auf. Diesen Befunden zufolge postulierten Tulving et al. (1994a) und Nyberg et al. (1996) im Rahmen des HERA-Modells eine linkshemisphärische präfrontale Aktivierung beim Encodieren episodischer Informationen und eine rechtshemisphärische präfrontale Aktivierung beim Abruf diesen Materials. Demgegenüber sollen semantische Informationen auch beim Abruf mit Aktivierung des linken Präfrontalcortex einhergehen. Diese Asymmetrie soll unabhängig von der Art der Stimuli sein – verbal oder non-verbal. Bisher galt dieses Modell nur für das Langzeitgedächtnis. Blanchet et al. (2001) überprüften, ob das HERA-Modell auch für das Kurzzeitgedächtnis Gültigkeit hat. Mit ihrer Untersuchung konnten die Autoren es auch für das Kurzzeitgedächtnis bestätigen. Weiterhin führten Habib et al. (2003) eine Untersuchung durch, mit deren Ergebnissen sie zeigen konnten, dass das HERA-Modell sowohl für verbales als auch für non-verbales Material gültig ist. Es gibt jedoch auch widersprüchliche Befunde, aus denen hervorgeht, dass sowohl das Encodieren als auch der Abruf verbalen Materials eher mit linkshemisphärischer und demgegenüber das Encodieren und der Abruf non-verbalen Materials eher mit rechtshemisphärischer Aktivierung einhergeht (z.B. Lee et al., 2000; Golby et al., 2001).

I.1.2.10 Domänenspezifisches Modell des Arbeitsgedächtnisses (Levy & Goldman-Rakic, 2000)

Levy & Goldman-Rakic (2000) entwickelten aus anatomischen Befunden, Ergebnissen zu neuronalen Verbindungen sowie Läsionsstudien das Domänenspezifische Modell des Arbeitsgedächtnisses. Hierbei wird davon ausgegangen, dass der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) in verschiedene Subregionen unterteilt werden kann. Diese Subregionen basieren auf den sensorischen Eigenschaften der im Arbeitsgedächtnis zu verarbeitenden Informationen. Die Ebene der Verarbeitung spielt dabei keine Rolle. Nach diesem Modell ist die Region um Brodmann's Areal 46 spezialisiert auf visuell-räumliche Verarbeitung, wohingegen der Bereich unter Areal 46 bei nicht-räumlicher Verarbeitung beteiligt ist, wie beispielsweise der Verarbeitung von Objekten oder Gesichtern. Andere Autoren postulieren jedoch eine Unterteilung des präfrontalen Cortex bezüglich der Art der Informationsverarbeitung an Stelle der sensorischen Eigenschaften (Petrides, 1995; Owen, 1997). In diesem Modell wird davon ausgegangen, dass im mittleren dorsolateralen Cortex aktive Manipulation und Aufrechterhaltung von Informationen stattfindet und im ventrolateralen Cortex die Informationen zu Sequenzen organisiert werden. Für dieses Modell gibt es jedoch weniger empirische Belege als für das Domänenspezifische Modell.

I.1.3 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Bevor im nächsten Abschnitt die empirischen Befunde zu verbalem Encodieren bei gesunden Probanden geschildert werden, welche vorwiegend auf Untersuchungen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie basieren, soll hier zunächst die Funktionsweise dieser Methode beschrieben werden. Die nachfolgende Darstellung bezieht sich vorwiegend auf die Literatur von Köchli & Marincek (1998). Zur besseren Übersicht befindet sich weiter unten eine Tabelle mit Erläuterungen der verwendeten Abkürzungen (Tab. 1).

I.1.3.1 Allgemeines

Mit Hilfe der Magnetresonanztomografie (MRT) oder Kernspintomografie können Strukturen und Aktivierungen des Gehirns nicht-invasiv und nebenwirkungsfrei untersucht werden, da sie unabhängig von exogenen Kontrastmittelgaben funktioniert. Vielmehr basiert die Methode auf der magnetischen Anregung von Wasserstoffatomen, welche sich im menschlichen Gewebe befinden. Dabei besitzen verschiedene Gewebearten eine unterschiedliche Dichte der Wasserstoffatome und stellen sich in der Magnetresonanztomografie dementsprechend unterschiedlich dar. Der Kern eines Wasserstoffatoms (Proton) ist positiv geladen und dreht sich um die eigene Achse (Z-Achse). Diese Bewegung wird „Spin“ genannt. Wird dieser Spin in ein Magnetfeld gebracht, so richtet er sich allmählich parallel zum Magnetfeld aus. Dies geschieht mit einer Präzisionsbewegung, die einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz, folgt. Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfelds. Mit Hilfe eines Hochfrequenzimpulses der richtigen Dauer und Leistung kann eine Auslenkung des Spins um genau 90° erreicht werden – der sogenannte 90° -Impuls oder Pulswinkel. Hiermit werden alle Spins in die XY-Ebene gekippt und drehen sich jetzt in dieser Ebene (transversale Magnetisierung). Auf diese Weise entsteht das MR-Signal, welches mit Verstärkern und Computern für die Bildgebung weiterverarbeitet wird.

I.1.3.2 Longitudinale Relaxation (T1)

Nach Abschaltung des Magnetfeldes „relaxieren“ die Protonen, d.h. sie kippen zurück in die Z-Richtung. Die in der XY-Ebene verbleibende transversale Magnetisierung nimmt ab und entsprechend wird auch das MR-Signal immer kleiner, demgegenüber baut sich die Längsmagnetisierung an der Z-Achse wieder auf (longitudinale Relaxation). Dies ist verbunden mit der Abgabe von Energie an die Umgebung. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs (T1) ist abhängig von der inneren Bewegung der Moleküle sowie der Stärke des

äußeren Magnetfeldes – für Gewebe liegt sie in der Größenordnung von einer halben bis mehreren Sekunden.

I.1.3.3 Transversale Relaxation (T2)

Die transversale Relaxation wird zum einen durch den Energieaustausch der Spins untereinander beeinflusst. Dabei handelt es sich um ständige Veränderungen des Magnetfelds bedingt durch rasch wechselnde lokale Magnetfeldveränderungen aufgrund benachbarter Spins. Diese Zeitkonstante (T2) ist unabhängig von der Stärke des Magnetfelds. Zum anderen verursacht die Maschine selbst sowie der Körper der zu untersuchenden Person eine Inhomogenität des äußeren Magnetfelds. Der dadurch entstehende zusätzliche Phasenerfall wird T2* genannt.

I.1.3.4 Repetitionszeit (TR)

Eine Schicht muss mehrfach hintereinander angeregt werden, um ein MR-Bild zu erhalten. Die Zeit, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen einer Schicht vergeht, heißt Repetitionszeit (time of repetition, TR). Bei einer kurzen TR (unter 600 ms) können Gewebe mit einer kurzen Zeitkonstante T1 schnell relaxieren und geben bei einer erneuten Anregung viel Signal (sie erscheinen dann hell im Bild). Auf diese Weise lassen sich mittels T1-gewichteter Aufnahmen feine Gewebsstrukturen der grauen und weißen Substanz sowie die Ventrikel anatomisch genau darstellen. Demgegenüber haben bei einer langen TR (über 1.500 ms) alle Gewebsstrukturen genügend Zeit zur Relaxation und geben ähnlich viel Signal. Der Bildkontrast nimmt auf diese Weise ab. Da bei den ersten Scans einer Sequenz, im Gegensatz zu späteren Scans, noch keine wiederholte Magnetisierung stattgefunden hat, kann es hier zu verfälschten Resultaten kommen (T1-Effekt). Die ersten Aufnahmen sollten deshalb nicht in die Datenauswertung einfließen.

I.1.3.5 Echozeit (TE)

Der unter Punkt „I.1.3.3 Transversale Relaxation (T2)“ beschriebene Phasenerfall muss rückgängig gemacht werden, um das Signal wiederherzustellen. Dies wird als Echo bezeichnet. Die Echozeit (time of echo, TE) ist also der Zeitraum, der nach der Anregung bis zur Messung des MR-Signals vergeht. Sie bestimmt den Einfluss der Zeitkonstanten T2 auf den Bildkontrast. Bei einer kurzen TE (unter 30 ms) sind die Signalunterschiede noch klein und der Bildkontrast gering; bei einer langen TE (über 60 ms) werden Unterschiede zwischen den Geweben deutlich: Gewebe mit kurzem T2 erscheinen aufgrund

der verlorenen Signalintensität im Bild dunkel, Gewebe mit langem T2 erscheinen hell. Mit Hilfe T2-gewichteter Aufnahmen lassen sich pathologische Veränderungen des Gewebes – wie beispielsweise Tumore – abbilden.

I.1.3.6 Funktionelle Magnetresonanztomografie

Voranehend wurde anhand von Strukturaufnahmen (T1- und T2-gewichtete Bilder) die grundlegende Funktionsweise des Magnetresonanztomografen beschrieben. In der vorliegenden Studie geht es jedoch um funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT), d.h. die Darstellung von kurzfristigen Aktivierungen im Gehirn. Die fMRT basiert auf dem Prinzip des BOLD-Kontrast (blood oxygen level dependent contrast). Hierbei spielt die magnetische Eigenschaft sauerstoffarmen Bluts eine Rolle. Aktive Hirnregionen zeichnen sich durch einen erhöhten Blutfluss aus und damit einhergehend auch durch eine größere Menge sauerstoffreichen Bluts als nicht-aktive Regionen. Durch das bereitgestellte sauerstoffbeladene Oxyhämoglobin wird der Sauerstoffverbrauch aktiver Hirnregionen überkompensiert. Dadurch wird der Anteil des paramagnetischen – also das MR-Signal störende – Desoxyhämoglobins reduziert. Desoxyhämoglobin interagiert stärker mit Magnetfeldern als Oxyhämoglobin und folglich zerfällt das MR-Signal schneller in Regionen, in denen viel sauerstoffarmes im Vergleich zu sauerstoffreichem Blut vorhanden ist. Es kommt also in Regionen sauerstoffreichen Bluts zu einem Anstieg des MR-Signals. Bei der funktionellen Magnetresonanztomografie werden meist echo planar images (EPI) aufgezeichnet, die auf einer einzelnen Anregung basieren und somit eine schnelle Aufzeichnungsmethode darstellen.

Die nachfolgende Tabelle 1 enthält eine Übersicht über die verwendeten Abkürzungen.

Tabelle 1: Erläuterung der im Zusammenhang mit Magnetresonanztomografie verwendeten Abkürzungen

Kürzel	Bedeutung	Erläuterung
MR / (f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomografie	bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Hirnstrukturen bzw. Hirnaktivierung
T1	longitudinale Relaxation	Zeitraum, bis angeregte Protonen sich wieder in der Ausgangsposition befinden und bei erneuter Anregung maximales Signal geben (T1-gewichtete Bilder bezeichnen Aufnahmen, welche die genaue Darstellung anatomischer Strukturen ermöglichen)
T2	transversale Relaxation	Zeitraum, bis der Energieaustausch benachbarter Protonen abgeschlossen ist und diese wieder maximales Signal geben (T2-gewichtete Bilder bezeichnen Aufnahmen, welche die Darstellung pathologischer Veränderungen ermöglichen)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

TR	Repetitionszeit	Zeitspanne, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht vergeht (um die longitudinale Relaxation T1 zu maximieren)
TE	Echozeit	Zeitspanne, die von der Anregung einer Schicht bis zur Messung des MR-Signals vergeht (um die transversale Relaxation T2 zu maximieren)
BOLD	blood oxygen level dependent contrast	Blutflussreaktion in aktiven Hirnarealen, bei der sauerstoffreiches Blut zu einem stärkeren Kontrast im MR-Bild führt
EPI-Sequenz	echo planar image	schnelle Methode in der MR-Bildgebung, die auf einer einzigen Anregung basiert
	distance factor	Abstand zwischen zwei Schichten, der nicht gemessen wird
FOV	field of view	Bildgröße, d.h. Hirnausschnitt, der insgesamt betrachtet wird
	flip angle	Pulswinkel, um den die Protonen gekippt werden
	voxel	Volumenelement (dreidimensionaler Punkt im Raum)

I.1.4 Empirische Befunde: Funktionelle Bildgebung und Gedächtnis bei Gesunden

Die Ergebnisse verschiedener bildgebender Untersuchungen an gesunden Probanden zeigen, dass zwei Hirnstrukturen anatomisch eine wichtige Rolle bei der Speicherung und dem Abruf gelernter Informationen spielen. Zum einen steuert der Frontallappen Funktionen der Aufmerksamkeit, der Reizverarbeitung und des Informationsabrufs. Zum anderen scheint das Encodieren und Speichern neuen Materials vorwiegend im Temporallappen lokalisiert zu sein. Die verschiedenen Untersuchungen liefern teils einheitliche und teils inkonsistente Befunde zur Aktivierung von Subregionen dieser beiden Strukturen beim Encodieren verbaler Informationen. Als weitgehend gesichert kann gelten, dass die Verarbeitung verbaler Informationen eher linkshemisphärisch und räumlich-visuelle Verarbeitung eher in der rechten Hemisphäre stattfindet. Zur encodierungsbezogenen Aktivierung bei verzögertem Abruf, bei erfolglosem Lernen und bei Personen mit überdurchschnittlicher Gedächtnisleistung gibt es bis dato nur wenige Befunde.

Nachfolgend sind zunächst einige empirische Untersuchungen zu funktioneller Bildgebung und verbalem Lernen bei gesunden Probanden aufgeführt. Die beschriebenen Studien finden sich jeweils am Ende eines Abschnitts in tabellarischer Übersicht.

I.1.4.1 Erfolgreiches verbales Encodieren

Im folgenden werden Ergebnisse von bildgebenden Untersuchungen an gesunden Probanden berichtet, die die Aktivierung verschiedener Hirnregionen während des Encodierens verbalen Materials beschreiben. Bezüglich verschiedener Parameter besteht eine Heterogenität zwischen den Studien hinsichtlich der experimentellen Anordnung, der Datenerhebung und der Auswertung. Zunächst wird exemplarisch eine Studie von Fletcher et al. (2003) zur Untersuchung neuronaler Korrelate des verbalen Encodierens vorgestellt, um das grundsätzliche Vorgehen solcher Arbeiten zu verdeutlichen. Anschließend werden mögliche Unterschiede in den Aktivierungsmustern aufgrund der Verwendung verschiedener experimenteller Paradigmen und Auswertungsstrategien in den einzelnen Studien diskutiert.

Im Rahmen der Studie von Fletcher et al. (2003) wurde der Einfluss zweier Faktoren während des verbalen Encodierens untersucht: die Art der Encodierungsaufgabe (tief versus oberflächlich) und der Effekt des Encodierungserfolgs (später wiedererkannt versus nicht wiedererkannt). Die Autoren boten während einer fMRT-Untersuchung visuell 144 Wörter dar, von denen 72 tief encodiert werden sollten (Ist dieses Wort angenehm?) und 72 oberflächlich (Sind zwei unterstrichene Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge?). Etwa 25 Minuten nach dem Scannen erfolgte die Abfrage über eine Wiedererkennungsaufgabe. Für tiefes gegenüber oberflächlichem Encodieren ergab sich unabhängig von der Wiedererkennungsleistung Aktivierung im linken lateralen Präfrontalcortex, linken medialen Temporallappen, linken Gyrus temporalis medius/superior, Gyrus cinguli, linken medialen Präfrontalcortex und bilateralen Occipitallappen. Hiermit konnten die Ergebnisse anderer Studien repliziert werden. Der linke ventrolaterale Präfrontalcortex wird unter anderem mit semantischer Verarbeitung in Verbindung gebracht. Für oberflächliches gegenüber tiefem Encodieren ergab sich unabhängig von der Wiedererkennungsleistung Aktivierung im rechten Präfrontalcortex und rechten Nucleus caudatus bis Putamen. Der rechte Präfrontalcortex steht eher für die Verarbeitung non-verbalen Materials, was im Rahmen dieser Studie eine Verarbeitung der Buchstabenpositionen bedeuten könnte. Für später wiedererkannte gegenüber nicht wiedererkannten Wörtern ergab sich unabhängig von der Encodierungsaufgabe Aktivierung in Subregionen des linken Präfrontalcortex, linken medialen Temporallappen, Gyrus cinguli und linken medialen Präfrontalcortex. Eine Interaktion zwischen Encodierungsaufgabe und Behaltensleistung ergab für tief encodierte Wörter, die später wiedererkannt wurden, Aktivierung im linken lateralen Präfrontalcortex und linken medialen Präfrontalcortex. Für die oberflächliche Verarbeitung resultierte in der Interaktion kein Effekt. Die Autoren argumentieren, dass in der tiefen Encodierungsbedingung einige Wörter eventuell elaborierter hinsichtlich ihrer semantischen Eigenschaften encodiert werden als andere,

was sowohl mit einer höheren Behaltensleistung einhergeht als auch mit Aktivierung von Subregionen des semantischen Encodierens.

Vergleicht man die zum Thema verbales Encodieren veröffentlichten Studien hinsichtlich der untersuchten Hirnregionen, so wurde in der Mehrzahl der Studien wie bei Fletcher et al. (2003) eine Untersuchung des gesamten Cerebrums vorgenommen, um Aussagen über die encodierungsbezogene Aktivierung für sämtliche Hirnregionen treffen zu können. Diese Studien berichten von linksfrontaler Aktivierung während des verbalen Encodierens, vor allem in Regionen des dorsolateralen präfrontalen Cortex (Shallice et al., 1994; Dolan & Fletcher, 1997; Fletcher et al., 1998b; Jonides et al., 1998; Lidaka et al., 2000; Lepage et al., 2000; Braver et al., 2001) und Gyrus frontalis inferior (Wagner et al., 1998; Lidaka et al., 2000; Kirchoff et al., 2000; Lee et al., 2000; Golby et al., 2001; Otten et al., 2001; Otten et al., 2002; Casasanto et al., 2002). Weiterhin fand sich häufig Aktivierung des lateralen Temporalcortex (Shallice et al., 1994; Wagner et al., 1998; Kirchoff et al., 2000; Lee et al., 2000; Lepage et al., 2000; Otten et al., 2002; Casasanto et al., 2002). Parietale Aktivierung während des verbalen Encodierens wird seltener berichtet (Shallice et al., 1994; Dolan & Fletcher, 1997; Jonides et al., 1998; Otten et al., 2002; Casasanto et al., 2002). Nur wenige dieser Studien konnten eine Aktivierung des medialen Temporallappens während des verbalen Encodierens belegen (Wagner et al., 1998; Lepage et al., 2000; Golby et al., 2001; Otten et al., 2001). Dies könnte darin begründet sein, dass die fMRT nicht sensitiv genug für kleinere medial gelegene Strukturen ist. Aus diesem Grund haben einige Autoren die Region des medialen Temporallappens hochauflösend untersucht. In diesen Studien wurde konsistent von Aktivierung des medialen Temporallappens einschließlich Hippocampus berichtet (Martin et al., 1997; Fernández et al., 1998; Mayes et al., 1998; Strange et al., 2002). Dabei handelt es sich jedoch vorwiegend um kleinere Aktivierungscluster (z.B. Strange et al., 2002). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass eine möglicherweise vorhandene Aktivierung medial temporaler Strukturen bei der Untersuchung des gesamten Cerebrums nicht immer zum Vorschein kommt.

Auch bezüglich der Methode der Stimulusdarbietung existiert Heterogenität zwischen den Studien. Innerhalb der Mehrzahl der Paradigmen erfolgte eine visuelle Darbietung der Wörter, wohingegen in zwei Untersuchungen eine auditorische Darbietung vorgenommen wurde (Shallice et al., 1994; Fletcher et al., 1998b). Fletcher et al. (1998b) beziehen sich in ihrer Darstellung nur auf den Präfrontalcortex, wohingegen Shallice et al. (1994) in ihren Ergebnissen unter anderem von Aktivierung des linken Gyrus temporalis superior (BA 22) berichten, welche das Wernicke-Areal der Sprachverarbeitung umfasst. Dies scheint jedoch nicht spezifisch für eine auditorische Stimulusdarbietung zu sein, da auch Kirchoff et al. (2000), Lee et al. (2000), Otten et al. (2002) und Casasanto et al. (2002) von Aktivierung dieser Region bei visueller Stimulusdarbietung berichten.

Ein bedeutender Unterschied in den Aktivierungsmustern könnte daraus resultieren, ob während des Encodierens eine semantische – also bedeutungshaltige – Verarbeitung des Wortmaterials verlangt wurde. Semantische Verarbeitung geht nach Craik & Lockhart (1972) mit einer höheren Behaltensleistung einher und könnte aufgrund dessen mit quantitativ oder qualitativ unterschiedlichen Aktivierungsmustern gegenüber dem oberflächlichen Encodieren assoziiert sein. Tatsächlich zeigen die Ergebnisse von Fletcher et al. (1998b), dass in einer Kategorisierungs-Bedingung mit geringen semantischen Anforderungen, in der die Wörter bereits strukturiert dargeboten wurden, eine schwächere Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (BA 9, 46) auftrat, als in einer Bedingung, in der die Wörter gänzlich unstrukturiert dargeboten wurden. Auch die Ergebnisse anderer Studien lassen darauf schließen, dass semantische Verarbeitung mit Aktivierung ähnlicher Hirnregionen einhergeht wie nicht-semantische (Wagner et al., 1998; Lepage et al., 2000; Otten et al., 2001, 2002; Fletcher et al., 2003). Von diesen Autoren werden neben anderen Regionen einheitlich linksfrontale Aktivierungen, vor allem des dorsolateralen Präfrontalcortex und des Gyrus frontalis inferior, berichtet. Die gleichen Regionen sind jedoch auch bei nicht-semantischem Encodieren aktiv (z.B. lidaka et al., 2000; Braver et al., 2001; Golby et al., 2001; Casasanto et al., 2002). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass semantisches Encodieren mit quantitativen Unterschieden vor allem in der Aktivierung dorsolateraler und inferiorer Präfrontalregionen einhergeht.

Eine ähnliche Schlussfolgerung lässt sich auch für das assoziative Encodieren, also das Lernen von Wortpaaren oder kurzen Sätzen, ziehen. Hierbei wird sowohl von Aktivierung des linken dorsolateralen Präfrontalcortex (Shallice et al., 1994; Dolan & Fletcher, 1997), des linken Gyrus frontalis inferior (Golby et al., 2001; Casasanto et al., 2002) als auch lateraler Temporalstrukturen (Shallice et al., 1994; Casasanto et al., 2002) berichtet. Während des Encodierens von Einzelwörtern treten in diesen Regionen ebenfalls Aktivierungen auf (z.B. lidaka et al., 2000; Kirchhoff et al., 2000). Dies deutet – ähnlich dem semantischen Encodieren – auf quantitative Unterschiede in der Aktivierung bei assoziativem versus nicht-assoziativem Encodieren hin. Im Gegensatz zu den letztgenannten Studien der Verarbeitung von Einzelwörtern fand sich jedoch bei Dolan & Fletcher (1997) und Golby et al. (2001) auch Aktivierung des linken medialen Temporalcortex, was zusätzlich für qualitative Unterschiede in der Aktivierung während des Lernens von Assoziationen spricht.

Eine wichtige Rolle für Unterschiede in den Aktivierungsmustern könnte auch die Art des Abrufs des gelernten Materials spielen. Innerhalb der Mehrzahl der Studien erfolgte der Abruf über eine Wiedererkennungsaufgabe (Jonides et al., 1998; Mayes et al., 1998; Wagner et al., 1998; lidaka et al., 2000; Kirchhoff et al., 2000; Lee et al., 2000; Braver et al., 2001; Golby et al., 2001; Otten et al., 2001, 2002; Casasanto et al., 2002; Fletcher et

al., 2003); freier Abruf der Wörter fand nur bei Fernández et al. (1998), Fletcher et al. (1998b) und Strange et al. (2002) statt. Da Wiedererkennung nach Edelman (1996) zu einer höheren Reproduktionsleistung als freier Abruf führt, ist davon auszugehen, dass sich beim Encodieren später erinnertes versus vergessener Wörter leicht unterschiedliche Aktivierungsmuster für die verschiedenen Befragungsmethoden ergeben – nicht zuletzt, weil in event-related-Designs daraufhin mehr Scans für das erfolgreiche Behalten in die Berechnung einfließen. Fletcher et al. (1998b) berichten zwar von Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex während des Encodierens – bei dieser Studie handelt es sich jedoch um ein Block-Design, innerhalb dessen der Encodierungserfolg keine Rolle spielte. Unabhängig davon werden hier nur selektiv Regionen des Frontalcortex analysiert. Gleiches gilt für Fernández et al. (1998) und Strange et al. (2002), welche sich ausschließlich mit der Untersuchung des medialen Temporallappens befassten. Somit kann vorerst keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Art des Abrufs mit unterschiedlichen Aktivierungsmustern während des Encodierens assoziiert ist.

Wie soeben im Zusammenhang mit der Untersuchung von Fletcher et al. (1998b) angedeutet, ist auch die Wahl des verwendeten Designs – Block-Design versus event-related – von Bedeutung. Im Rahmen eines Block-Designs können ausschließlich Aussagen über Aktivierungsmuster innerhalb einer Bedingung gegenüber einer anderen – beispielsweise während des Lernens verschiedener Wörter gegenüber dem Lesen eines wiederholt dargebotenen Wortes – getroffen werden. Die individuelle Reaktion des Teilnehmers, z.B. welche Wörter er aus der Lern-Bedingung behalten und welche er vergessen hat, wird nicht berücksichtigt. Eine solche Unterscheidung wird im Rahmen von event-related-Designs getroffen. Hierbei werden die einzelnen Scans nachträglich verschiedenen Bedingungen zugeordnet, so dass eine Berechnung der Aktivierung bei erfolgreich encodierten Wörtern (= später wiedergegebenen) gegenüber nicht-erfolgreich encodierten Wörtern (= später vergessenen) möglich ist. Einen solchen Ansatz haben Wagner et al. (1998), Otten et al. (2001, 2002), Strange et al. (2002) und Fletcher et al. (2003) verfolgt. Sämtliche dieser Autoren beschreiben für das erfolgreiche Encodieren eine Aktivierung des linken Gyrus frontalis inferior (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001, 2002; Strange et al., 2002; Fletcher et al., 2003). Einige Autoren berichten von Aktivierung des linken Gyrus temporalis medius und inferior (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2002) sowie von Aktivierung des linken medialen Temporallappens (Fletcher et al., 2003) – und hier speziell des linken Gyrus parahippocampalis und fusiformis (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2002) sowie des linken anterioren Hippocampus (Otten et al., 2001; Strange et al., 2002). Aus den Ergebnissen dieser Studien lässt sich schlussfolgern, dass das erfolgreiche verbale Encodieren, d.h. das Einprägen von Informationen, die später wiedergegeben werden können, mit Aktivierung von Subregionen der Areale einherzugehen scheint,

welche generell während des verbalen Encodierens aktiviert sind (z.B. Dolan & Fletcher, 1997; Kirchoff et al., 2000; Lepage et al., 2000; Golby et al., 2001; Casasanto et al., 2002).

Bei der Berechnung der Resultate ist es sowohl innerhalb von Block- als auch event-related-Designs bedeutsam, gegen welche Bedingungen die zu lernenden oder behaltene Wörter kontrastiert werden. Auch hier herrscht eine große Heterogenität. Beispielsweise haben im Rahmen von Block-Designs Shallice et al. (1994), Lidaka et al. (2000), Golby et al. (2001) und Casasanto et al. (2002) die verschiedenen zu lernenden Stimuli gegen die wiederholte Darbietung desselben Stimulus kontrastiert und berichten von zum Teil großflächigen Aktivierungen des linken lateralen und inferioren Frontalcortex sowie des linken lateralen und medialen Temporalcortex. Lepage et al. (2000) haben mittels Block-Design das Encodieren von Wörtern mit deren Abruf kontrastiert und für die Encodierungs-Bedingung Aktivierung im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex, bilateralen occipito-temporalen Cortex mit Gyrus occipitalis, lingualis, fusiformis und temporalis inferior sowie im bilateralen medialen Temporallappen gefunden. Demgegenüber berichten Otten et al. (2001, 2002) für Blöcke semantischen gegenüber phonologischen Encodierens stärkere Aktivierung des linken inferioren Präfrontalcortex. Letzgenannte Autoren haben ihre Ergebnisse zusätzlich event-related berechnet. Im Rahmen von event-related-Designs wird zumeist der Kontrast behaltener Wörter gegenüber vergessenen Wörtern bestimmt (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001, 2002; Strange et al., 2002; Fletcher et al., 2003). Auch hier zeigen sich Aktivierungen des linken Gyrus frontalis inferior (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001, 2002; Strange et al., 2002; Fletcher et al., 2003), des linken Gyrus temporalis medius und inferior (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2002) sowie des linken medialen Temporallappens (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001; 2002; Strange et al., 2002; Fletcher et al., 2003). Grundsätzlich deutet ein Vergleich der verschiedenen Kontrastbedingungen darauf hin, dass je weniger Verarbeitungsanforderungen in der Kontrastbedingung gestellt werden, desto mehr Aktivierung in der interessierenden Bedingung resultiert. So zeigen Vergleiche zwischen behaltene und vergessene Wörter Aktivierung in Subarealen der Regionen, die beim Lernen verschiedener Wörter gegenüber der wiederholten Darbietung desselben Wortes aktiviert werden.

Nicht zuletzt spielt bei der Datenauswertung die Wahl der verwendeten Analyse eine Rolle. Im Rahmen einer fixed-effects-Analyse wird allein die residuale Fehlervarianz berücksichtigt. Von daher resultiert diese Analyse meist in stärkeren Aktivierungsmustern als eine random-effects-Analyse, in der zunächst die Varianz innerhalb und anschließend zwischen den Teilnehmern berechnet wird. Aus diesem Grund ist auch nur mittels einer random-effects-Analyse eine Aussage über die Population zulässig, aus der die Stichpro-

be stammt. Abgesehen von Wagner et al. (1998) und Lepage et al. (2000) berichten sämtliche Autoren der in den obigen Abschnitten zitierten Studien Ergebnisse aus random-effects-Analysen. Teilweise wurden in Block-Designs auch Korrelationen mit der Behaltensleistung durchgeführt (Fernández et al., 1998; Lidaka et al., 2000; Casasanto et al., 2002). Die Ergebnisse umfassen mit linken inferioren Frontalregionen sowie lateralen und medialen Temporalregionen dieselben Areale, welche auch bei event-related-Designs für das erfolgreiche Encodieren resultieren (Wagner et al., 1998; Kirchoff et al., 2000; Otten et al., 2001, 2002; Strange et al., 2002; Fletcher et al., 2003).

Die in den vorangegangenen Abschnitten zitierten Studien sind in Tabelle 2 zur Übersicht in chronologischer Reihenfolge zusammengefasst. Ungeachtet der bestehenden Heterogenität hinsichtlich der untersuchten Hirnregion, der Art der Stimulusdarbietung, der Anforderungen während des Encodierens, der Methode des Abrufs, der Wahl des Designs und der Kontrastbedingung sowie der Durchführung der Datenanalyse existieren einige übereinstimmende Ergebnisse zu den Aktivierungsmustern während des verbalen Encodierens.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass verbales Encodieren den meisten Studien zufolge mit einer Aktivierung des linken Frontalcortex einhergeht (Shallice et al., 1994; Dolan & Fletcher, 1997; Fletcher et al., 1998b; Jonides et al., 1998; Wagner et al., 1998, 1999; Lidaka et al., 2000; Kirchoff et al., 2000; Lepage et al., 2000; Braver et al., 2001; Golby et al., 2001; Otten et al., 2001; Casasanto et al., 2002; Fletcher et al., 2003). Häufig wird hierbei der linke dorsolaterale präfrontale Cortex aktiviert (Dolan & Fletcher, 1997; Jonides et al., 1998; Lidaka et al., 2000; Kirchoff et al., 2000; Braver et al., 2001) sowie der linke Gyrus frontalis inferior (Wagner et al., 1998, 1999; Lepage et al., 2000; Golby et al., 2001; Otten et al., 2001; Casasanto et al., 2002). Weiterhin findet sich beim verbalen Encodieren häufig Aktivierung im linken Temporallappen (Dolan & Fletcher, 1997; Martin et al., 1997; Fernández et al., 1998; Mayes et al., 1998; Wagner et al., 1998; Kirchoff et al., 2000; Lepage et al., 2000; Golby et al., 2001; Otten et al., 2001; Casasanto et al., 2002; Strange et al., 2002; Fletcher et al., 2003). Einige Autoren berichten eine Aktivierung des Hippocampus (Dolan & Fletcher, 1997; Fernández et al., 1998; Otten et al., 2001; Strange et al., 2002) und des Gyrus parahippocampalis (Dolan & Fletcher, 1997; Wagner et al., 1998, 1999) sowie des Gyrus fusiformis (Wagner et al., 1998, 1999; Kirchoff et al., 2000; Lepage et al., 2000). Weiterhin wird auch parietale Aktivierung für das Encodieren von Wörtern angegeben (Dolan & Fletcher, 1997; Jonides et al., 1998; Otten et al., 2002).

Das erfolgreiche verbale Encodieren, d.h. das Einprägen von Informationen, die später wiedergegeben werden können, scheint mit Aktivierung von Subregionen der oben beschriebenen Areale einherzugehen. Häufig wird hierbei eine Aktivierung des linken

Gyrus frontalis inferior beschrieben (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001, 2002; Fletcher et al., 2003). Einige Autoren berichten von Aktivierung des linken Gyrus temporalis medius und inferior (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2002) sowie von Aktivierung des linken medialen Temporallappens (Fletcher et al., 2003) – und hier speziell des linken Gyrus parahippocampalis und fusiformis (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2002) sowie des linken anterioren Hippocampus (Otten et al., 2001; Strange et al., 2002).

Tabelle 2: Übersicht über Studien zu erfolgreichem Encodieren

Autor (Jahr) / Hintergrund	Methode	Ergebnisse
Shallice et al. (1994) / Welches neuronale Netzwerk unterliegt dem episodischen Gedächtnis?	PET-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : alle 3 Sekunden auditorisch ein Wortpaar zusammen mit motorischer Interferenzaufgabe dargeboten; <u>Baseline</u> : dasselbe Wortpaar wiederholt dargeboten; <u>Abruf</u> : cueing-Paradigma; <u>Design</u> : Block-Design; <u>Analyse</u> : random-effects	- <u>Encodieren > Baseline</u> : anteriorer Gyrus cinguli (BA 32), linker Gyrus temporalis superior (BA 22) - <u>schwieriger Distraktor (Encodieren > Baseline)</u> : linker Gyrus frontalis medialis (BA 9, 10), rechter Gyrus temporalis medius (BA 21) - <u>leichter Distraktor (Encodieren > Baseline)</u> : linker dorsolateraler präfrontaler Cortex (BA 46)
Dolan & Fletcher (1997) / Mit welchem Lern-Paradigma lässt sich hippocampale Aktivierung nachweisen?	PET-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : Probanden lernten vor dem Scannen Wortpaare bestehend aus Kategorie – Exemplar (z.B. Hund – Boxer); während des Scannens vier Bedingungen: neu-neu, alt-neu, neu-alt, alt-alt; <u>Baseline</u> : -; <u>Abruf</u> : cueing-Paradigma; <u>Design</u> : Block-Design; <u>Analyse</u> : ANCOVA	- <u>semantische Beziehungen (alt-neu+ neu-alt > alt-alt)</u> : linker dorsolateraler präfrontaler Cortex, linker Gyrus frontalis medius (BA 10), medialer Parietallappen (BA 7) - <u>Neuheit (neu-neu > alt-alt)</u> : linker medialer Temporallappen einschließlich Hippocampus und parahippocampaler Regionen
Martin et al. (1997) / Gibt es Aktivierungsunterschiede im MTL bei der Verarbeitung verschiedener Arten von Material mit unterschiedlichen Anforderungen?	PET-Studie (medialer Temporallappen); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens sinnvolle und sinnlose Bilder sowie sinnvolle und sinnlose Wörter für je 500 ms plus 1500 ms ISI dargeboten (keine Lerninstruktion); <u>Baseline</u> : visuelles Rauschen; <u>Abruf</u> : -; <u>Design</u> : Block-Design; <u>Analyse</u> : ANOVA	- <u>Encodieren > Baseline</u> : linker medialer Temporallappen bei allen Stimuli aktiv, stärker jedoch bei <u>sinnvollen Wörtern/Bildern > sinnlosen Wörtern/Bildern</u> - <u>Bilder > Wörter</u> : rechter medialer Temporallappen beim Encodieren der Bilder aktiv, egal ob sinnvoll oder sinnlos

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Autor (Jahr) / Hintergrund	Methode	Ergebnisse
Fernández et al. (1998) / Welche Rolle spielt der mediale Temporallappen beim Encodieren episodischer Informationen und lassen sich Subregionen bestimmen?	<u>fMRT-Studie</u> (medialer Temporallappen); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens Wortlisten präsentiert, die gelernt werden sollten; jedes Wort für 500 ms plus 2500 ms Fixation dargeboten; nach jeder Liste eine Distraktoraufgabe; <u>Baseline</u> : -; <u>Abruf</u> : frei (nach jeder Liste); <u>Design</u> : Block-Design; <u>Analyse</u> : Korrelationen	- <u>Individuelle Korrelationen zwischen Behaltensleistung und Signalintensität</u> : bei 11 von 13 Probanden signifikante positive Korrelation im bilateralen posterioren medialen Temporallappen und bilateralen posterioren Hippocampus (bei sechs Probanden links stärker und bei fünf rechts)
Fletcher et al. (1998b) / Reflektiert eine bestimmte Region des linken Präfrontalcortex organisatorische Prozesse beim Encodieren?	<u>PET-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens Wortlisten lernen und die Wörter dabei semantisch zuordnen (drei Schwierigkeitsstufen von gänzlich ungeordnet bis bereits strukturiert); alle 3 Sekunden wurde auditorisch ein Wort dargeboten; <u>Baseline</u> : -; <u>Abruf</u> : frei (5 Min. nach jeder Liste); <u>Design</u> : Block-Design; <u>Analyse</u> : ANCOVA	- <u>schwierigste Bedingung > mittlere Schwierigkeit bzw. leichteste Bedingung</u> : stärkste Aktivierung im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (BA 9, 46)
Jonides et al. (1998) / Welche Rolle spielt der Parietalcortex beim verbalen Arbeitsgedächtnis?	<u>PET-Studie</u> (Gesamthirn); während des Scannens die drei Bedingungen Encodieren, Speichern und Abruf sinnloser Wörter untersucht; Wörter in der Encodierungsbedingung für je 2000 ms plus 500 ms ISI visuell dargeboten; <u>Baseline</u> : sinnlose Wörter bzw. Fixation; <u>Abruf</u> : während des Scannens Wiedererkennungsaufgabe; <u>Design</u> : Block-Design; <u>Analyse</u> : random-effects	- <u>Encodieren > Baseline (sinnlose Wörter)</u> : nicht sign. Aktivierung des rechten posterioren Parietallappens (BA 40) und rechten Occipitallappens (BA 18) - <u>Speichern > Baseline (Fixation)</u> : linker Frontalcortex (BA 44, BA 6), bilateraler dorsolateraler präfrontaler Cortex (BA 46), rechter posteriorer Parietallappen (BA 40)
Mayes et al. (1998) / Hängt Aktivierung des MTL beim Encodieren mit Neuheit der Stimuli oder assoziativem Encodieren zusammen?	<u>fMRT-Studie</u> (MTL); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens je drei Wörter verschiedener oder gleicher Kategorien in einen Satz einbinden und lernen; jedes Wort visuell für 3000 ms dargeboten; <u>Baseline</u> : -; <u>Abruf</u> : nach dem Scannen Wiedererkennungsaufgabe; <u>Design</u> : Block-Design; <u>Analyse</u> : Regression	- <u>assoziatives verbales Encodieren (= Wörter verschiedener Kategorien) > Encodieren von Einzelwörtern bzw. wiederholtes assoziatives Encodieren bzw. Encodieren bekannter Assoziationen</u> : linker posteriorer medialer Temporallappen

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Autor (Jahr) / Hintergrund	Methode	Ergebnisse
Wagner et al. (1998) / Kann über die Aktivierung während des Encodierens die Behaltensleistung vorhergesagt werden?	fMRT-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe:</u> während des Scannens sollte für Wörter semantisch beurteilt werden, ob diese konkret oder abstrakt sind; die Wörter wurden für je 750 ms plus 1250 ms Fixation visuell dargeboten; <u>Baseline:</u> -; <u>Abruf:</u> ca. 20 Min. nach dem Scannen über eine Wiedererkennungsaufgabe; <u>Design:</u> event-related; <u>Analyse:</u> fixed-effects	- <u>behaltene > vergessene Wörter:</u> linker Gyrus frontalis inferior (BA 44, 6, 45, 47), linker Gyrus temporalis inferior (BA 37), Gyrus fusiformis (BA 37) und Gyrus parahippocampalis (BA 36, 37, 35)
Iidaka et al. (2000) / Ist der linke Präfrontalcortex neben dem Encodieren von Wörtern auch beim Encodieren nicht-verbalen Materials beteiligt?	fMRT-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe:</u> während des Scannens u.a. Wortlisten dargeboten; jeder Stimulus visuell für 4500 ms plus 1500 ms ISI dargeboten; <u>Baseline:</u> wiederholte Darbietung desselben Wortes; <u>Abruf:</u> Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> Korrelationen	- <u>Wörter-Encodieren > Baseline:</u> linker dorsolateraler präfrontaler Cortex, bilateraler ventrolateraler Frontallappen, rechtes Cerebellum, - <u>Korrelationen mit Behaltensleistung:</u> linker Gyrus frontalis inferior (BA 45, 47), linker Gyrus frontalis medius (BA 9)
Kirchhoff et al. (2000) / Untersuchung der Aktivierung beim Encodieren von Stimuli unterschiedlichen Inhalts, unterschiedlicher Neuheit, und späterer Gedächtnisleistung	fMRT-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe:</u> während des Scannens neue und bekannte Bilder und Wörter visuell dargeboten; jeden Stimulus für 2000 ms; <u>Baseline:</u> Fixation; <u>Abruf:</u> ca. 15-20 Min. nach dem Scannen Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design und event-related; <u>Analyse:</u> random-effects	- <u>Encodieren der Wörter > Encodieren der Bilder:</u> linker Frontalcortex (BA 45, 47), linker lateraler Temporalcortex (BA 21,22) - <u>behaltene > vergessene Wörter:</u> Trend im linken Gyrus parahippocampalis und fusiformis sowie rechten Hippocampus (nicht sign.)
Lee et al. (2000) / Geht Encodieren episodischer Informationen tatsächlich mit stärkerer linksfrontaler Aktivierung einher und der Abruf mit rechtsfrontaler?	PET-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe:</u> Probanden während des Encodierens und dem Abruf von Buchstabenkombinationen gescannt, die eher verbal oder visuell verarbeitet werden sollten; jeder Stimulus visuell für ca. 2000 ms dargeboten; <u>Baseline:</u> -; <u>Abruf:</u> während des Scannens Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> conjunction	- <u>Encodieren > Abruf:</u> bilateraler Frontalcortex (BA 10), rechter anteriorer Temporalcortex (BA 38), linke Amygdala - <u>verbales Encodieren > visuelles Encodieren:</u> linker Gyrus frontalis inferior (BA 44), linker Gyrus temporalis medius (BA 22, 21)

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Autor (Jahr) / Hintergrund	Methode	Ergebnisse
Lepage et al. (2000) / Welche Aktivierung zeigt sich bei der assoziativen Verknüpfung von Items?	<p><u>PET-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe</u>: während des Scannens wurde die semantische Verarbeitung von Wörtern in drei Bedingungen untersucht: 0, 1 oder 2 Exemplare waren mit einer Kategorie zu verknüpfen; die Worttriaten wurden visuell für 5500 ms plus 1500 ms ISI dargeboten; <u>Baseline</u>: -; <u>Abruf</u>: während des Scannens cued-recall; <u>Design</u>: Block-Design; <u>Analyse</u>: fixed-effects</p>	<ul style="list-style-type: none"> - bessere Leistung, je mehr Wörter semantisch miteinander verknüpft waren - <u>Encodieren > Abruf</u>: linker dorsolateraler präfrontaler Cortex, bilateraler medialer Temporallappen bilateraler occipito-temporalen Cortex mit Gyrus occipitalis, lingualis, fusiformis und temporalis inferior - <u>Korrelation mit Anzahl der semantischen Beziehungen (2 > 1 > 0)</u>: rechter dorsolateraler präfrontaler Cortex (BA 46), rechter Thalamus, linkes Putamen, rechter Gyrus temporalis inferior (BA 37), rechter medialer Temporallappen (Gyrus parahippocampalis, BA 28), linker medialer Temporallappen (BA 25), rechtes Cerebellum
Braver et al. (2001) / Gibt es Unterschiede in der Aktivierung von präfrontalen Regionen bei Prozessen des Arbeitsgedächtnisses, Langzeitgedächtnisses und dem Abruf? Wie sieht dies bei verschiedenen Materialien aus?	<p><u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn, hier nur Präfrontalcortex berichtet); <u>Stimuli/Aufgabe</u>: während des Scannens n-back-Aufgaben (Arbeitsgedächtnis), langzeitliches Encodieren und Abruf; sowohl Wörter als auch Gesichter visuell für je 2000 ms plus 500 ms Fixation dargeboten; <u>Baseline</u>: -; <u>Abruf</u>: während des Scannens Wiedererkennung; <u>Design</u>: Block-Design; <u>Analyse</u>: random-effects</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>n-back > Encodieren</u>: bilateraler dorsolateraler präfrontaler Cortex (BA 9, 46), rechter frontopolarer Frontalcortex (BA 10) (dieser für Wörter links und für Gesichter rechts stärker aktiviert), rechtes supplementär-motorisches Areal (BA 6) - <u>Encodieren > n-back</u>: linker ventrolateraler Präfrontalcortex (BA 45) bei Wörtern, rechte mediale frontopolare Region (BA 10) bei Gesichtern

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Autor (Jahr) / Hintergrund	Methode	Ergebnisse
Golby et al. (2001) / Ist die Lateralisierung beim Encodieren von verbalem und non-verbalem Material unabhängig von der Verbalisierbarkeit des Materials?	fMRT-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens Szenen, Gesichter, abstrakte Bilder und Wortpaare visuell für je 3500 ms plus 500 ms ISI dargeboten; die Wortpaare sollten in einen Satz eingebunden werden; <u>Baseline</u> : wiederholte Darbietung des gleichen Stimuluspaars; <u>Abruf</u> : nach dem Scannen über Wiedererkennung <u>Design</u> : Block-Design; <u>Analyse</u> : random-effects	- <u>verbales Encodieren > Baseline</u> : linker Gyrus frontalis inferior und medius, linker medialer Temporallappen - <u>Szenen und Gesichter encodieren > Baseline</u> : bilateraler Präfrontalcortex, bilateraler medialer Temporallappen - <u>abstrakte Muster encodieren > Baseline</u> : rechter Präfrontalcortex, rechter medialer Temporallappen
Otten et al. (2001) / Sind bei der semantischen Verarbeitung die gleichen Areale beteiligt wie beim tiefen Encodieren?	fMRT-Studie (Gesamthirn ohne Cerebellum und superiore Regionen); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens semantische oder phonologische Entscheidungen über Wörter treffen; Wörter visuell für 300 ms plus 4500 ms ISI dargeboten; <u>Baseline</u> : -; <u>Abruf</u> : ca. 15 Min. nach dem Scannen Wiedererkennung; <u>Design</u> : Block-Design und event-related; <u>Analyse</u> : random-effects	- <u>semantische > phonologische Entscheidungen</u> : Präfrontalcortex, medialer Temporallappen und Hippocampus - <u>erfolgreiches semantisches Encodieren (behalten > vergessen)</u> : linker ventraler Gyrus frontalis inferior (BA 9/44, 45, 47), linker anteriorer Hippocampus
Otten et al. (2002) / Hängt die dauerhaft erhöhte Aktivierung bestimmter Regionen mit dem erfolgreichen Encodieren zusammen?	fMRT-Studie (Gesamthirn ohne Cerebellum und superiore Regionen); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens semantische oder phonologische Entscheidungen über Wörter treffen; Wörter visuell für 300 ms plus variablen ISI (mind. 2400 ms) dargeboten; <u>Baseline</u> : -; <u>Abruf</u> : ca. 15 Min. nach dem Scannen Wiedererkennung; <u>Design</u> : Block-Design und event-related; <u>Analyse</u> : random-effects	- Aktivierungsniveau korreliert mit Behaltensleistung - <u>semantische > phonologische Wörter</u> : linker inferiorer Präfrontalcortex (BA 45, 47), medialer Parietalcortex (BA 7, 31) - <u>behaltene > vergessene Wörter</u> : linker Gyrus frontalis inferior (BA 47, 45), bilateraler Gyrus temporalis medius (BA 20, 21), superiorer Temporalsulcus (BA 21, 22), Gyrus temporalis inferior (BA 20), Gyrus parahippocampalis / fusiformis (BA 36, 20)

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Autor (Jahr) / Hintergrund	Methode	Ergebnisse
Casasanto et al. (2002) / Welche neuronalen Strukturen sind beim verbalen Encodieren episodischer Informationen beteiligt? Hängt die Aktivierung mit der Behaltensleistung zusammen?	fMRT-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens aus vier Wörtern bestehende Sätze lernen; visuelle Darbietung der Sätze für je 3500 ms plus 500 ms ISI; <u>Baseline</u> : wiederholtes non-verbales Kontrollbild <u>Abruf</u> : nach dem Scannen über Wiedererkennung <u>Design</u> : Block-Design; <u>Analyse</u> : random-effects und Korrelation	- <u>Encodieren von Sätzen > Baseline</u> : linker Gyrus praefrontalis inferior (BA 44) , linker Gyrus temporalis medius (BA 22, 37), rechter Gyrus temporalis superior (BA 39), rechter Gyrus postcentralis (BA 40) - <u>erfolgreiches Sätze-Encodieren (Korrelation mit der Behaltensleistung)</u> : linker Gyrus praefrontalis inferior (BA 44, 45), linker Gyrus temporalis medius (BA 37), linker Gyrus supramarginalis (BA 40)
Strange et al. (2002) / Welche Rolle spielt der perirhinale Cortex für das episodische Gedächtnis?	fMRT-Studie (medialer Temporallappen); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens Wortlisten lernen; nach jeder Liste Distraktoraufgabe (rückwärts zählen); dann Abruf; Wörter visuell für je 400 ms dargeboten + 2500 ms ISI; <u>Baseline</u> : -; <u>Abruf</u> : frei; <u>Design</u> : event-related; <u>Analyse</u> : random-effects	- <u>erfolgreiches Encodieren (behalten > vergessen)</u> : linker anteriorer medialer Temporallappen (perirhinaler Cortex), linker anteriorer Hippocampus, bilateraler entorhinaler Cortex
Fletcher et al. (2003) / Untersuchung des erfolgreichen verbalen Encodierens bei „tiefer“ und „oberflächlicher“ Verarbeitung	fMRT-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe</u> : während des Scannens Wörter in zwei Bedingungen (tiefes vs. oberflächliches Encodieren) lernen; Wörter visuell für je 2000 ms dargeboten + 4250 ms ISI; <u>Baseline</u> : -; <u>Abruf</u> : ca. 25 Min. nach dem Scannen Wiedererkennung; <u>Design</u> : event-related; <u>Analyse</u> : random-effects	- <u>tiefes > oberflächliches Encodieren</u> : linker lateraler und medialer Präfrontalcortex (PFC), Gyrus cinguli, linker Gyrus temporalis medius / superior, linker medialer Temporallappen (MTL), bilateraler Occipitallappen - <u>oberflächliches > tiefes Encodieren</u> : rechter PFC, rechter Nucleus caudatus / Putamen - <u>behalten > vergessen</u> : linker medialer PFC, Gyrus cinguli, linker MTL - <u>Interaktion zwischen Encodierungsaufgabe und Behaltensleistung</u> : linker medialer PFC bei erfolgreicher Wiedererkennung und tiefer Verarbeitung

Legende: ISI = Interstimulusintervall

I.1.4.2 Erfolgreiches verbales Encodieren (Lernintention)

Schwerpunkt der Mehrzahl aller Untersuchungen des verbalen Encodierens ist das erfolgreiche Lernen. Bezüglich der Aktivierung während des erfolgreichen Lernens bzw. der Intention zu Lernen existieren kaum Befunde. Für die vorliegende Arbeit war es von Interesse, Hirnregionen zu identifizieren, welche bei gesunden Probanden mit dem – wenn auch erfolglosen – Bemühen assoziiert sind, Wörter zu lernen. Da Patienten mit Schizophrenie häufig eine schlechtere Leistung des verbalen Gedächtnisses aufweisen als Gesunde, bleibt für die Hauptstudie abzuwarten, ob sich die Regionen des erfolgreichen Encodierens bei Gesunden mit denen des erfolgreichen Encodierens von Patienten mit Schizophrenie überschneiden. Encodierungsbezogene Aktivierung für das erfolglose Lernen wurde hier über einen Vergleich der zu lernenden (aber vergessenen) Wörter mit den zu lesenden Baseline-Wörtern bestimmt (vergessene > gelesene Wörter). Nachfolgend sind zwei Studien angeführt, innerhalb derer die encodierungsbezogene Aktivierung für das erfolglose Lernen bei gesunden Probanden untersucht wurde.

Im Rahmen der fMRT-Studie von Reber et al. (2002) wurde den Probanden während des Lernens von Wortlisten die Instruktion gegeben, diese zu behalten oder zu vergessen. Der Abruf erfolgte etwa 20 Minuten nach der Messung außerhalb des Scanners. Bei einer event-related Auswertung zeigte sich für Wörter, die gelernt werden sollten aber nicht erinnert wurden, gegenüber Wörtern, die vergessen werden sollten, aber erinnert wurden, erhöhte Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli, linken Gyrus frontalis superior und linken anterioren inferioren Präfrontalcortex. Innerhalb eines Block-Designs zeigte sich generell für die Merken- gegenüber der Vergessens-Instruktion Aktivierung im linken inferioren präfrontalen Cortex (BA 9, 45, 46, 47), im anterioren Gyrus cinguli (BA 32), im medialen Gyrus frontalis superior (BA 6), im linken Gyrus temporalis medius (BA 37), in der rechten Insula (BA 13) und im rechten Cerebellum. Diese Areale scheinen mit der Instruktion und somit der Intention zu Lernen zusammenzuhängen.

Casasanto et al. (2002) ließen ihre Probanden während einer fMRT-Untersuchung insgesamt 60 Sätze bestehend aus je vier Wörtern lernen. Außerhalb des Scanners wurde ihnen eine Wiedererkennungsaufgabe gestellt. Die Autoren berichten eine negative Korrelation der Behaltensleistung mit Aktivierung im rechten Gyrus temporalis superior (BA 41, 42).

Die zitierten Studien sind in Tabelle 3 zur Übersicht in chronologischer Reihenfolge zusammengefasst.

Tabelle 3: Übersicht über Studien zu erfolgreichem Encodieren (Lernintention)

Autor (Jahr) / Hintergrund	Methode	Ergebnisse
Reber et al. (2002) / Untersuchung des verbalen Encodierens abhängig von der Instruktion	fMRT-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe:</u> während der Messung wurden Wörter für 1000 ms visuell dargeboten, gefolgt von einem Hinweis, ob sie zu lernen oder zu vergessen seien (1500 ms) sowie einem Fixationskreuz von 500 ms Dauer; <u>Baseline:</u> -; <u>Abruf:</u> nach ca. 20 Min. außerhalb des Scanners über Wiedererkennung; <u>Design:</u> event-related; <u>Analyse:</u> random-effects	- <u>erfolgloses Encodieren = vergessene > behaltene Wörter (bei gegenteiliger Instruktion):</u> linker inferiorer Präfrontal-cortex, Gyrus frontalis superior, anterioren Gyrus cinguli - <u>Merkens-Instruktion > Vergessens-Instruktion:</u> linker inferiorer Präfrontal-cortex (BA 9, 45, 46, 47), medialer Gyrus frontalis superior (BA 6), anterioren Gyrus cinguli (BA 32), linker Gyrus temporalis medius (BA 37), rechte Insula (BA 13), rechtes Cerebellum
Casasanto et al. (2002) / Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Encodierungserfolg und Aktivierung	fMRT-Studie (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe:</u> es wurden für je 3500 ms plus 500 ms ISI aus vier Wörtern bestehende Sätze dargeboten, die gelernt werden sollten; <u>Baseline:</u> wiederholtes non-verbales Kontrollbild <u>Abruf:</u> nach dem Scannen über Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> random-effects	- <u>erfolgloses Sätze-Encodieren (Korrelation mit der Behaltensleistung):</u> Aktivierung im rechten Gyrus temporalis superior (BA 41, 42) korrelierte negativ mit der Behaltensleistung

Legende: ISI = Interstimulusintervall

I.1.4.3 Erfolgreiches verbales Encodieren bei Personen mit hoher Gedächtnisleistung

In jüngster Zeit kam im Bereich der funktionellen Bildgebung verstärktes Interesse an Aktivierungsmustern von Personen mit überdurchschnittlicher Gedächtnisleistung auf. Das Verständnis der Hintergründe überdurchschnittlicher Gedächtnisleistung könnte zur Verbesserung von Lernstrategien für gesunde Personen als auch für Personen mit Gedächtnisbeeinträchtigungen führen. Nachfolgend sind die Studien zu diesem Thema aufgelistet.

Maguire et al. (2000) zeigten auf struktureller Ebene ein größeres Volumen der grauen Substanz im bilateralen posterioren Hippocampus von Taxifahrern, welche als Navigationsexperten angesehen wurden, verglichen mit Kontrollpersonen. Das größere Volumen kann als Folge der Expertise betrachtet werden, da eine Gruppe von Nicht-Taxifahrern, die eine große Bandbreite an Navigationsfähigkeit aufwiesen, keine Korrelation ihrer

Leistung mit dem hippocampalen Volumen zeigten (Maguire et al., 2003a). Diese Befunde sprechen für lokale Plastizität im gesunden menschlichen Erwachsenenengehirn als Funktion von ansteigender Navigationsexpertise. Es scheint eine funktionelle Differenzierung innerhalb des Hippocampus vorzuliegen: der posteriore scheint involviert, wenn vorher gelernte räumliche Information abgerufen wird und der anteriore scheint beim Encodieren neuer Umgebungen eine Rolle zu spielen.

Eine funktionelle Untersuchung wurde von Tanaka et al. (2002) durchgeführt. Hier wurde die Aktivierung beim Verarbeiten von Zahlenreihen bei Rechenbrettexperten und Kontrollprobanden mittels fMRT untersucht. Die Rechenbrettexperten zeigten bilaterale Aktivierung im Gyrus frontalis superior (BA 6), Lobus parietalis inferior (BA 40), Lobus parietalis superior (BA 7) und linken Gyrus cinguli (BA 24). Demgegenüber zeigten die Kontrollprobanden Aktivierung im linken inferioren Frontalcortex (BA 44/6, 45), medialen Frontalcortex (BA 32), der Insula (BA 13), bilateral im ventralen Präfrontalcortex (BA 47) und Lobus parietalis inferior (BA 40) sowie im rechten Cerebellum. Im direkten Vergleich zeigten die Experten gegenüber den Kontrollprobanden Aktivierung des bilateralen superioren Parietallappen (BA 7), rechten superioren Frontalsulcus (BA 6) und rechten inferioren Parietallappen (BA 40). Die stärkere Aktivierung der Rechenexperten befand sich also in Regionen, die mit visuell-räumlicher Verarbeitung in Verbindung gesetzt werden. Die Autoren vermuten, dass die Unterschiede in der Aktivierung die verschiedenen Lernstrategien der beiden Gruppen reflektieren. Vermutlich wird im Umgang mit Rechenbrettern eine räumliche Repräsentation von Zahlen entwickelt.

Maguire et al. (2003b) befassten sich nicht mit einer spezifischen Expertengruppe, sondern sie untersuchten mittels fMRT Personen mit überdurchschnittlichen allgemeinen Gedächtnisfähigkeiten sowie Kontrollprobanden während der Verarbeitung von dreistelligen Zahlen, Gesichtern und Schneeflocken. Die Stimuli sollten für einen späteren Wiedererkennungstest gelernt werden. Als Baseline diente die wiederholte Darbietung desselben Stimulus. Weiterhin wurde die Hirnstruktur der Probanden aufgezeichnet sowie allgemeine neuropsychologische Gedächtnistests außerhalb des MR durchgeführt. In den allgemeinen neuropsychologischen Tests und im visuellen Gedächtnis ergaben sich keine Gruppenunterschiede, beim Arbeits- und Langzeitgedächtnis zeigten die Personen mit hohen Gedächtnisfähigkeiten bessere Leistungen. Es fanden sich keine strukturellen Unterschiede in der Hirnanatomie zwischen den Gruppen. Bei den funktionellen Daten zeigten beide Gruppen während des Lernens Aktivierung des rechten Cerebellums, welche bei den Personen mit hohen Gedächtnisfähigkeiten stärker ausgeprägt war. Zusätzlich zeigten diese gegenüber den Kontrollprobanden Aktivierung des linken medialen Gyrus parietalis superior, bilateralen retrosplenialen Cortex und rechten posterioren Hippocampus bei allen Aufgabentypen. Der rechte Gyrus cinguli, linke Gyrus

fusiformis und linke posteriore inferiore Frontalsulcus war nur bei Zahlen aktiviert; das rechte Pallidum nur bei Gesichtern und das linke Pallidum nur bei den Schneeflocken. Da die Personen mit hohen Gedächtnisfähigkeiten angaben, die Stimuli über eine räumlich-visuelle Strategie gelernt zu haben, scheint ihre parietale, retrospleniale und rechts-hippocampale Aktivierung demnach die Nutzung einer räumlich-visuellen Strategie widerzuspiegeln.

Die in den vorangegangenen Abschnitten zitierten Studien sind in Tabelle 4 zur Übersicht in chronologischer Reihenfolge aufgeführt. Zusammenfassend lässt sich anhand der volumetrischen Untersuchungen von Maguire et al. (2000, 2003a) feststellen, dass jahrelange Navigationsexpertise bei Taxifahrern zu einer Vergrößerung der grauen Substanz im bilateralen Hippocampus führt. Das Fehlen von Korrelationen der Navigationsleistung mit dem Hippocampusvolumen von Kontrollprobanden unterstützt diese Hypothese (Maguire et al., 2003a). Es ist anzunehmen, dass funktionelle Unterschiede über die Zeit zu strukturellen Veränderungen führen. Die Ergebnisse von Tanaka et al. (2002) deuten darauf hin, dass sich die Aktivierungsmuster von Rechenexperten bei der Verarbeitung von Zahlen gegenüber Kontrollprobanden sowohl bezüglich stärkerer Aktivierung in frontalen (BA 6) und parietalen (BA 40) Regionen, als auch hinsichtlich zusätzlicher Aktivierung weiterer parietaler Regionen (BA 7) seitens der Experten unterscheiden. Auch Maguire et al. (2003b) berichten für Gedächtnisexperten gegenüber Kontrollprobanden bei der Verarbeitung von verschiedenen Stimulustypen stärkere Aktivierung im rechten Cerebellum sowie zusätzliche Aktivierung im linken medialen Gyrus parietalis superior, bilateralen retrosplenialen Cortex und rechten posterioren Hippocampus seitens der Experten. Insgesamt lässt sich daraus schlussfolgern, dass eine höhere Gedächtnisleistung mit sowohl quantitativ als auch qualitativ unterschiedlichen Aktivierungsmustern während des Encodierens einhergeht.

Tabelle 4: Übersicht über Studien zu erfolgreichem Encodieren bei Personen mit überdurchschnittlicher Behaltensleistung

Autor (Jahr) / Hintergrund	Methode	Ergebnisse
Maguire et al. (2000) / Unterscheidet sich das hippocampale Volumen von Navigationsexperten von dem der Kontrollprobanden?	PET-Studie (Gesamthirn); volumetrische Untersuchung der grauen Substanz bei Taxifahrern (= Navigationsexperten) und Kontrollprobanden; Analyse: VBM	- <u>Taxifahrer > Kontrollprobanden:</u> mehr Volumen der grauen Substanz im bilateralen posterioren Hippocampus
Maguire et al. (2003a) / Korreliert das hippocampale Volumen auch bei Nicht-Experten mit deren Navigationsleistung?	PET-Studie (Gesamthirn); volumetrische Untersuchung der grauen Substanz von Kontrollprobanden mit unterschiedlicher Navigationsleistung; Analyse: VBM	- keine <u>Korrelation des Hippocampusvolumen mit Navigationsleistung</u> der Kontrollprobanden; größeres Volumen der Taxifahrer (Maguire et al., 2000) scheint also auf deren Expertise zurückzugehen

Tabelle 4 (Fortsetzung):

<p>Tanaka et al. (2002) / Welche Regionen aktivieren Rechenexperten bei der Verarbeitung von Zahlenreihen?</p>	<p><u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe</u>: während des Scannens wurden Rechenbrettexperten und Kontrollprobanden Zahlenreihen visuell für je 3000 ms dargeboten plus 15000 ms Fixation; danach Abruf <u>Baseline</u>: 21 Sekunden ISI; <u>Abruf</u>: 15 Sekunden nach der Darbietung Abruf über Wiedererkennung; <u>Design</u>: event-related <u>Analyse</u>: random-effects (Fixation, d.h. Verzögerungsperiode ausgewertet)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Rechenexperten (Encodieren > Baseline)</u>: bilateraler Gyrus frontalis superior (BA 6), Gyrus cinguli (BA 24), bilateraler Lobus parietalis inferior (BA 40), bilateraler Lobus parietalis superior (BA 7) - <u>Kontrollprobanden (Encodieren > Baseline)</u>: linker inferiorer Frontalcortex (BA 44/6, 45), linker medialer Frontalcortex (BA 32), bilateraler ventraler Präfrontalcortex (BA 47), linke Insula (BA 13), bilateraler Lobus parietalis inferior (BA 40), rechtes Cerebellum - <u>Experten > Kontrollprobanden</u>: rechter superiorer Frontalsulcus (BA 6), bilateraler superiorer Parietallappen (BA 7), rechter inferiorer Parietallappen (BA 40)
<p>Maguire et al. (2003b) / Welches Aktivierungsmuster zeigt sich bei Personen mit überdurchschnittlichem Gedächtnis für die Verarbeitung von Zahlen?</p>	<p><u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli/Aufgabe</u>: Gedächtnisexperten und Kontrollprobanden lernten visuell dargebotene Zahlen, Gesichter und Schneeflocken; jeder Stimulus wurde für 4000 ms dargeboten; zusätzlich strukturelle Aufnahmen und weitere Gedächtnistests außerhalb des MR <u>Baseline</u>: wiederholte Darbietung desselben Stimulus; <u>Abruf</u>: nach dem Scannen Wiedererkennung; <u>Design</u>: Block-Design; <u>Analyse</u>: random-effects</p>	<ul style="list-style-type: none"> - in <u>allg. Neuropsychologie</u> u. visuellem Gedächtnis keine Gruppenunterschiede, beim Arbeits- und Langzeitgedächtnis Experten besser - keine <u>hirnanatomischen Unterschiede</u> zwischen den Gruppen <p><i>Funktionelle Daten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Experten > Kontrollen (alle Aufgabentypen)</u>: bilateraler retrosplenialer Cortex, rechter posteriorer Hippocampus, linker medialer Gyrus parietalis superior - <u>Experten > Kontrollen (Zahlen)</u>: linker posteriorer inferiorer Frontalsulcus, rechter Gyrus cinguli, linker Gyrus fusiformis - <u>Experten > Kontrollen (Gesichter)</u>: rechtes Pallidum - <u>Experten > Kontrollen (Schneeflocken)</u>: linkes Pallidum

Legende: VBM = voxelbasierte Morphometrie; ITI = Intertrial Intervall

I.1.4.4 Ziel der eigenen Untersuchung

Grundsätzlich sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob sich bei Patienten mit Schizophrenie, welche häufig eine schlechtere Gedächtnisleistung als Gesunde aufweisen, quantitative oder qualitative Unterschiede in der encodierungsbezogenen Aktivierung gegenüber Gesunden zeigen. Zunächst wurde die hier geschilderte Pilotstudie zur Untersuchung neuronaler Aktivierungsmuster bei gesunden Probanden während des verbalen Encodierens durchgeführt. Im Rahmen einer event-related fMRT-Studie wurde hierbei die encodierungsbezogene Aktivierung sowohl für das erfolgreiche Lernen bei sofortiger und verzögerter Abfrage (behaltene > vergessene Wörter) als auch für das erfolglose Lernen (vergessene > gelesene Wörter) untersucht. Die jeweiligen Kontraste wurden sowohl für die Gesamtgruppe als auch für Personen mit hoher gegenüber denen mit niedriger Gedächtnisleistung bestimmt. Von besonderem Interesse ist hierbei, ob sich bei Personen mit unterschiedlicher Gedächtnisleistung quantitative oder qualitative Unterschiede in der encodierungsbezogenen Aktivierung zeigen.

I.1.5 Hypothesen

I.1.5.1 Erfolgreiches verbales Encodieren

Eine Vielzahl von Autoren berichten für das verbale Encodieren eine Aktivierung des linken Frontalcortex (z.B. Fletcher et al., 1998b; Jonides et al., 1998; Lee et al., 2000; Braver et al., 2001). Hierbei ist speziell der linke dorsolaterale präfrontale Cortex (z.B. Dolan & Fletcher, 1997; Lidzka et al., 2000; Kirchhoff et al., 2000) sowie der linke Gyrus frontalis inferior (z.B. Wagner et al., 1998, 1999; Lepage et al., 2000; Golby et al., 2001; Casasanto et al., 2002) involviert. Weiterhin findet sich beim verbalen Encodieren häufig Aktivierung im linken Temporallappen (z.B. Mayes et al., 1998; Golby et al., 2001; Casasanto et al., 2002; Fletcher et al., 2003). Einige Autoren berichten eine Aktivierung des Hippocampus (z.B. Dolan & Fletcher, 1997; Fernández et al., 1998; Otten et al., 2001; Strange et al., 2002) und des Gyrus parahippocampalis (z.B. Dolan & Fletcher, 1997; Wagner et al., 1998) sowie des Gyrus fusiformis (z.B. Wagner et al., 1998; Kirchhoff et al., 2000; Lepage et al., 2000).

Erfolgreiches verbales Encodieren, also das Lernen von Informationen, die später wiedergegeben werden können, scheint mit Aktivierung von Teilbereichen der oben beschriebenen Regionen einherzugehen. Dabei scheinen der linke Gyrus frontalis inferior (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001, 2002; Fletcher et al., 2003), der linke Gyrus temporalis medius und inferior (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2002) sowie der linke mediale Temporallappen (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001, 2002; Strange et al., 2002;

Fletcher et al., 2003) eine Rolle zu spielen, wobei eine Aktivierung medialer Temporalregionen nicht konsistent berichtet wird.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass während des erfolgreichen verbalen Encodierens linksfrontale Aktivierung zu erwarten ist, welche sich vorwiegend auf inferiore und dorsolaterale Regionen des linken Präfrontalcortex erstreckt. Weiterhin ist die Aktivierung linkshemisphärischer lateraler Temporalregionen zu erwarten. Da eine Aktivierung medialer Temporalstrukturen während des verbalen Encodierens häufig nur bei hochauflösenden Untersuchungen dieser Region berichtet wird (z.B. Fernández et al., 1998; Strange et al., 2002), kann eine Aktivierung in diesem Bereich nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden.

Hypothese 1 Anhand der berichteten Befunde wird für die vorliegende Studie erwartet, dass erfolgreiches verbales Encodieren für das kurzzeitige Behalten – also das Lernen von Wörtern, die unmittelbar frei reproduziert werden – mit Aktivierung in Regionen des linken Frontal- und Temporallappen einhergeht. Die größte Aktivierung soll sich hierbei im Bereich des linken dorsolateralen und inferioren präfrontalen Cortex und Strukturen des linken lateralen Temporallappens zeigen.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erfolgte neben dem unmittelbaren Abruf der gelernten Wörter auch ein verzögerter Abruf nach etwa 30 Minuten. Nur wenige Untersuchungen befassen sich bis dato mit dem Vergleich von kurz- und langfristigem Behalten verbaler Informationen. Diese Studien haben sich vorwiegend auf den Abruf des gelernten Materials konzentriert (z.B. Squire et al., 1992; Tulving et al., 1994b; Andreasen et al., 1995). In einigen der bereits unter I.1.3.1 zitierten Studien erfolgte der Abruf des Materials etwa 15 – 20 Minuten nach dem Encodieren außerhalb des Scanners (Wagner et al., 1998; Kirchhoff et al., 2000; Otten et al., 2001, 2002; Fletcher et al., 2003). Sämtliche Autoren berichten von Aktivierung des linken inferioren Frontalcortex (BA 44, 45, 47), linken Temporalcortex (BA 20, 21, 22) und teilweise auch von der Aktivierung medialer Temporalregionen (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001; 2002; Fletcher et al., 2003) während des Encodierens.

Die Ergebnisse der Studien, innerhalb derer eine Abfrage des Materials nach 15 – 20 Minuten erfolgte, deuten demzufolge auf ähnliche Aktivierungsmuster wie bei der unmittelbaren Abfrage hin.

Hypothese 2 Es wird erwartet, dass erfolgreiches verbales Encodieren für das langfristige Behalten – also das Lernen von Wörtern, die verzögert frei reproduziert werden – mit ähnlichen Aktivierungsmustern wie für das kurzzeitige Behalten einhergeht. Eventuell zeigen sich in linksfrontalen und linkstemporalen Regionen quantitative oder qualitative Unterschiede zur sofortigen Abfrage. Diese sollten vorwiegend im Bereich des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex und Strukturen des linken lateralen Temporallappens auftreten.

I.1.5.2 Erfolgloses verbales Encodieren (Lernintention)

Über Aktivierung während der Intention zu Lernen bzw. dem nicht-erfolgreichen Lernen existieren kaum Befunde. Reber et al. (2002) berichten für das Encodieren von Wörtern, die gelernt werden sollten aber nicht erinnert wurden, gegenüber Wörtern, die vergessen werden sollten, aber erinnert wurden, erhöhte Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli, Gyrus frontalis superior und linken inferioren präfrontalen Cortex. Casasanto et al. (2002) berichten eine negative Korrelation der Behaltensleistung für Sätze mit der Signalintensität im rechten Gyrus temporalis superior (BA 41, 42) während des Encodierens.

Hypothese 3 Für die Lernintention, definiert als Wörter, die gelernt werden sollten, aber nicht wiedergegeben wurden, wird eine Aktivierung des Gyrus cinguli, präfrontaler Regionen sowie rechtstemporaler Areale erwartet.

I.1.5.3 Erfolgreiches verbales Encodieren bei Personen mit hoher Gedächtnisleistung

Analog der eher dürftigen Befundlage zur encodierungsbezogenen Aktivierung bei Personen mit überdurchschnittlichen Leistungen lässt sich davon ausgehen, dass diese strategiespezifische Hirnregionen aktivieren. Sowohl Tanaka et al. (2002) als auch Maguire et al. (2003b) berichten von Aktivierung parietaler Regionen bei Gedächtnisexperten, welche vermutlich die Anwendung einer räumlich-visuellen Strategie widerspiegeln. Maguire et al. (2003b) geben zusätzlich eine Aktivierung des rechten posterioren Hippocampus bei den Experten während der Verarbeitung von Zahlen an. Die stärkere Aktivierung des Hippocampus ließe sich auch aus verschiedenen neurobiologischen Gedächtnismodellen ableiten (Squire et al., 1983; Cohen & Eichenbaum, 1993;

Kesner & DiMattia, 1987; Kesner, 1998), welche die Wichtigkeit des Hippocampus für erfolgreiches Lernen und Behalten betonen. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen der beiden bildgebenden Studien schlussfolgern, dass eine höhere Gedächtnisleistung sowohl mit quantitativ als auch qualitativ unterschiedlichen Aktivierungsmustern während des Encodierens einhergeht. Bis dato gibt es keine Befunde zu Aktivierungsmustern während des verbalen Encodierens bei Personen mit überdurchschnittlicher Leistung.

Hypothese 4 Es wird erwartet, dass Probanden mit hoher Behaltensleistung verglichen mit Personen mit niedriger Leistung qualitative Unterschiede in den Aktivierungsclustern während des Encodierens zeigen. Eine stärkere Aktivierung könnte strategieabhängig beispielsweise in parietalen Regionen auftreten. Weiterhin wird erwartet, dass sich bei Personen mit hoher Behaltensleistung quantitative Unterschiede in der encodierungsbezogenen Aktivierung hippocampaler Regionen zeigen.

I.2 Methode

I.2.1 Stichprobe

Für die Teilnahme an der Pilotstudie wurden gesunde Probanden aus dem Bekannten- und Kollegenkreis der an der Untersuchung beteiligten Mitarbeiter rekrutiert. Die Studie wurde seitens der Ethik-Kommission der Universität Essen genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Probanden wurden vom Ablauf der Untersuchung in Kenntnis gesetzt und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme. Als Entgelt für ihre Unterstützung erhielten die Teilnehmer einen Ausdruck ihrer strukturellen Aufnahme; eine finanzielle Aufwandsentschädigung wurde nicht entrichtet.

An der Studie nahmen 15 gesunde Probanden teil. Es handelte sich hierbei um acht weibliche und sieben männliche Teilnehmer, von denen 14 Rechtshänder waren. Das Alter der Probanden betrug 25 bis 40 Jahre mit einem Mittelwert von 30.9 (SD 3.9) Jahren. Sämtliche Probanden hatten laut eigener Angabe keine psychiatrische oder neurologische Erkrankung in der Vorgeschichte. Das Bildungsniveau der Teilnehmer war hoch, 13 Probanden hatten Abitur und 11 Personen hatten ein Studium absolviert (Tabelle 5). Die Gruppe wurde anhand ihrer Behaltensleistung unterteilt. Die beiden Untergruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Geschlecht, Händigkeit, Alter oder Bildungsniveau.

Tabelle 5: Demografische Daten der Untersuchungsteilnehmer

		Gesamt- gruppe (N = 15)	hohe Leistung (N = 7)	niedrige Leistung (N = 8)
N Geschlecht	weiblich:	8	5	3
	männlich:	7	2	5
N Händigkeit	rechts:	14	7	7
	links:	1	0	1
Ø Alter (SD) [Spannweite]		30.9 (3.9) [25 – 40]	30.9 (4.9) [25 – 40]	31.0 (3.2) [26 – 34]
N Schulabschluss	Abitur:	13	7	6
	Realschule:	2	0	2
	Studium:	10	5	5
N Weitere Ausbildung	Ausbildung:	4	1	3
	beides:	1	1	0
Ø Schuljahre (SD)		12.5(1.1)	12.9(0.4)	12.1(1.4)
Ø Schul- + Unijahre (SD)		16.6(3.4)	18.1(2.5)	15.3(3.7)
Ø Ausbildungsjahre (SD)		1.0(1.5)	0.9(1.5)	1.1(1.6)

(Legende: N = Anzahl; Ø = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

I.2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Kliniken Essen statt. Die Erhebung der bildgebenden Daten fand am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Essen statt.

I.2.2.1 Stimulusmaterial

Während der fMRT-Untersuchung wurden insgesamt neun Wortlisten à 22 Wörter dargeboten. Bei den Wörtern handelte es sich ausschließlich um ein- bis zweisilbige Nomen mit einer Länge von zwei bis fünf Buchstaben (Quelle: <http://wortschatz.uni-leipzig.de/>, Link „Wortlisten“). Die Wörter wurden anhand ihrer Häufigkeit im deutschen Sprachgebrauch ausgewählt und zählten zu den 1.000 häufigsten Wörtern. Die Zusammenstellung der Listen erfolgte nach dem Kriterium, dass innerhalb der Listen möglichst keine Assoziationen zwischen den Wörtern vorhanden waren. Dies wurde zum einen über die Assoziationsnetzwerke auf der genannten Homepage bestimmt und zum anderen wurden Probanden in einem Vorversuch befragt. Die verwendeten Wortlisten befinden sich in Anhang A.

I.2.2.2 Aufgabe

Die Probanden erhielten vor dem Betreten des Scanners die Instruktion, dass sie sieben der neun Wortlisten lernen sollten, ohne dabei eine elaborierte Strategie anzuwenden. Die fünfte und neunte Liste sollte nicht gelernt, sondern nur gelesen werden. Sie dienten bei der späteren Auswertung als Baseline-Bedingung. Im Verlauf der Messung bestand zwischen den einzelnen Wortlisten die Möglichkeit, über eine Gegensprechanlage mit den Probanden zu kommunizieren. Auf diese Weise erfolgte vor der Darbietung jeder Liste die Instruktion, ob diese gelernt oder gelesen werden sollte. Unmittelbar nach Darbietung jeder Liste erfolgte der freie Abruf der behaltenen Wörter (sofortiger Abruf). Die Probanden erhielten hierfür 90 Sekunden Zeit und die Reihenfolge der Reproduktion war beliebig. Die genannten Wörter wurden sowohl handschriftlich als auch per Tonband protokolliert. Für die fünfte Wortliste (Bedingung: nur Lesen) erfolgte kein anschließender Abruf. Nach der neunten Liste, die ebenfalls nur gelesen werden sollte, erfolgte ein für die Probanden unerwarteter Abruf, um überprüfen zu können, ob die Instruktion des Nicht-Lernens befolgt wurde. Nachdem die Probanden den Scanner verlassen hatten, wurden sie bezüglich ihrer angewandten Lernstrategie befragt. Weiterhin wurden sie gebeten, alle Wörter, an die sie sich noch erinnerten, frei und in beliebiger Reihenfolge zu reproduzieren (verzögerter Abruf).

I.2.2.3 Darbietung der Wortlisten

Die Reihenfolge der Wortlisten war für alle Probanden gleich, innerhalb der Listen wurden die Wörter randomisiert dargeboten. Jede Wortliste begann mit dem Satz „Achtung! Gleich geht's los!“ und einem nachfolgenden Countdown von „4“ auf „1“. Anschließend wurden pro Liste die Wörter im Wechsel mit Fixationskreuzen dargeboten. Am Ende jeder Liste erschien der Wortlaut „Vielen Dank!“. Alle Stimuli wurden visuell für eine Dauer von 2.4 Sekunden präsentiert und in weißer Schrift mittig auf schwarzem Hintergrund dargeboten (Abbildung 6).

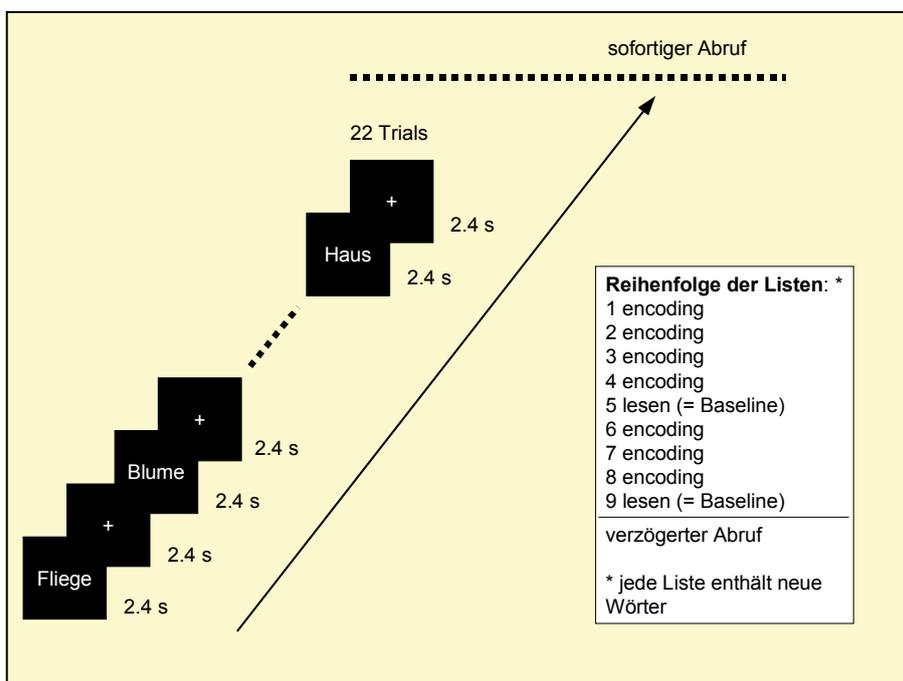


Abbildung 6: Darbietung der Wortlisten
(Legende: encoding = zu lernende Liste)

Die Darbietung des Stimulusmaterials erfolgte über das Programm ERTS (Experimental Run-Time System; BeriSoft Cooperation, Frankfurt, Germany). Für die Versuchssteuerung der Wortlistenpräsentation wurde das Triggersignal des Scanners verwendet. Dieses wurde nach Bearbeitung durch ein Computerprogramm (institutsinterne Software) in das Stimulationsprogramm geleitet. Über dieses Signal steuerte ERTS die Präsentation der Wortlisten, die dann über einen geeigneten Video-Beamer aus dem Steuerraum durch ein Fenster auf eine Präsentationsleinwand im Messraum projiziert wurden (Abbildung 7). Die Probanden lagen während der Untersuchung im Scanner und sahen die Wortlisten über einen oberhalb der Augen montierten Spiegel. Der horizontale Blickwinkel betrug 5°.

dicke (Abbildung 8). Der Abstand (distance factor) zwischen den einzelnen Schichten betrug 10% (0.4 mm). Insgesamt wurde demnach ein sagittaler Hirnausschnitt von 10.56 cm abgebildet. Die Repetitionszeit (TR) betrug 2.4 s und die Echozeit (TE) 60 ms. Der Pulswinkel (flip angle) belief sich auf 90° und die Bildgröße (field of view: FOV) betrug 22 cm. Die Auflösung betrug 64 x 64 Voxel mit einer Voxelgröße von 3.4 x 3.4 x 4.0 cm. Die Schichten wurden interleaved erhoben, d.h. die sie wurden nicht nacheinander gemessen, sondern in verschachtelter Form: zunächst die zweite, dann die vierte, usw. bis zur 24. und dann die erste, dritte, usw. bis zur 23. Schicht. Der Grund hierfür besteht in einer Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Verminderung des Übersprechens der Magnetisierung zwischen benachbarten Schichten.

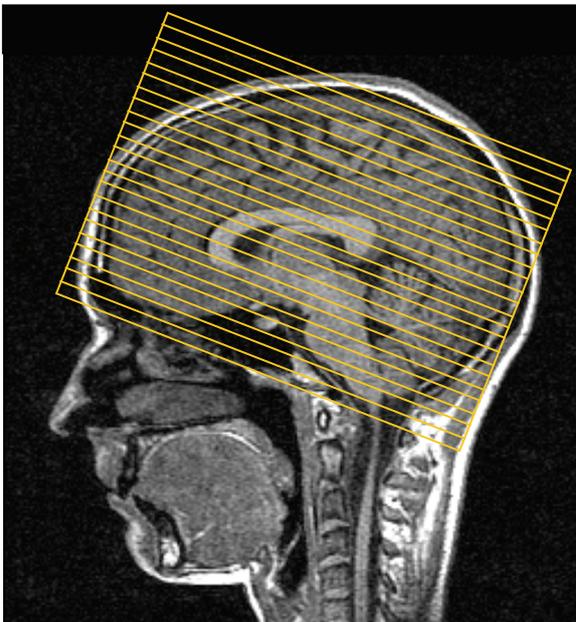


Abbildung 8: Aufzeichnung der 24 axialen Schichten.

I.2.3 Datenauswertung

Die Auswertung der Verhaltensdaten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 11.0 (SPSS Incorporated, Chicago, USA) und zur Auswertung der Bildgebungs-Daten wurde das Statistical Parametric Mapping SPM99 verwendet (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

I.2.3.1 Verhaltensdaten

Zur Prüfung auf Abweichung von der Normalverteilung der Daten wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test herangezogen.

Für die Bestimmung der mittleren Anzahl behaltener Wörter bei der sofortigen und verzögerten Abfrage wurden jeweils für die Gesamtgruppe und für die nach der Behaltensleistung unterteilten Gruppen arithmetische Mittel berechnet.

Die Unterteilung der Gruppe in Personen mit hoher und solche mit niedriger Behaltensleistung wurde anhand des Medians der Behaltensleistung vorgenommen. Die Prüfung von Unterschieden in der Behaltensleistung zwischen diesen Gruppen erfolgte mit Hilfe eines T-Tests für unabhängige Stichproben.

Die Anzahl übereinstimmend sofort und verzögert wiedergegebener Wörter wurde mit Hilfe des Chi²-Test auf Signifikanz überprüft. Weiterhin wurde eine zweifaktorielle multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den beiden Faktoren „Wortliste sofortige Abfrage“ und „Wortliste verzögerte Abfrage“ berechnet (je sieben Stufen entsprechend den zu lernenden Listen), um Interaktionseffekte zwischen Abfragezeitpunkt und Wortlistendarbietung zu überprüfen.

Unterschiede in der mittleren Anzahl behaltener Wörter pro Wortliste wurden mit Hilfe einer multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor „Wortliste“ berechnet. Der Messwiederholungsfaktor hatte acht Stufen: sieben zu lernende Listen und die letzte Baseline-Liste mit der unerwarteten Abfrage. Über die paarweisen Vergleiche erfolgte die Aussage über Unterschiede in der Behaltensleistung zwischen den Wortlisten.

Die Varianzanalysen wurden Bonferroni-korrigiert, um die Wahrscheinlichkeit zufällig signifikanter Ergebnisse durch multiple Vergleiche zu reduzieren. Ein Ergebnis von $p < .10$ wird als tendenziell signifikant, ein Ergebnis von $p < .05$ als signifikant und ein Ergebnis von $p < .01$ als hoch signifikant angesehen.

1.2.3.2 Konvertierung der Bilddaten

Zunächst erfolgte für jeden Probanden eine Konvertierung der horizontalen Schichten, um die Daten für das Programm SPM lesbar zu machen. Hierzu wurde die institutseigene Software YASCon (Armin de Greiff, Essen) verwendet. Im Rahmen der Konvertierung wurden die Aufnahmen um die Z-Achse geflippt, so dass bei späterer Ansicht der Bilder die rechte Hemisphäre der rechten Bildseite entsprach.

1.2.3.3 Bestimmung des Ausgangspunkts (Origin)

Im nächsten Schritt wurde in SPM99 der Ausgangspunkt für das Talairach-Koordinatensystem bestimmt, mit dessen Hilfe später die Regionen der Aktivierung angegeben

werden (Talairach & Tournoux, 1988). Dieser Ausgangspunkt liegt in der anterioren Kommissur (AC-Linie) und stellt im Talairach-System den Nullpunkt dar. Bei der anterioren Kommissur handelt es sich um einen Faserstrang, der die beiden Hemisphären miteinander verbindet. Die Kommissur liegt direkt vor der Fornix und ist auf den meisten strukturellen Aufnahmen gut zu erkennen (Abbildung 9).

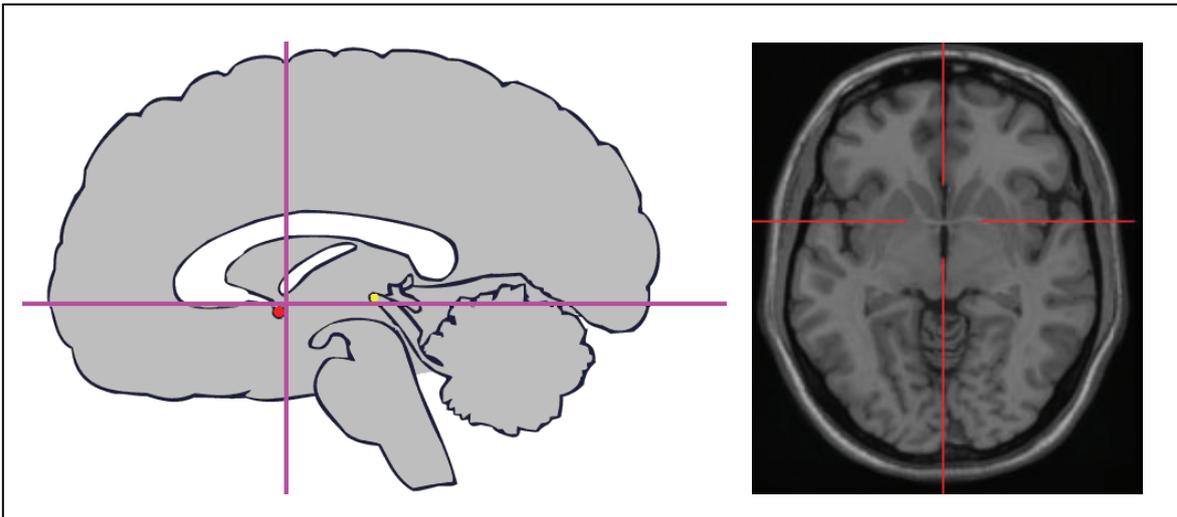


Abbildung 9: Anteriore Kommissur (AC-Linie)

(Quelle: <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/antcomm.html>)

1.2.3.4 Vorverarbeitung der Bilddaten

Aufgrund des unter Punkt 1.1.3.4 "Repetitionszeit (TR)" beschriebenen T1-Effekts wurden von den 49 Volumen pro Run die ersten vier (= Countdown) nicht mit in die Auswertung aufgenommen. Weiterhin wurde das letzte Volumen (= Danksagung) von der Datenanalyse ausgeschlossen, so dass noch 44 Aufnahmen pro Wortliste resultierten.

Im ersten Auswertungsschritt wurde das „slice timing“ für jeden Untersuchungsteilnehmer vorgenommen. Hierbei handelt es sich um eine Korrektur über die Zeit für die innerhalb jeden Volumens aufgezeichneten Schichten. Im Rahmen des slice timing wird eine Phasenverschiebung durchgeführt, so dass jede Schicht die Werte erhält, welche resultiert wären, wenn die jeweilige Schicht zu Beginn der Akquisition aufgezeichnet worden wäre. Slice timing empfiehlt sich bei event-related-Modellen (s. 1.2.3.3.5 "Statistische Analyse der Bilddaten“) und sollte bei interleaved designs mit verschachtelter Schichtaufzeichnung als erster Vorverarbeitungsschritt durchgeführt werden (Quelle: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm99.html>). Die Parameter des slice timing befinden sich in Anhang B.

Der zweite Auswertungsschritt bestand im Realignment, d.h. in der Bewegungskorrektur für jeden Probanden. Dieser Schritt ist notwendig, da Bewegung eine konfundierende

Variable in fMRT-Untersuchungen darstellen kann und möglicherweise zu Veränderungen der Signalintensität führt (Friston et al., 1996). Im Zuge des Realignment wird das erste Volumen eines jeden Runs auf das erste Volumen des ersten Runs neu ausgerichtet. Anschließend werden nachfolgende Volumen innerhalb jeden Runs auf das erste des jeweiligen Runs neu ausgerichtet. Zusätzlich erfolgt eine Fehlerkorrektur für bewegungskorrelierte Varianz (Friston et al., 1995a, 1995b). Die Parameter des Realignment befinden sich in Anhang B.

Anschließend wurde in einem dritten Schritt die Normalisierung der Bilder für jeden Teilnehmer durchgeführt - hierbei werden über eine räumliche Transformation die Volumen einer Standardvorlage angepasst und auf diese Weise anatomische Unterschiede zwischen den Probanden ausgeglichen, um die Daten vergleichbar zu machen. Diese Standardvorlage (SPM-EPI-Template) basiert auf dem Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI; Cocosco et al., 1997). Die Parameter der Normalisierung befinden sich in Anhang B.

Der vierte und letzte Schritt in der Datenvorverarbeitung bestand im Smoothing. Dies ist eine Voraussetzung für die Gaussche Feldtheorie (Friston, 2002; s. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/dox.html>). Durch Smoothing werden die erhobenen Daten geglättet, um eine Verbesserung des Signal-Rauschen-Verhältnisses zu erzielen. Beim Glätten erfolgt eine gewichtete, additive Verknüpfung eines Bildpunktes mit benachbarten Bildpunkten. Hierzu muss die Breite des verwendeten Filters bestimmt werden (FWHM: full width at half maximum = volle Breite bei halbem Maximum der Kurve). Empfohlen wird das 2- bis 3fache der gescannten Voxelgröße bzw. bei Gruppenstudien 6 – 10 mm; in der vorliegenden Studie wurde der Filter auf 10 mm gesetzt (Friston et al., 1995a, 1995b). Die Parameter des Smoothing befinden sich in Anhang B.

I.2.3.5 Modellbildung

Die Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte getrennt nach sofortiger und verzögerter Abfrage, wobei von den insgesamt 15 Probanden nur 12 verzögert befragt wurden. Es wurde jeweils die Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens, d.h. des Lernens später behaltener gegenüber vergessenen Wörtern (behalten > vergessen) und während des erfolglosen Encodierens (Lernintention), d.h. vergessenen gegenüber gelesenen Wörtern (vergessen > Baseline) bestimmt. Weiterhin wurde in einem direkten Kontrast die Aktivierung während des Encodierens verzögert behaltener gegenüber sofort behaltene Wörter bestimmt (behalten_verzögert > behalten_sofort).

Zusätzlich erfolgte für die sofortige Abfrage eine Unterteilung der Gruppe anhand des Medians der Behaltensleistung in Personen mit hoher (N = 7) und solche mit niedriger Reproduktionsleistung (N = 8). Für die beiden Untergruppen wurde ebenfalls die Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens (niedrige Leistung: behalten > vergessen; hohe Leistung: behalten > vergessen) und während des erfolglosen Encodierens (niedrige Leistung: vergessen > Baseline; hohe Leistung: vergessen > Baseline) bestimmt. Weiterhin wurden die Gruppen direkt bezüglich des erfolgreichen Encodierens (niedrige > hohe Leistung: behalten; hohe > niedrige Leistung: behalten) und des erfolglosen Encodierens (niedrige > hohe Leistung: vergessen; hohe > niedrige Leistung: vergessen) verglichen. Für die verzögerte Abfrage war diese Unterteilung aufgrund der geringen Gruppengröße nicht möglich. Insgesamt wurden folglich zwölf verschiedene Analysen durchgeführt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht über die durchgeführten Analysen

	sofortige Abfrage (N = 15)	verzögerte Abfrage (N = 12)
Gesamtgruppe	1. <u>erfolgreiches Encodieren:</u> behalten > vergessen 2. <u>erfolgloses Encodieren (Lernintention):</u> vergessen > Baseline	3. <u>erfolgreiches Encodieren:</u> a) behalten > vergessen b) behalten_verzögert > behalten_sofort
nach Behaltensleistung unterteilte Gruppe (hohe Leistung: N = 7; niedrige Leistung: N = 8)	5. <u>erfolgreiches Encodieren:</u> a) niedrig: behalten > verg.; b) hoch: behalten > verg.; c) niedrig > hoch: behalten; d) hoch > niedrig: behalten 6. <u>erfolgloses Encodieren (Lernintention):</u> a) niedrig: verg. > Baseline; b) hoch: verg. > Baseline; c) niedrig > hoch: verg.; d) hoch > niedrig: verg.	

I.2.3.6 Statistische Analyse der Bilddaten

Entsprechend der oben beschriebenen zwölf Analysen (Tab. 6) wurde die Auswertung der Bilddaten vorgenommen. Es handelt sich jeweils um ein event-related-Modell – also ereignisbezogenes Modell – da die Bestimmung der interessierenden Ereignisse anhand der Reaktion der Probanden erfolgte, z.B. für das erfolgreiche Encodieren: behaltene > vergessene Wörter. SPM99 verwendet hierfür ein allgemeines lineares Modell (General Linear Model, GLM). Hierüber werden - ähnlich wie bei konventionellen Analysen für diskrete Daten - die Parameter geschätzt. Das Allgemeine Lineare Modell basiert auf der Gleichung $Y = X\beta + \epsilon$, d.h. die beobachtete Antwort Y basiert auf der linearen Kombina-

tion einer erklärenden Variablen X mit einem Fehlerwert ϵ (Friston, 2002; s. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/dox.html>). Bei X handelt es sich um die Designmatrix (Abb. 9), in deren Spalten sich die unabhängigen Variablen / Kovariaten / Regressoren befinden sowie auch Störvariablen. Innerhalb jedes Modells wird eine Varianzanalyse separat für jedes Voxel berechnet. Aus den Ergebnissen dieser Varianzanalysen wird für jedes Voxel eine t -Statistik erstellt, die sowohl als Tabelle als auch als Bild dargestellt wird. Es gibt weiterhin die Möglichkeit, eine Signifikanzkorrektur für multiple Vergleiche durchzuführen, die auf der Gausschen Feldtheorie (Gaussian Theory of Random Fields, GRF) basiert (Friston, 2002; s. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/dox.html>). Diese Korrektur ist vergleichbar mit der Bonferroni-Korrektur für diskrete Daten. Da es sich bei der vorliegenden Studie um ein exploratives Design handelt, werden auch nicht-korrigierte Ergebnisse berichtet, die bei einer Signifikanzkorrektur entfallen wären, aber auf wichtige Aktivierungen hinweisen können. Als Signifikanzniveau der Aktivierungsstärke wurde ein Wert von $p < .001$ (unkorrigiert) zugrunde gelegt, wobei Cluster von mindestens 10 zusammenhängenden Voxeln als signifikant aktiviert betrachtet wurden.

Zunächst wurde für alle zwölf Auswertungsstrategien jeweils eine fixed-effects Analyse berechnet. Im Rahmen dieser Analyse werden die Rohdaten aller Probanden in ein Gesamtmodell eingefügt. SPM berücksichtigt hierbei nur eine Varianzkomponente, die residuale Fehlervarianz. Aus diesem Grund sind anhand der Ergebnisse nur Rückschlüsse für die untersuchte Stichprobe zulässig.

Weiterhin wurde für alle zwölf Auswertungsstrategien jeweils eine random-effects Analyse berechnet. Hierbei handelt es sich um eine zweistufige Auswertung. Sie erfolgt zunächst über die einzelnen Probanden, so dass die Varianz innerhalb jedes Teilnehmers berechnet wird. In einem zweiten Schritt wird anhand der Ergebnisse aus den Einzelanalysen die Auswertung über alle Teilnehmer durchgeführt, so dass die Varianz zwischen den Probanden berechnet wird. Dieses Vorgehen erlaubt Rückschlüsse auf die Population, aus der die Stichprobe stammt. Die Parameter der Modellbildung für die Einzelprobanden- und Gruppenanalysen befinden sich in Anhang B.

I.3 Ergebnisse

Nachfolgend werden zunächst die Verhaltensdaten, d.h. die Behaltensleistung der Probanden, und im Anschluss daran die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung dargestellt.

I.3.1 Verhaltensdaten

Die Darstellung der Verhaltensdaten gliedert sich nachfolgend in die Behaltensleistung der Probanden bei der sofortigen Abfrage (N = 15), bei der verzögerten Abfrage (N = 12) und nach der Unterteilung der Stichprobe in Personen mit hoher (N = 7) und solche mit niedriger Behaltensleistung (N = 8).

I.3.1.1 Sofortige Abfrage

Bei der sofortigen Abfrage wurden von den insgesamt 154 zu lernenden Wörtern im Mittel 72 Wörter (SD 22.5) reproduziert. Diese Behaltensleistung war normalverteilt (Abbildung 10); der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung war nicht signifikant (K-S-Z = .79; $p = .55$).

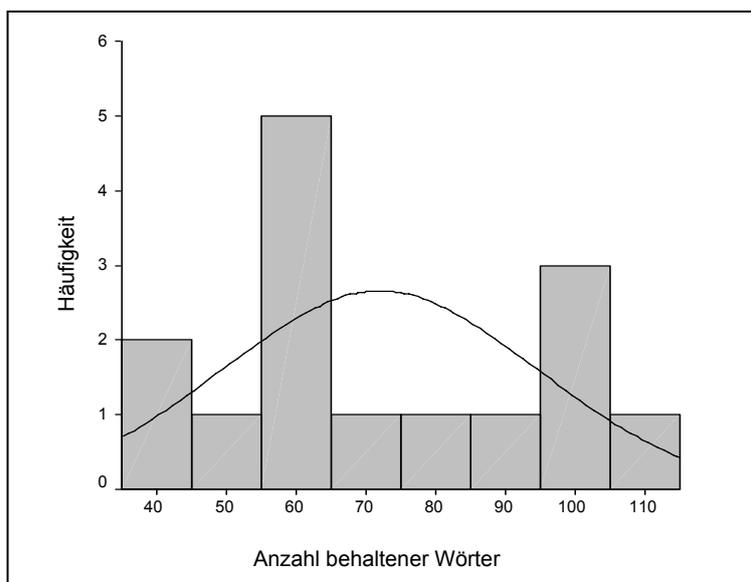


Abbildung 10: Verteilung der Behaltensleistung bei sofortiger Abfrage

Die mittlere Behaltensleistung innerhalb der einzelnen Wortlisten belief sich bei der sofortigen Abfrage auf 8.42 bis 11.33 Wörter (Abbildung 11). Die multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab bei den paarweisen Vergleichen für die Listen 2 – 8 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der sofortigen Behaltensleistung. Lediglich Liste 1 und 2 unterschieden sich hoch signifikant ($p = .004$). Weiterhin resultierten für die unerwartete Abfrage nach der letzten zu lesenden Liste (Baseline 2) hoch signifikante Unterschiede gegenüber den Mittelwerten aller zu lernenden Wortlisten ($.000 < p < .008$) – die Probanden hatten nach der Baseline im Mittel nur 2.17 (SD = 1.64) Wörter behalten.

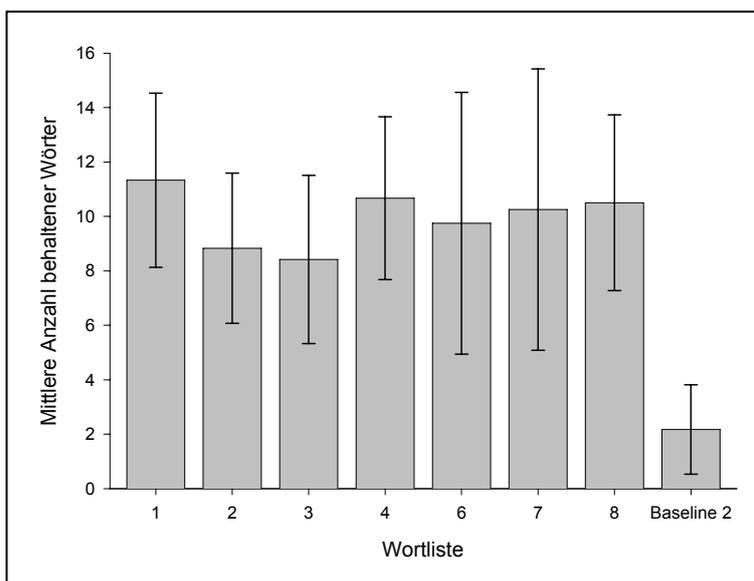


Abbildung 11: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste bei sofortiger Abfrage
(Liste 5 = Baseline 1 ohne Abfrage; Baseline 2 = mit unerwarteter Abfrage)

I.3.1.2 Verzögerte Abfrage

Bei der verzögerten Abfrage wurden von den insgesamt 154 zu lernenden Wörtern im Mittel 39.5 Wörter (SD 21.31) reproduziert. Diese Behaltensleistung war normalverteilt (Abbildung 12); der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung war nicht signifikant ($K-S-Z = .77$; $p = .60$).

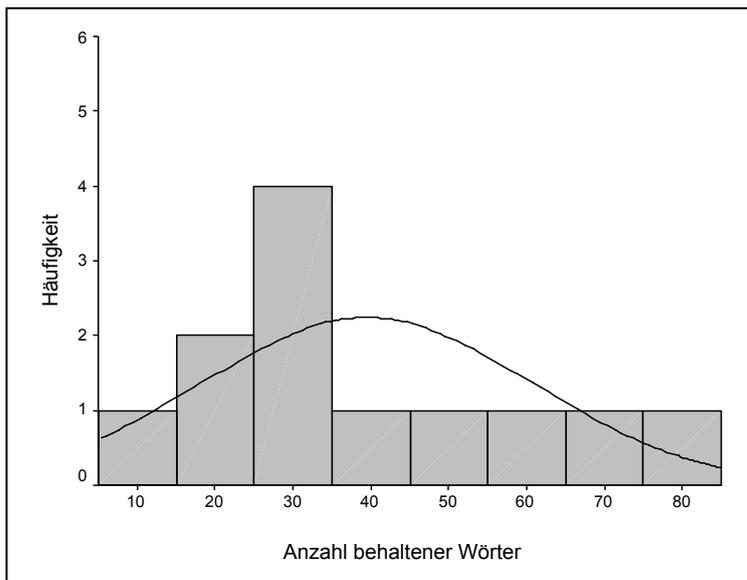


Abbildung 12: Verteilung der Behaltensleistung bei verzögerter Abfrage

Die mittlere Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten belief sich bei der verzögerten Abfrage auf 4.17 bis 7.17 Wörter (Abbildung 13). Die multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab bei den paarweisen Vergleichen für die Listen 1 – 8 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der verzögerten Behaltensleistung. Für die unerwartete Abfrage nach der letzten zu lesenden Liste (Baseline 2) resultierten signifikante Unterschiede gegenüber den Mittelwerten der Listen 1, 6, 7 und 8 ($.004 < p < .039$) – die Probanden hatten nach der Baseline im Mittel nur 1.17 (SD = 1.12) Wörter behalten. Gegenüber der 2. Liste ergab sich im Vergleich zur Baseline ein tendenziell signifikanter Unterschied ($p = .069$), gegenüber der Liste 3 und 4 ergab sich kein signifikanter Unterschied.

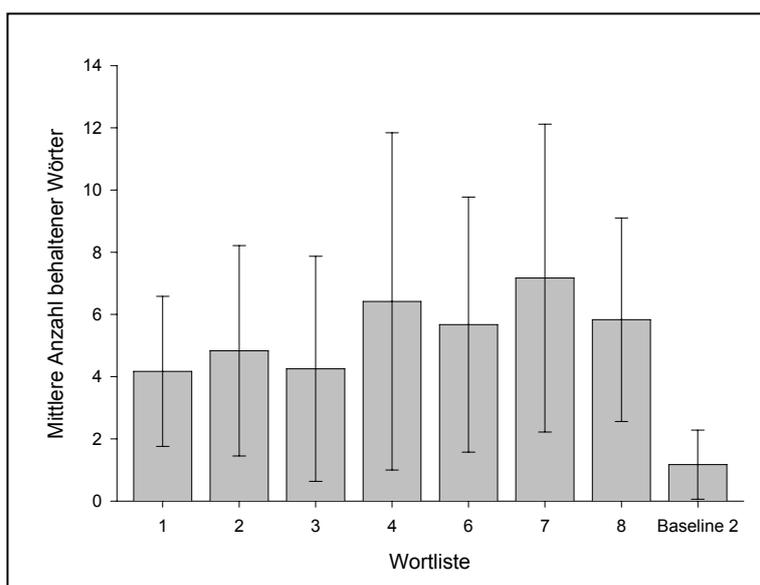


Abbildung 13: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste bei verzögerter Abfrage
(Liste 5 = Baseline 1 ohne Abfrage; Baseline 2 = mit unerwarteter Abfrage)

Bei der sofortigen Abfrage wurden signifikant mehr Wörter wiedergegeben als bei der verzögerten ($F_{6,66} = 127.37, p < .001$). Die Interaktion Zeit x Liste war tendenziell signifikant (Abbildung 14) – nachdem die Liste 1 von der Analyse ausgeschlossen wurde, blieb kein signifikanter Interaktionseffekt übrig ($p > .1$). Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass während der verzögerten Abfrage kein Recency-Effekt aufgetreten ist, d.h. nicht mehr Wörter aus den zuletzt präsentierten Listen wiedergegeben wurden. Von den verzögert wiedergegebenen Wörtern wurden 81% bereits bei der sofortigen Abfrage reproduziert, diese Übereinstimmung ist hoch signifikant ($\text{Chi}^2 = 184.8; p < .001$).

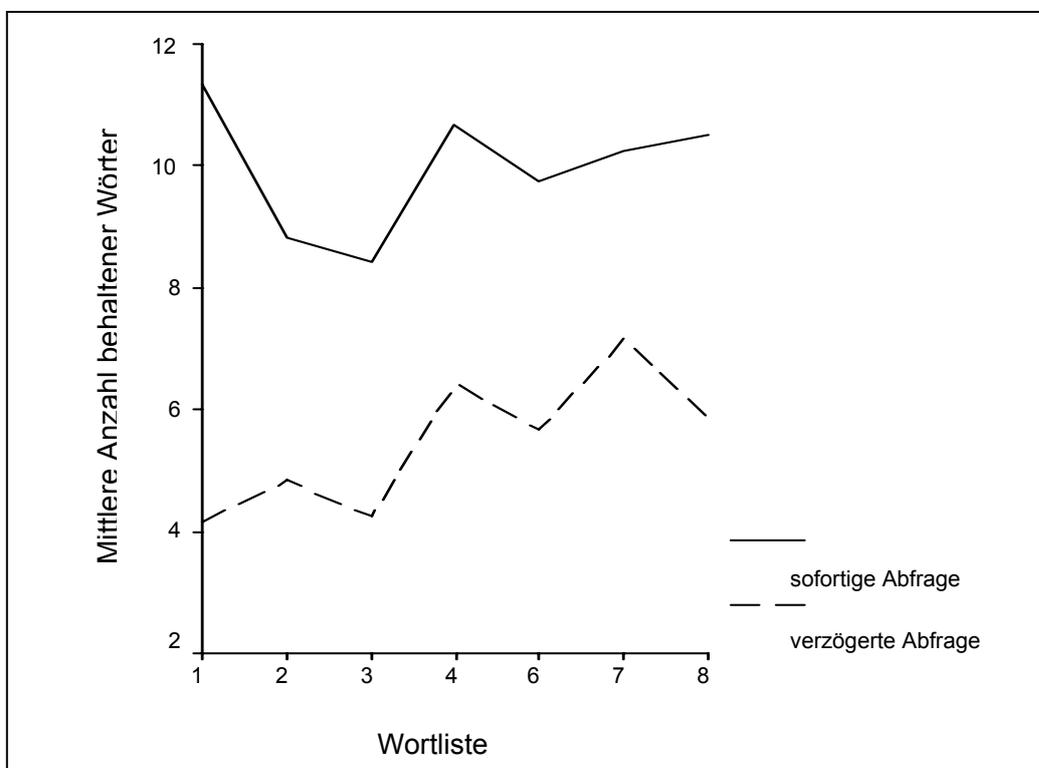


Abbildung 14: Grafische Darstellung der Interaktion Abfragezeitpunkt x Liste

I.3.1.3 Hohe gegenüber niedriger Behaltensleistung

Der Median lag für die sofortige Abfrage bei insgesamt 62 behaltene Wörter; nach einer Unterteilung der Untersuchungsstichprobe anhand des Medians lagen acht Probanden unterhalb dieses Wertes (niedrige Behaltensleistung) und sieben Probanden darüber (hohe Behaltensleistung). Von den acht Teilnehmern mit niedriger Behaltensleistung benutzten fünf eine Wiederholungsstrategie beim Lernen der Wörter, eine Person wechselte zwischen verschiedenen Strategien und zu zwei Teilnehmern existieren keine Angaben (Abbildung 15). Von den sieben Teilnehmern mit hoher Behaltensleistung benutzten fünf eine visuelle Strategie (z.B. bildliche Vorstellung) beim Lernen der Wörter, eine Person benutzte eine Wiederholungsstrategie und zu einem Teilnehmer existieren keine Angaben (Abb. 15).

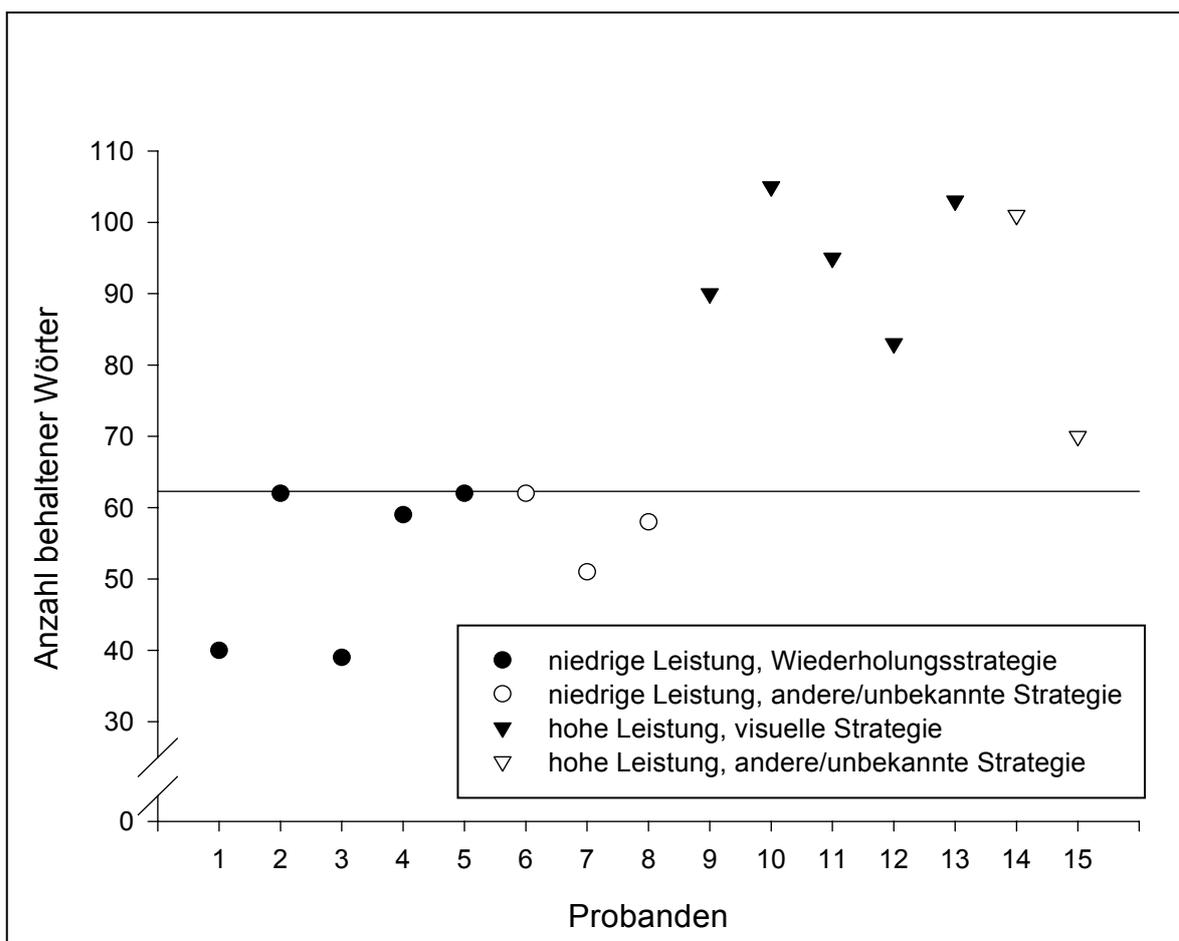


Abbildung 15: Unterteilung der Gruppe nach Behaltensleistung (Median) mit Lernstrategie der Probanden

Der Mittelwert der kurzfristig behaltenen Wörter lag für Probanden mit niedriger Behaltensleistung bei 54.13 (SD = 9.73) und für Probanden mit hoher Behaltensleistung bei 92.43 (SD = 12.57). Dieser Gruppenunterschied ist hoch signifikant ($T_{13} = -6.65$; $p < .001$). Die Behaltensleistung der Probanden mit niedriger Leistung war normalverteilt (Abbildung 16). Obwohl die Abbildung einen linksschiefen / rechtssteilen Trend erkennen lässt, war der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung nicht signifikant ($K-S-Z = .79$; $p = .56$).

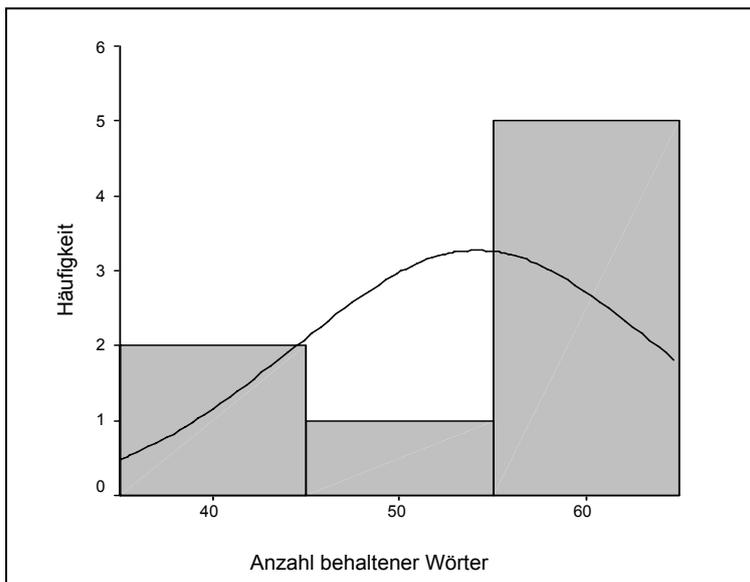


Abbildung 16: Verteilung der Behaltensleistung in der Gruppe mit niedriger Leistung

Die mittlere Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten belief sich bei der Gruppe mit niedriger Behaltensleistung auf 6.17 bis 8.83 Wörter (Abb. 17). Die multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab bei den paarweisen Vergleichen für die Listen 1 – 8 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der verzögerten Behaltensleistung (Abbildung 17). Für die unerwartete Abfrage nach der letzten zu lesenden Liste (Baseline 2) resultierten signifikante Unterschiede gegenüber den Mittelwerten der Listen 1, 2, 3, 4 und 8 ($.012 < p < .046$) – die Probanden hatten nach der Baseline im Mittel nur 1.00 (SD = 0.63) Wörter behalten. Gegenüber der Liste 6 und 7 ergab sich kein signifikanter Unterschied.

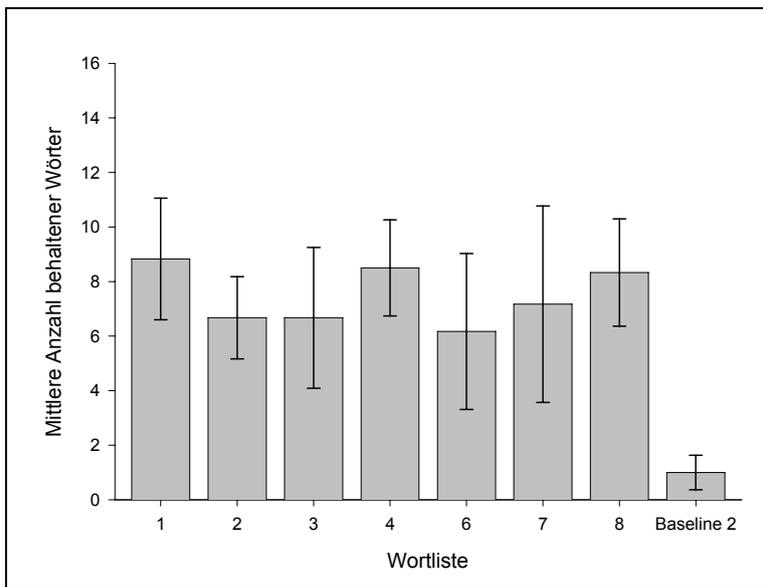


Abbildung 17: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste in der Gruppe mit niedriger Leistung (Liste 5 = Baseline 1 ohne Abfrage; Baseline 2 = mit unerwarteter Abfrage)

Die Behaltensleistung der Personen mit hoher Leistung war normalverteilt (Abbildung 18); der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung wurde nicht signifikant (K-S-Z = .58; $p = .90$).

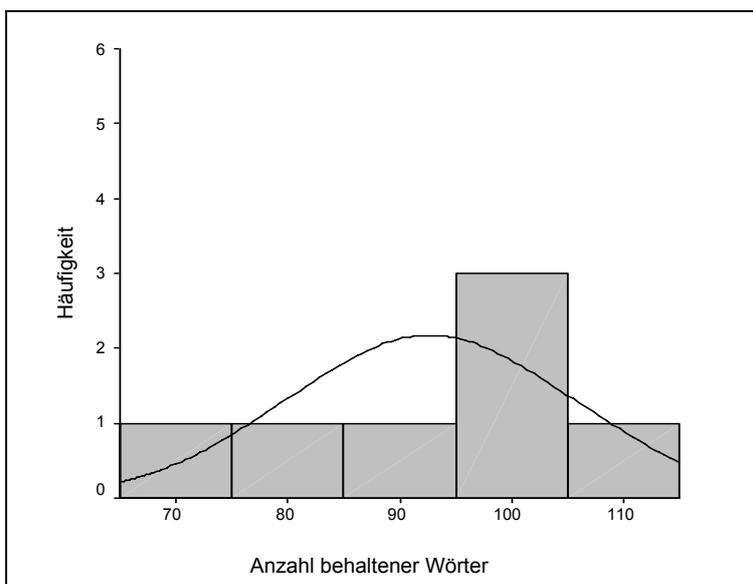


Abbildung 18: Verteilung der Behaltensleistung in der Gruppe mit hoher Leistung

Die mittlere Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten belief sich bei der Gruppe mit hoher Behaltensleistung auf 10.17 bis 13.83 Wörter (Abbildung 19). Die multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab bei den paarweisen Vergleichen für die Listen 1 – 8 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der verzögerten Behaltensleistung (Abb 19). Für die unerwartete Abfrage nach der letzten zu lesenden Liste (Baseline 2) resultierten signifikante Unterschiede gegenüber den Mittelwerten der Listen 1, 2, 4 und 8 ($.006 < p < .033$) – die Probanden hatten nach der Baseline im Mittel nur 3.33 (SD = 1.51) Wörter behalten. Gegenüber der Liste 3, 6 und 7 ergab sich kein signifikanter Unterschied.

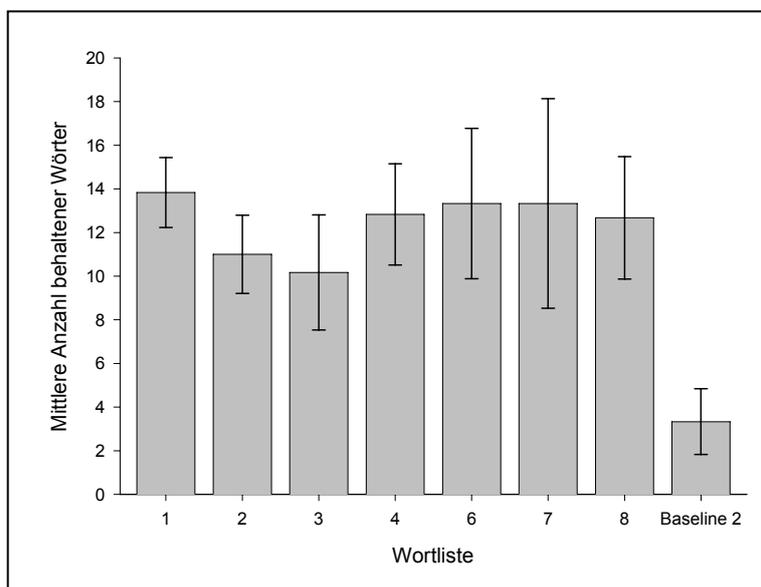


Abbildung 19: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste in der Gruppe mit hoher Leistung (Liste 5 = Baseline 1 ohne Abfrage; Baseline 2 = mit unerwarteter Abfrage)

I.3.2 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

Die Darstellung der Ergebnisse aus der funktionellen Bildgebung gliedert sich nachfolgend in die encodierungsbezogene Aktivierung der Probanden während des erfolgreichen und erfolglosen Encodierens bezüglich der sofortigen Abfrage (N = 15) und während des erfolgreichen Encodierens bezüglich der verzögerten Abfrage (N = 12). Weiterhin wird nach der Unterteilung der Stichprobe in Personen mit hoher (N = 7) und solche mit niedriger Behaltensleistung (N = 8) für diese Gruppen ebenfalls die encodierungsbezogene Aktivierung während des erfolgreichen und erfolglosen Encodierens bezüglich der sofortigen Abfrage dargestellt.

Bei der sofortigen Abfrage in der Gesamtgruppe und in der nach der Behaltensleistung unterteilten Stichprobe sind sowohl für das erfolglose als auch das erfolgreiche Encodieren die Ergebnisse der random-effects-Analysen dargestellt, da die fixed-effects-Analysen weitgehend dieselben Aktivierungscluster umfaßten. Für den direkten Vergleich der sofortigen gegenüber der verzögerten Abfrage ergab die random-effects-Analyse keine signifikanten Aktivierungscluster, so dass hier nur die Ergebnisse der fixed-effects-Analyse geschildert werden. Daher können bei diesem Vergleich nur Aussagen über die untersuchte Stichprobe getroffen werden, die keine Gültigkeit für die Gesamtpopulation haben (s. auch Abschnitt „I.2.3.6 Statistische Analyse der Bilddaten“).

Die Aktivierungen der random-effects-Analysen sind ausschließlich auf unkorrigiertem Niveau von $p < .000$ bzw. $p < .001$ signifikant. Da die Ergebnisse der vorangegangenen fixed-effects-Analysen auf korrigiertem p-Niveau signifikant waren ($p < .05$), sind die Ergebnisse der random-effects-Analyse dennoch nicht als zufällig signifikant zu betrachten (s. auch Abschnitt „I.2.3.6 Statistische Analyse der Bilddaten“).

I.3.2.1 Sofortige Abfrage

I.3.2.1.1 Erfolgreiches Encodieren

Die Berechnung der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens erfolgte mittels eines t-Kontrasts für bei der sofortigen Abfrage wiedergegebene gegenüber nicht wiedergegebenen Wörtern (behalten > vergessen). Das erfolgreiche verbale Encodieren ging bei sofortigem Abruf einher mit signifikanter Aktivierung in den nachfolgenden Regionen ($T > 4.99$; $p < .000$ unkorrigiert) (Tabelle 7, Abbildung 20). Frontal zeigte sich signifikante Aktivierung im linken Gyrus frontalis inferior/medius (BA 9, 46) und bilateralen Gyrus frontalis medius/superior (BA 6, BA 8), welche links deutlich stärker ausgeprägt war. Im Temporallappen zeigte sich eine signifikante Aktivierung des linken Gyrus temporalis inferior/medius (BA 37). Weiterhin fand sich signifikante linksparietale Aktivierung im Lobus parietalis inferior (BA 40), Precuneus (BA 7, BA 19) und Lobus parietalis superior (BA 7).

Tabelle 7: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .000, unkor.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis inferior/medius	Links	BA 9	-44	4	36	6.62
Gyrus frontalis medius/inferior	Links	BA 46, 9	-46	38	14	6.55
Gyrus frontalis superior/medius	Links	BA 8, 6	-24	10	52	6.31
Gyrus frontalis medius	Rechts	BA 8, 6	26	10	48	6.22
<i>Temporallappen</i>						
Gyrus temporalis inferior/medius	Links	BA 37	-48	-58	-8	6.36
<i>Parietallappen</i>						
Precuneus / Lobus parietalis superior	Links	BA 19, 7	-28	-72	42	6.24
Lobus parietalis inferior	Links	BA 40	-44	-48	50	5.90

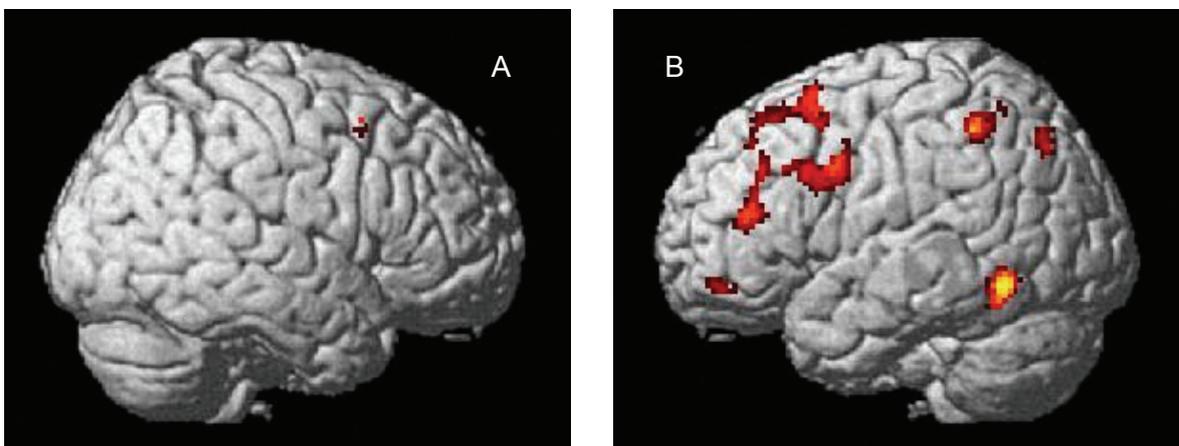


Abbildung 20: Signifikante linksfrontale, -temporale und -parietale (B) sowie rechtsfrontale (A) Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

1.3.3.1.2 Erfolgreiches Encodieren (Lernintention)

Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens (Lernintention) wurde über die Berechnung eines t-Kontrasts für das Lernen der bei der sofortigen Abfrage nicht wiedergegebene gegenüber gelesenen Wörtern (vergessen > gelesen) bestimmt. Hierbei zeigten sich in der Gesamtgruppe für die sofortige Abfrage drei signifikante Aktivierungscluster ($T > 3.79$; $p < .001$ unkorrigiert): der linke Gyrus frontalis medius (BA 6), linke anteriore Gyrus cinguli (BA 32) bis Gyrus frontalis medialis (BA 6) und der Nucleus anterior des Thalamus (Tabelle 8). Diese Aktivierungen sind in der Abbildung 21 dargestellt.

Tabelle 8: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage: random-effects-Analyse (Lernintention: vergessene > gelesene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)	T-Wert ($p < .001$, unkorrigiert)
<i>Frontallappen</i>				
Gyrus frontalis medius	Links	BA 6	-36 2 46	6.46
anteriorer Gyrus cinguli / Gyrus frontalis medialis	Links	BA 32 BA 6	-6 16 44	4.62
<i>subcortical</i>				
Thalamus (Nucleus anterior)	Rechts	BA 32	8 -6 14	5.27

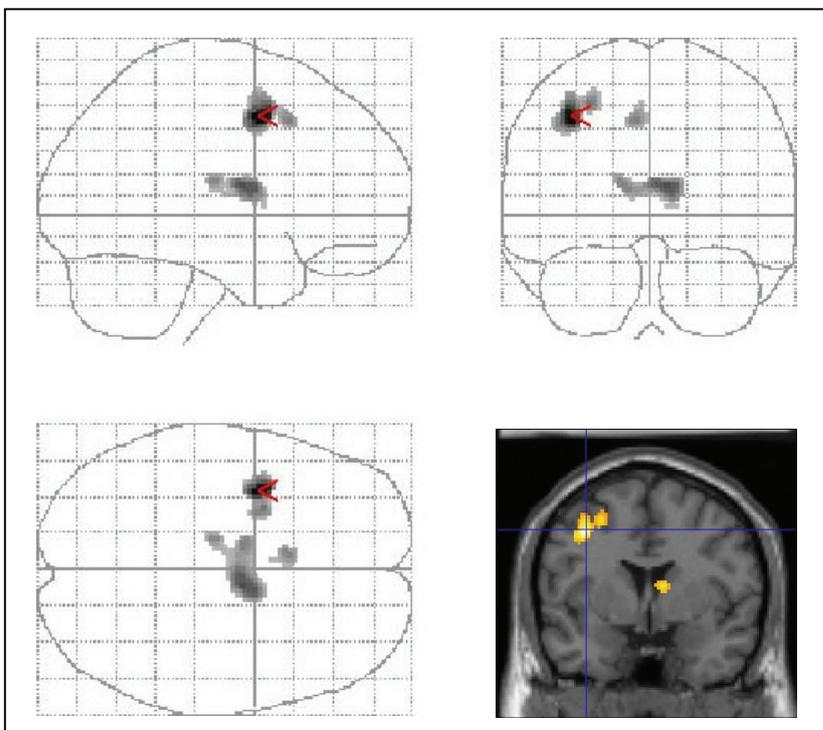


Abbildung 21: Signifikante Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 6), anterioren Gyrus cinguli (BA 32) und Thalamus (Nucleus anterior) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage: random-effects-Analyse (Lernintention: vergessene > gelesene Wörter)

I.3.2.2 Verzögerte Abfrage

I.3.2.2.1 Erfolgreiches Encodieren

Die Berechnung der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens erfolgte mittels eines t-Kontrasts für die bei der verzögerten Abfrage wiedergegebenen gegenüber den nicht wiedergegebenen Wörtern (behalten > vergessen). Das erfolgreiche verbale Encodieren ging bei der verzögerten Abfrage mit weitgehend ähnlichen Aktivierungsclustern einher wie bei der sofortigen Abfrage (Tabelle 9, Abbildung 22). Auf korrigiertem Niveau ($T = 4.71$; $p < .05$) zeigte sich eine signifikante Aktivierung des linken Gyrus frontalis inferior (BA 47). Auf unkorrigiertem Niveau ($T > 3.30$; $p < .000$) zeigten sich weitere signifikante Aktivierungen. Dazu zählte im Frontalcortex der linke anteriore Gyrus cinguli (BA 25), der bilaterale Gyrus frontalis medius (BA 9 und 6 links, BA 11 rechts), der linke Gyrus praecentralis (BA 6) und der linke Gyrus frontalis superior (BA 6, BA 8). Linkstemporal war der Gyrus temporalis medius bis inferior signifikant aktiviert (BA 37). Parietal zeigte sich eine signifikante Aktivierung des linken Lobus parietalis superior (BA 7) bis zum Precuneus (BA 19).

Tabelle 9: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei verzögerter Abfrage: fixed-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .000, unkorrigiert)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis inferior	Links	BA 47	-24	16	-21	4.71 *
anteriorer Gyrus cinguli	Links	BA 25	-8	15	-7	4.47
Gyrus frontalis medius	Links	BA 9	-50	19	27	4.33
	Links	BA 6	-32	10	53	4.21
	Rechts	BA 11	32	34	-12	4.28
Gyrus praecentralis	Links	BA 6	-51	4	35	3.87
Gyrus frontalis superior	Links	BA 6, BA 8	-20	20	51	4.32
<i>Temporallappen</i>						
Gyrus temporalis medius	Links	BA 37	-48	-53	-7	4.13
Gyrus temporalis inferior	Links	BA 37	-57	-59	-9	3.35
<i>Parietallappen</i>						
Lobus parietalis superior	Links	BA 7	-28	-61	53	4.07
Precuneus	Links	BA 19	-30	-68	37	3.60

Legende: * $p < .05$, korrigiert für multiple Vergleiche

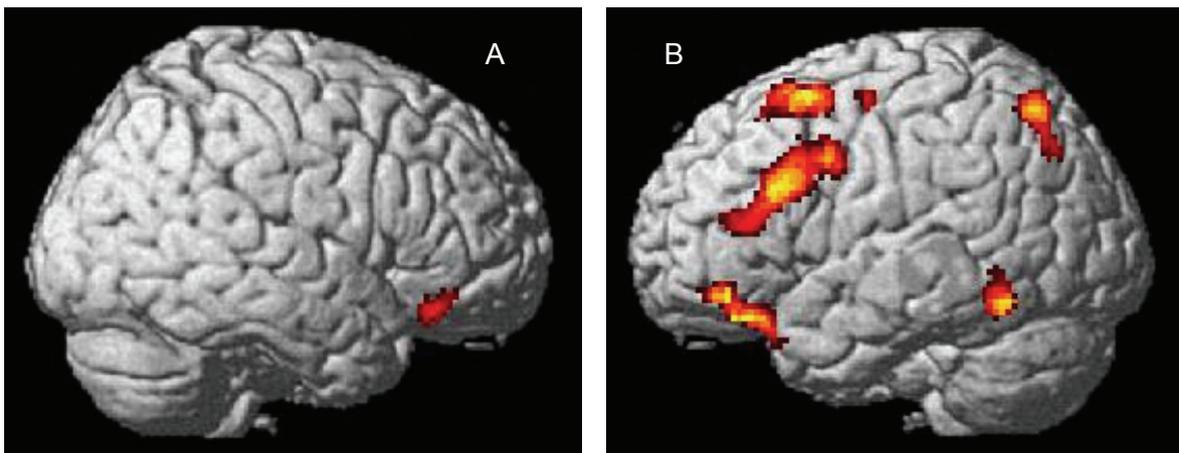


Abbildung 22: Signifikante linksfrontale, -temporale und -parietale (B) sowie rechtsfrontale (A) Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei verzögerter Abfrage fixed-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

1.3.2.2 Erfolgreiches langzeitiges gegenüber kurzzeitigem Encodieren

Im direkten Vergleich der Aktivierung beim erfolgreichen Encodieren für die verzögerte gegenüber der sofortigen Abfrage (behalten_verzögert > behalten_sofort) resultierte ein einzelnes signifikantes Aktivierungscluster (Tabelle 10), welches sich vom linken Gyrus frontalis inferior (BA 47) bis zum Gyrus temporalis superior (BA 38) erstreckt. Diese Aktivierung war nur auf unkorrigiertem Niveau ($T > 3.50$; $p < .000$) signifikant. Sie ist in Abbildung 23 dargestellt.

Tabelle 10: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei verzögerter gegenüber sofortiger Abfrage: fixed-effects-Analyse (behalten_verzögert > behalten_sofort)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert ($p < .000$, unkorrigiert)
Gyrus frontalis inferior	Links	BA 47	-32	26	-21	3.80
Gyrus temporalis superior	Links	BA 38	-28	20	-25	3.59

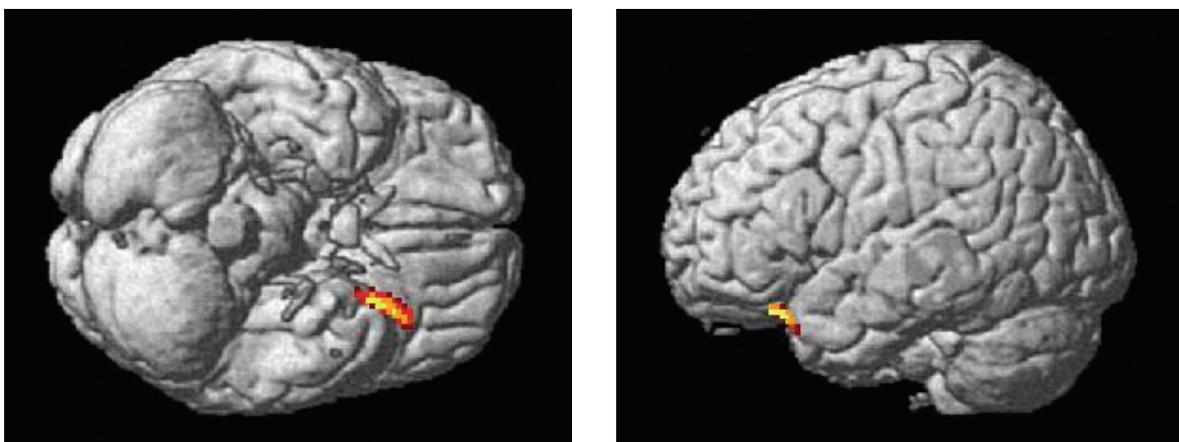


Abbildung 23: Signifikante Aktivierung des linken Gyrus frontalis inferior (BA 47) bis Gyrus temporalis superior (BA 38) während des erfolgreichen Encodierens bei verzögerter gegenüber sofortiger Abfrage: fixed-effects-Analyse (behalten_verzögert > behalten_sofort)

I.3.2.3 Hohe gegenüber niedriger Behaltensleistung

I.3.2.3.1 Erfolgreiches Encodieren

Für die beiden Untergruppen der Personen mit hoher und niedriger Behaltensleistung wurde jeweils die Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens über die Berechnung eines t-Kontrasts für das Lernen später behaltener gegenüber vergessenen Wörtern (behalten > vergessen) bestimmt. Während des erfolgreichen Encodierens zeigte sich bei Personen mit niedriger Leistung ein ähnliches Aktivierungsmuster wie in der Gesamtgruppe ($T > 4.99$; $p < .000$ unkorrigiert). Zusätzlich zeigten die Personen mit niedriger Leistung signifikante Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis mit Hippocampus. Weiterhin ergab sich signifikante Aktivierung im linken Gyrus temporalis medius/inferior (BA 21), rechten Gyrus praecentralis (BA 4), linken anterioren Gyrus cinguli (BA 32) und rechten Precuneus (BA 19, 7) (Tabelle 11, Abbildung 24 links). Personen mit hoher Leistung zeigten auf gleichem Signifikanzniveau ebenfalls ein ähnliches Aktivierungsmuster wie die Gesamtgruppe (ausgenommen BA 9). Zusätzlich ergaben sich bei ihnen signifikante Aktivierungen im rechten Precuneus (BA 7), linken Lobus paracentralis (BA 5, 31) und rechten Gyrus postcentralis (BA 2) (Tabelle 12, Abbildung 24 rechts).

Tabelle 11: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit niedriger Leistung: random-effects-Analyse (Lernintention: behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .000, unkor.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis medius/inferior*	Links	BA 9, BA 6	-46	8	28	18.48 *
Gyrus frontalis inferior	Rechts	BA 46	56	34	10	14.75
Gyrus frontalis superior	Links	BA 9	-20	36	40	12.27
Gyrus frontalis inferior/Insula	Links	BA 9, 13	-38	18	0	11.00
Gyrus praecentralis	Rechts	BA 4	24	-26	54	9.57
Gyrus frontalis inferior	Links	BA 46	-46	38	14	6.67
Gyrus cinguli anterior	Links	BA 32	-12	16	34	6.34
Gyrus frontalis medialis	Rechts	BA 6	8	-16	62	5.73
<i>Temporallappen</i>						
Gyrus parahippocampalis (Hippocampus)	Links		-32	-16	-12	9.22
Gyrus temporalis medius/inferior	Links	BA 21	-54	-16	-14	8.12
Gyrus temporalis inferior/medius	Links	BA 20, 37	-48	-56	-14	5.47
<i>Parietallappen</i>						
Lobus parietalis inferior	Links	BA 40	-42	-46	50	9.14
Gyrus supramarginalis/ Lobus parietalis inferior	Links	BA 40	-60	-54	34	8.68
Precuneus	Rechts	BA 19, 7	36	-78	40	5.58

Legende: * p < .05, korrigiert für multiple Vergleiche

Tabelle 12: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit hoher Leistung: random-effects-Analyse (Lernintention: behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .000, uncorr.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis superior/medius	Links	BA 6, 8	-24	30	54	13.26
Gyrus praecentralis	Rechts	BA 6	32	-14	52	11.88
Gyrus frontalis superior	Rechts	BA 6	2	12	70	8.07
Gyrus frontalis medius / inferior	Links	BA 46	-50	38	20	7.72
<i>Temporallappen</i>						
Gyrus temporalis medius / inferior	Links	BA 37	-50	-62	2	7.08
<i>Parietallappen</i>						
Precuneus	Rechts	BA 7	12	-48	60	20.19
Lobus paracentralis / Precuneus	Links	BA 5, 31	-6	-42	52	10.53
Lobus paracentralis	Links	BA 40, 5	-22	-44	52	8.60
Gyrus postcentralis	Rechts	BA 2	46	-30	40	8.13

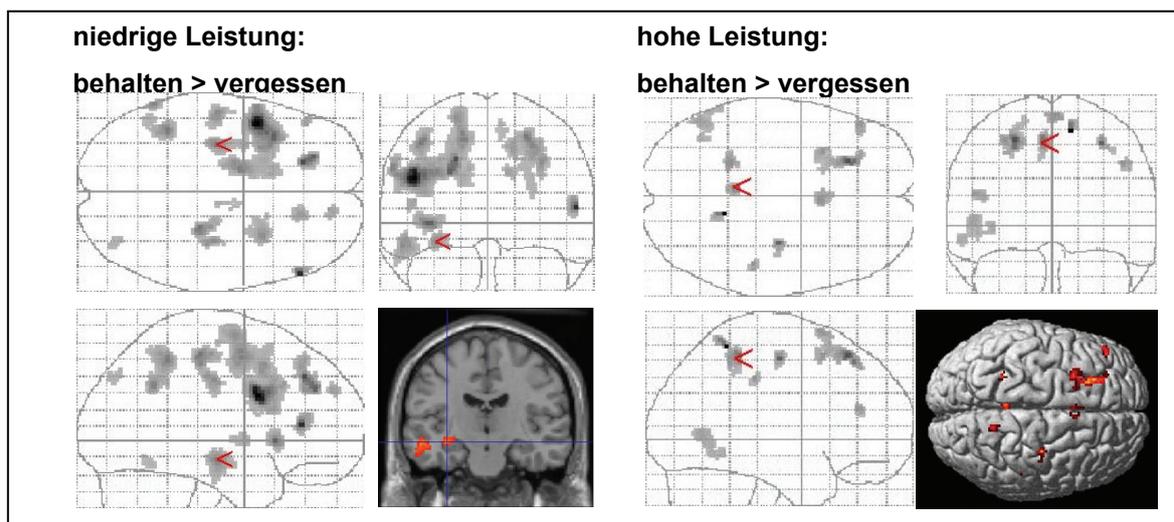


Abbildung 24: Signifikante Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit niedriger Leistung (links) und Personen mit hoher Leistung (rechts): random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

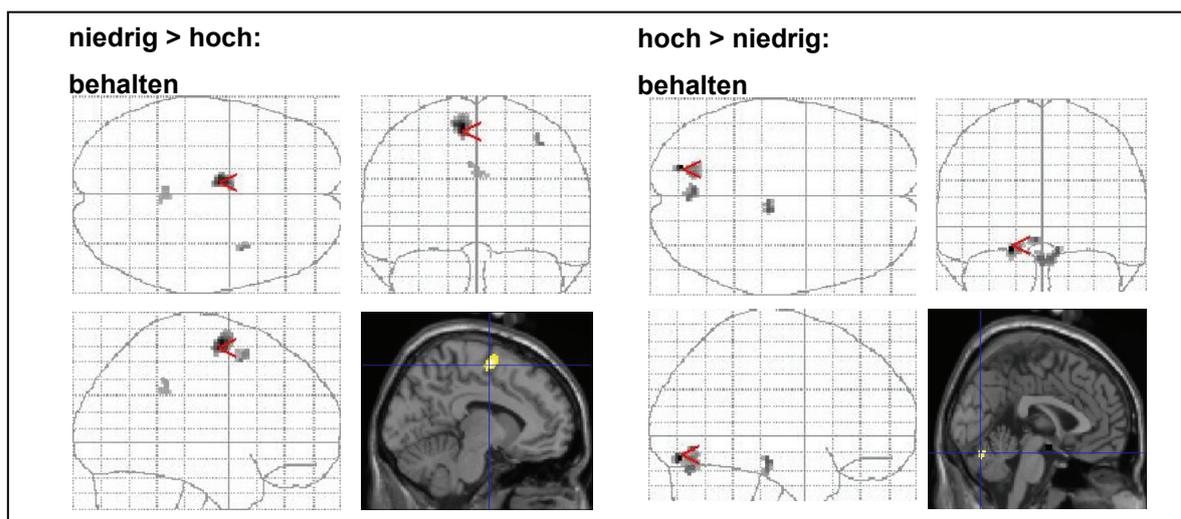
Im direkten Gruppenvergleich zeigten Personen mit niedriger Leistung gegenüber denen mit hoher Leistung während des Encodierens später behaltener Wörter Aktivierung ($T > 3.99$; $p < .000$ unkorrigiert) im linken Gyrus frontalis medialis (BA 6), rechten Gyrus frontalis medius (BA 6) sowie posterioren Gyrus cinguli (BA 31) (Tabelle 13, Abbildung 25 links). Im umgekehrten Vergleich ergab sich für Personen mit hoher Leistung Aktivierung ($T > 3.99$; $p < .000$ unkorrigiert) im linken Gyrus lingualis (BA 18), der rechten Pons und im Cerebellum (Declive) (Tabelle 14, Abbildung 25 rechts).

Tabelle 13: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit niedriger gegenüber hoher Leistung: random-effects-Analyse (niedrig > hoch: behalten)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)	T-Wert (p < .000, unkorrr.)
Gyrus frontalis medialis	Links	BA 6	-8 -6 60	6.36
Gyrus frontalis medius	Rechts	BA 6	38 8 52	4.76
Gyrus cinguli posterior		BA 31	0 -40 36	4.25

Tabelle 14: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit hoher gegenüber niedriger Leistung: random-effects-Analyse (hoch > niedrig: behalten)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)	T-Wert (p < .000, unkorrr.)
<i>Occipitallappen</i>				
Gyrus lingualis	Links	BA 18	-20 -80 -14	5.37
<i>subcortical</i>				
Pons	Rechts		10 -24 -14	4.62
<i>Cerebellum</i>				
Declive			0 -74 -20	4.50

**Abbildung 25: Signifikante Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit niedriger gegenüber hoher Leistung (links) und Personen mit hoher gegenüber niedriger Leistung (rechts): random-effects-Analyse (behaltene Wörter)**

1.3.2.3.2 Erfolgreiches Encodieren (Lernintention)

Für die beiden Untergruppen der Personen mit hoher und niedriger Behaltensleistung wurde jeweils die Aktivierung während des erfolglosen Encodierens (Lernintention) über die Berechnung eines t-Kontrasts für das Lernen später vergessener gegenüber gelesenen Wörtern (vergessen > gelesen) bestimmt. Während des erfolglosen Encodierens zeigte sich bei Personen mit niedriger Leistung ein signifikantes Aktivierungscluster ($T > 4.99$; $p < .000$ unkorrigiert) im rechten Gyrus frontalis medius / superior (BA 9) (Tabelle 15, Abbildung 26 links). Bei Personen mit hoher Leistung zeigte sich auf glei-

chem Signifikanzniveau Aktivierung im linken Gyrus frontalis medialis bis Gyrus cinguli (BA 32), linken Gyrus frontalis inferior (BA 44, 45), linken Precuneus (BA 7) und Cuneus (BA 18, 19). Weiterhin zeigte sich subcortical signifikante Aktivierung des Thalamus. Des weiteren resultierte signifikante Aktivierung im rechten Cerebellum (Declive) (Tabelle 16, Abbildung 26 rechts).

Tabelle 15: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit niedriger Leistung: random-effects-Analyse (Lernintention: vergessene > gelesene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .000, unkor.)
Gyrus frontalis medius/superior	Rechts	BA 9	36	40	40	5.99

Tabelle 16: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit hoher Leistung: random-effects-Analyse (Lernintention: vergessene > gelesene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .000, unkor.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis medialis / Gyrus cinguli	Links	BA 32	-8	12	46	15.42
Gyrus frontalis inferior	Links	BA 45	-50	24	24	8.02
Gyrus frontalis inferior / praecentralis	Links	BA 44	-60	8	16	7.08
<i>Parietallappen</i>						
Precuneus	Links	BA 7	-16	-68	48	6.14
<i>Occipitallappen</i>						
Cuneus	Links	BA 18, 19	-2	-80	28	7.88
<i>subcortical</i>						
Thalamus	Links		-4	0	12	6.50
	Links		-22	-34	6	6.31
<i>Cerebellum</i>						
Declive	Rechts		8	-66	-20	9.66

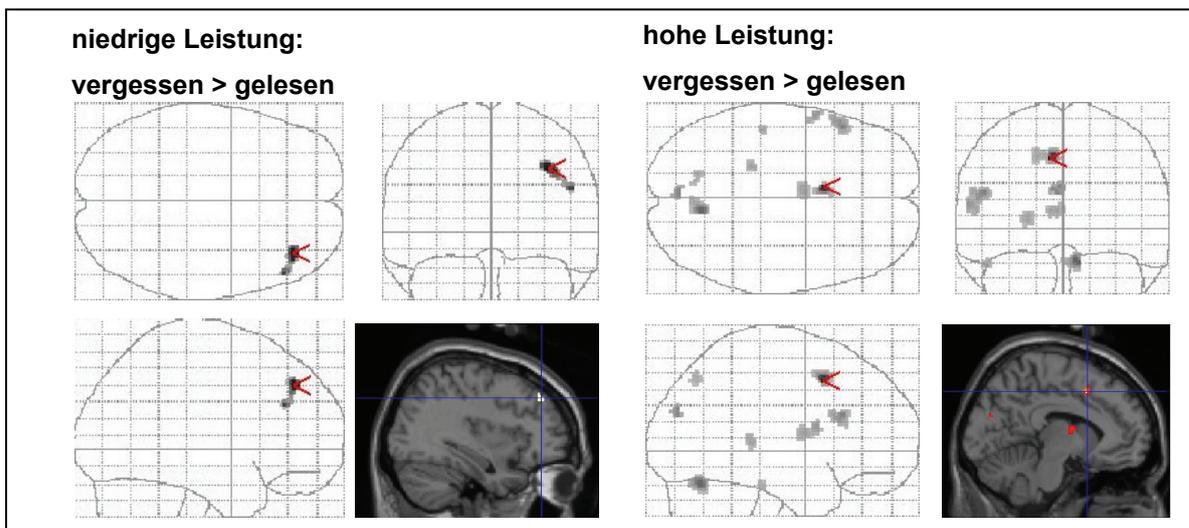


Abbildung 26: Signifikante Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit niedriger Leistung (links) und Personen mit hoher Leistung (rechts): random-effects-Analyse (vergessene > gelesene Wörter)

Im direkten Gruppenvergleich zeigten Personen mit niedriger Leistung gegenüber denen mit hoher Leistung während des Encodierens später vergessener Wörter Aktivierung ($T > 4.99$; $p < .000$ unkorrigiert) im linken Gyrus frontalis medialis (BA 6) (Tabelle 17, Abbildung 27 links). Im umgekehrten Vergleich ergab sich für Personen mit hoher Leistung Aktivierung ($T > 4.61$; $p < .001$ unkorrigiert) im linken Gyrus lingualis (BA 18), der rechten Pons und im Cerebellum (Declive) (Tabelle 18, Abbildung 27 rechts).

Tabelle 17: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit niedriger gegenüber hoher Leistung: random-effects-Analyse (niedrig > hoch: vergessen)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)	T-Wert (p < .000, unkorrr.)
Gyrus frontalis medialis	Links	BA 6	-8 -6 64	6.03

Tabelle 18: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit hoher gegenüber niedriger Leistung: random-effects-Analyse (hoch > niedrig: vergessen)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)	T-Wert (p < .000, unkorrr.)
<i>Occipitallappen</i>				
Gyrus lingualis	Links	BA 18	-20 -80 -14	4.74
<i>subcortical</i>				
Pons	Rechts		10 -24 -14	4.86
<i>Cerebellum</i>				
Declive			0 -72 -22	4.61

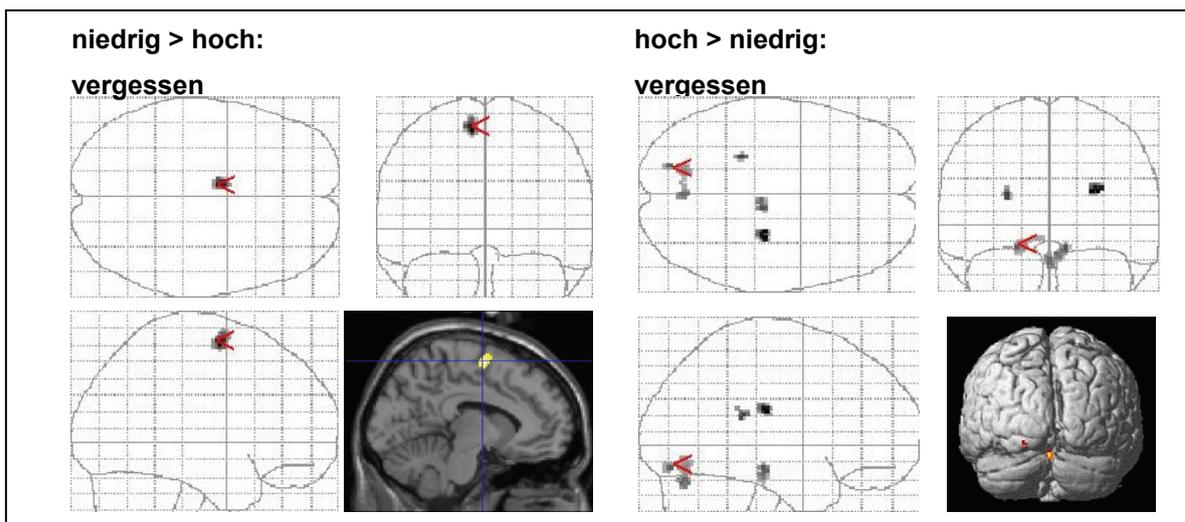


Abbildung 27: Signifikante Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit niedriger gegenüber hoher Leistung (links) und Personen mit hoher gegenüber niedriger Leistung (rechts): random-effects-Analyse (vergessene Wörter)

I.4 Diskussion

Die vorliegende Pilotstudie wurde durchgeführt, um zu prüfen, ob mit dem verwendeten Design bereits existierende Befunde zu Aktivierungsmustern während des verbalen Encodierens bei gesunden Probanden repliziert werden können, um es – falls dies zutrifft – auf Patienten mit Schizophrenie anwenden zu können. Mit dem Vergleich der encodierungsbezogenen Aktivierung für die erfolgreiche sofortige gegenüber der verzögerten Abfrage sowie für Personen mit hoher und niedriger Behaltensleistung sind jedoch auch neue Fragestellungen untersucht worden. Diese werden nachfolgend diskutiert, wobei zunächst auf die Verhaltensdaten und im Anschluss daran auf die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung eingegangen wird.

I.4.1 Verhaltensdaten

Während der sofortigen Abfrage gaben die Probanden insgesamt 46.8% der zu lernenden Wörter wieder; bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten waren es 25.6%. Dieser Unterschied war signifikant. Er entspricht der Vergessenskurve von Ebbinghaus (1885). Ebbinghaus lernte eine aus 13 sinnlosen Silben bestehende Liste bis zum 100%-Kriterium und konnte davon nach etwa 30 Minuten nur noch ca. 50% korrekt wiedergeben. Dieser Befund wurde ebenfalls von anderen Autoren repliziert. Beispielsweise untersuchte Wickelgren (1976) die Behaltensleistung für Wortlisten nach unterschiedlichen Zeitintervallen und berichtete eine negativ beschleunigte Leistungsabnahme mit zunehmender Verzögerung, d.h. die Leistungsabnahme verminderte sich mit ansteigender Länge des Verzögerungsintervalls. Wixted & Ebbesen (1991) ziehen aus diesen und weiteren Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass der Vergessensprozess anhand einer Potenzfunktion beschrieben werden kann. Für die vorliegende Untersuchung ist daher davon auszugehen, dass bei weiteren Abfragen eine weniger starke Abnahme der Behaltensleistung auftreten würde. Diese Hypothese gilt es im Rahmen der Hauptstudie zu prüfen, innerhalb derer eine zusätzliche Abfrage der Wortlisten nach einem 24-Stunden-Intervall erfolgte.

Sowohl bei der sofortigen als auch bei der verzögerten Abfrage ergaben die paarweisen Vergleiche in der Multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung keine Unterschiede bezüglich der Behaltensleistung zwischen den einzelnen Wortlisten, so dass davon ausgegangen werden kann, dass alle Listen den gleichen Schwierigkeitsgrad besaßen. Lediglich Liste 1 und 2 unterschieden sich bei der sofortigen Abfrage signifikant, wobei nach der ersten Liste im Vergleich zu allen anderen die meisten Wörter wiedergegeben wurden. Dies könnte darin begründet sein, dass zu Beginn der Untersuchung bei den

Probanden die größte Speicherkapazität vorhanden war und nachfolgende Listen mit den vorangegangenen leicht interferierten. Aus diesem Grund ist im Rahmen der Hauptstudie eine Übungsliste eingeführt worden, welche nicht mit in die Auswertung fließt. Für die letzte zu lesende Liste mit überraschender Abfrage resultierten bei der sofortigen Abfrage Unterschiede gegenüber allen zu lernenden Listen. Die Probanden hatten nach dieser Baseline signifikant weniger Wörter wiedergegeben. Aus diesem Grund lässt sich davon ausgehen, dass die Instruktion des Lesens befolgt wurde. Der Unterschied in der Behaltensleistung nach der zu lesenden Liste gegenüber sämtlichen zu lernenden Listen ist vermutlich weniger auf inzidentelles versus intentionales Lernen zurückzuführen, da die Absicht zu lernen gemäß verschiedener Untersuchungen wenig Einfluss auf die Behaltensleistung hat (Postman, 1964). Beispielsweise konnten Hyde & Jenkins (1973) zeigen, dass die Information, ob es sich um ein Lernexperiment handele, keine Auswirkung auf die Behaltensleistung für Wörter hatte. Demgegenüber wurden jedoch mehr Wörter wiedergegeben, wenn die Probanden eine semantische Beurteilung (Wie angenehm ist dieses Wort?) gegenüber einer phonologischen Beurteilung (Kommt der Buchstabe „e“ in dem Wort vor?) vornehmen sollten. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Verarbeitungsweise den ausschlaggebenden Faktor für die Behaltensleistung darstellt. Aufgrund dessen ist für die vorliegende Untersuchung davon auszugehen, dass die Instruktion des Lernens mit einer tieferen Verarbeitung der Wörter einherging als die Lesens-Instruktion. Bei der verzögerten Abfrage resultierten für die Baseline gegenüber zwei der zu lernenden Listen keine Unterschiede in der Behaltensleistung, was jedoch nicht darin begründet ist, dass nach der Baseline mehr Wörter behalten wurden, sondern es wurden für die zu lernenden Listen weniger Wörter wiedergegeben und diese Behaltensleistung besaß eine große Streuung.

Für die sofortige verglichen mit der verzögerten Abfrage war die Interaktion Zeit x Liste tendenziell signifikant, was nach Ausschluss der ersten Liste von der Analyse nicht mehr der Fall war. Von den verzögert wiedergegebenen Wörtern wurden 81% bereits bei der sofortigen Abfrage reproduziert, diese Übereinstimmung war hoch signifikant. Es lässt sich argumentieren, dass die Nennung eines Wortes bei der sofortigen Abfrage die Wahrscheinlichkeit erhöht, auch bei der verzögerten Abfrage genannt zu werden, da durch die erste Nennung eine tiefere Verarbeitung bzw. Wiederholung erfolgte. Gemäß Anderson (1996) spielen zwei Faktoren eine Rolle beim Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis: zum einen der Zeitraum, der seit dem letzten Abruf vergangen ist, und zum anderen der Übungsgrad des Gedächtnisinhalts. Der Zeitraum nach dem letzten Abruf scheint für die vorliegenden Ergebnisse eine untergeordnete Rolle zu spielen, da aus den zuletzt präsentierten Wortlisten nicht mehr Wörter verzögert wiedergegeben wurden als aus den zu Beginn präsentierten. Aus diesem Grund ist zu vermuten, dass die

verzögert wiedergegebenen Wörter während des Lernens stärker „geübt“ wurden – sei es durch vermehrte Wiederholung oder mittels bedeutungshaltiger Verarbeitung, welche mit erhöhter Gedächtnisleistung einhergeht (Craik & Lockhart, 1972).

Nach Unterteilung der Stichprobe anhand des Medians der Behaltensleistung in sieben Personen mit hoher und acht mit niedriger Behaltensleistung resultierte ein hoch signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Behaltensleistung. Dieser ist nicht auf demografische Unterschiede in der Stichprobenszusammensetzung zurückzuführen, da die Gruppen sich bezüglich Geschlecht, Alter und vor allem Bildungsniveau nicht signifikant unterschieden. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die von den Personen angewandte Lernstrategie die unterschiedliche Behaltensleistung erklärt: fünf der Probanden mit hoher Leistung wendeten eine visuelle Strategie und fünf der mit niedriger Leistung eine Wiederholungsstrategie beim Lernen der Wörter an. Bildhafte Vorstellung verbalen Materials geht häufig mit einer höheren Behaltensleistung einher (Bower, 1972). So konnten McCauley et al. (1996) zeigen, dass junge Erwachsene bessere Leistungen in einem expliziten Gedächtnistest aufwiesen, wenn sie während der Vervollständigung von Wortstämmen eine bildhafte Vorstellung der Wörter anwendeten.

I.4.2 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

I.4.2.1 Sofortige Abfrage

I.4.2.1.1 Erfolgreiches Encodieren

Im Rahmen der ersten Hypothese wurde davon ausgegangen, dass erfolgreiches verbales Encodieren für das kurzzeitige Behalten – also das Lernen von Wörtern, die unmittelbar frei reproduziert werden – mit Aktivierung des linken Frontal- und Temporallappens einhergeht. Die größte Aktivierung sollte sich hierbei in Regionen des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex und Strukturen des linken lateralen Temporallappens zeigen. Tatsächlich werden mit dem vorliegenden Muster aus linksfrontaler, -temporaler und -parietaler Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens weitgehend die Befunde anderer Studien repliziert (z.B. Wagner et al., 1998; Casasanto et al., 2002; Otten et al., 2002).

Linksfrontale Regionen, vor allem der dorsolaterale präfrontale Cortex (BA 9, 46), werden im Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung von Informationen im Arbeitsgedächtnis gesehen. In diesem Zusammenhang konnten Fletcher et al. (1998b) zeigen, dass das Lernen von Wortlisten, welche von den Probanden eigenständig strukturiert werden mussten, mit stärkerer Aktivierung in dieser Region einherging, als das Lernen bereits strukturierter Wortlisten. Weiterhin berichten Braver et al. (2001) eine Aktivierung des

linken dorsolateralen Präfrontalcortex während der Durchführung verbaler two-back-Aufgaben im Vergleich zum Encodieren von Wörtern für einen späteren Abruf.

Aktivierung des linken Gyrus temporalis inferior / medius scheint mit dem Erfolg des verbalen Encodierens assoziiert zu sein. So berichten Wagner et al. (1998) und Otten et al. (2002) im Rahmen von event-related-Designs von Aktivierung dieser Regionen während des erfolgreichen gegenüber nicht erfolgreichem Encodieren. Der Gyrus temporalis inferior / medius gehört nach der Annahme von McIntosh et al. (1996) zu einem Netzwerk des Gedächtnisabrufs. Die Autoren untersuchten das Arbeitsgedächtnis für Gesichter und berichten für ein Behaltensintervall von 21 Sekunden unter anderem Aktivierung des Präfrontalcortex, Temporalcortex sowie occipito-temporalen Cortex.

Parietale Aktivierung (BA 7, 19, 40) wurde ebenfalls von einigen Autoren für das verbale Encodieren berichtet. Beispielsweise resultierte in der Untersuchung von Dolan & Fletcher (1997) Aktivierung des medialen Parietalcortex (BA 7) während der Darbietung von Wortpaaren, bei denen ein Wort aus einem bereits gelernten Wortpaar stammte und das zweite zuvor nicht gelernt wurde. Casasanto et al. (2002) berichten von einer positiven Korrelation der Behaltensleistung für aus vier Wörtern bestehende Sätze mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus supramarginalis (BA 40). Weiterhin berichten Otten et al. (2002) von Aktivierung des medialen Parietalcortex (BA 7, 31) während des Encodierens von Wörtern, über die semantische Entscheidungen getroffen werden sollten, gegenüber Wörtern, über die phonologische Entscheidungen getroffen werden sollten. Vor allem Aktivierung des Precuneus (BA 7, 19) scheint die Anwendung einer visuellen Strategie widerzuspiegeln, da diese Region in einer Untersuchung von Fletcher et al. (1995a) während des Abrufs bildhaft vorstellbarer Wortpaare gegenüber nicht bildhaft vorstellbaren Wortpaaren hoch signifikant aktiviert war.

1.4.2.1.2 Erfolgloses Encodieren (Lernintention)

Die Hypothese der encodierungsbezogenen Aktivierung während des erfolglosen Lernens (Lernintention) wurde aufgrund der Ergebnisse zweier Studien formuliert. Reber et al. (2002) variierten die Instruktion während des Encodierens von Wörtern und wiesen ihre Probanden an, diese entweder zu behalten oder zu vergessen. Für Wörter, die gelernt werden sollten, aber nicht erinnert wurden, gegenüber Wörtern, die vergessen werden sollten, aber erinnert wurden, zeigte sich Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli sowie linken Gyrus frontalis superior und linken anterioren inferioren Präfrontalcortex. Demgegenüber korrelierten Casasanto et al. (2002) die Behaltensleistung ihrer Probanden mit der Signalintensität der Aktivierung und berichten einen negativen Zusammenhang im rechten Gyrus temporalis superior. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde für die vorliegende

Untersuchung eine Aktivierung des Gyrus cinguli, links präfrontaler Regionen sowie rechtstemporaler Areale während des erfolglosen Encodierens erwartet, was sich nur zum Teil bestätigt hat – die Gesamtgruppe zeigte Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 6), des rechten Thalamus (Nucleus anterior) sowie des anterioren Gyrus cinguli. Es bleibt jedoch zu beachten, dass in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu der Untersuchung von Reber et al. (2002) keine Variation der Instruktion vorgenommen wurde und aufgrund dessen auch während des Encodierens später vergessener Wörter bei den Probanden die Intention vorhanden war, die Wörter zu lernen. Bei Casasanto et al. (2002) wiederum handelte es sich um ein Block-Design, d.h. in die Berechnung der Korrelationen ist sowohl Aktivierung während des erfolgreichen als auch während des erfolglosen Encodierens eingeflossen – aus diesem Grund sind die Ergebnisse nur bedingt mit denen der vorliegenden Untersuchung vergleichbar.

Auch Golby et al. (2001) berichten von Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 6) während des Encodierens von Wortpaaren, welche in einen Satz eingebunden werden sollten. Da im Rahmen ihrer Studie keine Unterscheidung zwischen erfolgreichem und erfolglosem Encodieren getroffen wurde, wäre es möglich, dass diese Aktivierung auch dort auf das erfolglose Encodieren zurückgeht. Demgegenüber fanden Reber et al. (2002) eine etwas höher gelegene Aktivierung der BA 6 im Gyrus frontalis superior, welche bei Wörtern, die behalten werden sollten, gegenüber Wörtern, die vergessen werden sollten, auftrat. Dieser Befund spricht dafür, dass eine Aktivierung in dieser Region die Lernintention widerspiegelt. Der linkshemisphärische prämotorische und supplementär-motorische Cortex (BA 6) wurde darüber hinaus von Smith et al. (1998) als aktiviert während des subvocalen verbalen Wiederholens berichtet und scheint somit grundsätzlich bei der Sprachverarbeitung eine Rolle zu spielen.

Eine Aktivierung des Thalamus scheint essenziell für Gedächtnisprozesse zu sein – Läsionen in diesem Bereich können mit Amnesie einhergehen (Butters & Stuss, 1989). Auch Lepage et al. (2000) berichten von einer positiven Korrelation thalamischer Aktivierung mit der Anzahl der semantischen Beziehungen zwischen mehreren Wörtern. Ihre Probanden sollten entweder 0, 1 oder 2 dargebotene Wörter einer Kategorie zuordnen – in der letzten Bedingung fand sich die stärkste Aktivierung des rechten Thalamus. Weiterhin scheint der Thalamus eine wichtige Rolle für motivationale Prozesse zu spielen; beispielsweise berichten Elliot et al. (2000) von Aktivierung des rechten anterioren Thalamus bei gesunden Probanden, welche positiv mit der Höhe einer ausstehenden Belohnung korrelierte. Dementsprechend lässt die hier vorliegende thalamische Aktivierung – deren Maximum sich im rechten Nucleus anterior befindet – auf die Motivation der Probanden schließen, auch die nicht erfolgreich behaltenen Wörter zu lernen.

Die Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli (BA 32) könnte ebenfalls motivationale Prozesse widerspiegeln – in der bereits genannten Studie von Elliot et al. (2000) wurde neben thalamischer Aktivierung auch Aktivierung des Gyrus cinguli berichtet, welche positiv mit Höhe der ausstehenden Belohnung korrelierte. Hieraus lässt sich für die vorliegende Untersuchung schliessen, dass die Probanden – wenn auch erfolglos – versucht haben, die Wörter zu lernen. Darüber hinaus berichteten Fu et al. (2002) von ansteigender Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli bei ansteigender Aufgabenschwierigkeit. Weiterhin resultierte im Rahmen der Studie von Reber et al. (2002) für das Encodieren von Wörtern, die gelernt werden sollten aber nicht erinnert wurden, gegenüber Wörtern, die vergessen werden sollten, aber erinnert wurden, erhöhte Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli und linken inferioren präfrontalen Cortex.

I.4.2.2 Verzögerte Abfrage

I.4.2.2.1 Erfolgreiches Encodieren

Gemäß der zweiten Hypothese wurde für die verzögerte Abfrage davon ausgegangen, dass erfolgreiches verbales Encodieren – also das Lernen von Wörtern, die verzögert frei reproduziert wurden – mit ähnlichen Aktivierungsmustern wie für das kurzzeitige Behalten einhergeht, wobei stärkere Aktivierung in linksfrontalen und –temporalen Regionen vermutet wurde. Diese sollte sich vorwiegend in Regionen des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex und Strukturen des linken lateralen Temporallappens befinden. Die Hypothese wurde bestätigt: das erfolgreiche Encodieren für die verzögerte Abfrage ging mit ähnlichen Aktivierungen wie bei der sofortigen Abfrage einher.

Zusätzlich zeigte sich ein Aktivierungscluster, welches sich vom linken Gyrus frontalis inferior (BA 47) zum Gyrus temporalis superior (BA 38) erstreckte. Dieses Cluster verblieb als einziges im direkten Vergleich der verzögerten gegenüber der sofortigen Abfrage. Die beiden Regionen sind durch den Fasciculus uncinatus miteinander verbunden – ein Nervenfaserverstrang, der den ventralen Frontallappen und anterioren Gyrus temporalis superior / medius reziprok miteinander verbindet. Aktivierung des linken Gyrus frontalis inferior (BA 47) wurde auch im Rahmen des event-related-Designs von Wagner et al. (1998) für das Encodieren später wiedergegebener gegenüber nicht wiedergegebenen Wörtern berichtet. Iidaka et al. (2000) zufolge korrelierte die Aktivierungsstärke in dieser Region mit der Behaltensleistung der Probanden. Otten et al. (2001, 2002) berichten ebenfalls von Aktivierung dieser Region beim erfolgreichen Encodieren, nachdem semantische Entscheidungen über die Wörter getroffen werden mussten. Bei phonologischen Entscheidungen fand sich hier keine Aktivierung. Der Temporalpol (BA 38) scheint ebenfalls wichtig für semantische Verarbeitung zu sein. Aktivierung in diesem

Bereich wurde beispielsweise von Fletcher et al. (1995b) als wichtig für das Verstehen von Geschichten berichtet. Ein Neuronenverlust in dieser Region tritt Mummery et al. (2000) zufolge bei semantischer Demenz auf, welche sich durch Gedächtnisverlust hinsichtlich des Erlernens neuer Informationen und/oder des Abrufs bereits erlernter Informationen auszeichnet. Personen mit semantischer Demenz sind dementsprechend im Nacherzählen von Geschichten beeinträchtigt – sie machen beispielsweise mehr Auslassungsfehler als gesunde jüngere und ältere Erwachsene bei der sofortigen Wiedergabe der Kurzgeschichten aus dem Wechsler Gedächtnistest (Johnson et al., 2003). Zusammengefasst lässt sich aus den hier zitierten Untersuchungen schlussfolgern, dass sowohl der linke Gyrus frontalis inferior (BA 47) als auch der linke Temporalpol (BA 38) für die semantische Verarbeitung von Bedeutung sind. Da semantische Verarbeitung bereits nach dem Modell von Craik & Lockhart (1972) mit besserer Behaltensleistung einhergeht, ist davon auszugehen, dass die hier aktivierte fronto-temporale Region die semantische Verarbeitung während des Encodierens der beim verzögerten Abruf erfolgreich wiedergegebenen Wörter widerspiegelt.

Im Gegensatz zu den restlichen Resultaten wurde das Ergebnis der verzögerten Abfrage nur auf dem ersten Level, d.h. einer fixed-effects-Analyse, signifikant. Wie bereits unter „I.3.2 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung“ beschrieben, können bei diesem Vergleich nur Aussagen über die untersuchte Stichprobe getroffen werden, die keine Gültigkeit für die Gesamtpopulation haben. Es wäre interessant, diese Analyse an einer größeren Stichprobe vorzunehmen und zu überprüfen, ob sich die Aktivierung der fronto-temporalen Region auch auf dem zweiten Level, d.h. einer random-effects-Analyse zeigt.

I.4.2.3 Hohe gegenüber niedriger Behaltensleistung

I.4.2.3.1 Erfolgreiches Encodieren

Nach Unterteilung der Stichprobe wurde für das erfolgreiche Encodieren erwartet, dass Probanden mit hoher Behaltensleistung verglichen mit Personen mit niedriger Leistung sowohl mehr Aktivierungscluster als auch stärkere Aktivierung des Hippocampus während des Encodierens zeigen. Für Personen mit niedriger Leistung wurde keine spezifische Hypothese formuliert, da es hierzu bis dato noch keine Befunde gibt.

Insgesamt ergab sich bei Personen mit niedriger Leistung ein ähnliches Aktivierungsmuster wie in der Gesamtgruppe. Überraschenderweise zeigten die Personen mit niedriger Leistung zusätzlich Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis mit Hippocampus. Verschiedene Autoren berichten für das verbale Encodieren Aktivierung des linken medialen Temporallappens; er scheint involviert während des Lernens neuer

Assoziationen. Beispielsweise berichten Mayes et al. (1998) für das Encodieren von Wörtern aus verschiedenen Kategorien, die in einen Satz eingebunden werden sollten, gegenüber dem Encodieren von Einzelwörtern von Aktivierung des linken posterioren Temporallappens. Auch Golby et al. (2001) berichten für das Encodieren von Wortpaaren gegenüber der wiederholten Darbietung desselben Wortes von Aktivierung des linken medialen Temporallappens. Weiterhin war die Region in der Untersuchung von Martin et al. (1997) während des Encodierens sinnvoller gegenüber sinnlosen Wörtern aktiviert. Im Rahmen der Untersuchung von Fernández et al. (1998) korrelierte die Signalintensität der Aktivierung im bilateralen posterioren medialen Temporallappen und bilateralen Hippocampus mit der Behaltensleistung der Probanden. Weitere Autoren berichten für event-related-Designs von Aktivierung des linken anterioren medialen Temporallappen einschließlich Hippocampus und Gyrus parahippocampalis während des erfolgreichen verbalen Encodierens (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001; Strange et al., 2002). In der vorliegenden Untersuchung wendeten die Probanden mit niedriger Leistung eine Wiederholungsstrategie während des Lernens der Wörter an. Es besteht die Möglichkeit, dass – ähnlich den Befunden von Mayes et al. (1998) und Golby et al. (2001) – über die Wiederholungen neue Assoziationen gebildet wurden und dies mit Aktivierung des Gyrus parahippocampalis und Hippocampus sowie dem Behalten der Wörter einherging.

Personen mit hoher Leistung zeigten während des erfolgreichen Encodierens ebenfalls ein ähnliches Aktivierungsmuster wie die Gesamtgruppe. Zusätzlich wurde der rechte Precuneus (BA 7) aktiviert – dies scheint wiederum mit der visuellen Lernstrategie in Verbindung zu stehen (Fletcher et al., 1995a; s. „I.4.2.1.1 Erfolgreiches Encodieren“), welche unter Einbeziehung dieser Region zum Erfolg führte.

Im direkten Gruppenvergleich zeigten Personen mit niedriger Leistung gegenüber denen mit hoher Leistung während des Encodierens später behaltener Wörter Aktivierung des linken Gyrus frontalis medialis (BA 6), rechten Gyrus frontalis medius (BA 6) sowie posterioren Gyrus cinguli (BA 31). Im umgekehrten Vergleich ergab sich für Personen mit hoher gegenüber denen mit niedriger Leistung Aktivierung des linken Gyrus lingualis (BA 18), der rechten Pons und des Cerebellums (Declive). Da diese Aktivierungsmuster sich auch in den direkten Gruppenvergleichen bezüglich später vergessener Wörter zeigten, scheinen sie unabhängig vom Lernerfolg, aber spezifisch für die jeweilige Gruppe zu sein. Dabei stellt die Aktivierung der BA 6 bei den Personen mit niedriger gegenüber hoher Leistung wahrscheinlich ein Korrelat des subvokalen Wiederholens der Wörter dar, welches nach Smith et al. (1998) mit Aktivierung linkshemisphärischer Sprachareale einschließlich des Broca-Areals (BA 44) sowie des prämotorischen Areals und supplementär-motorischen Areals (BA 6) einhergeht. Diese Regionen waren während einer Verzögerungsperiode von 3000 ms gegenüber keiner Verzögerung aktiv – während der

Verzögerung sollten sich die Probanden vier Buchstaben merken und anschließend entscheiden, ob sich ein nachfolgend gezeigter Buchstabe darunter befand. Smith et al. (1998) argumentieren, dass während der Verzögerungsperiode vermutlich eine subvokale Wiederholung der Buchstaben stattgefunden hat. Die Aktivierung des extrastriatalen Cortex (BA 18) bei Personen mit hoher gegenüber niedriger Leistung ist vermutlich durch die Anwendung der visuellen Strategie erklären, da diese Region bei bildlicher Vorstellung eine Rolle zu spielen scheint (Farah, 2000). Bereits Goldenberg et al. (1987) fanden eine stärkere Aktivierung linksoccipitaler Regionen während des Memorierens von konkreten Nomen, welche die Probanden sich bildlich vorstellen sollten, gegenüber konkreten Nomen, für die keine Instruktion der bildlichen Vorstellung gegeben wurde.

1.4.2.3.2 Erfolgreiches Encodieren (Lernintention)

Für das erfolgreiche Lernen bei Personen mit hoher und niedriger Behaltensleistung existieren bis dato keine empirischen Befunde. Geht man für diese Untergruppen von einem ähnlichen Aktivierungsmuster wie bei der Gesamtgruppe aus, so sollten entsprechend der dritten Hypothese auch hier Aktivierung des Gyrus cinguli, linkspräfrontaler Regionen sowie rechtstemporaler Areale auftreten. Diese Hypothese hat sich für die Personen mit niedriger Leistung nicht, für diejenigen mit hoher Leistung jedoch zum großen Teil bestätigt.

Die Aktivierung des rechten Gyrus frontalis medius / superior (BA 9) bei Personen mit niedriger Leistung während des erfolglosen Encodierens könnte mit Prozessen des Aufrechterhaltens der Informationen im Arbeitsgedächtnis zusammenhängen (Fletcher et al., 1998b; Braver et al., 2001; s. „1.4.2.1.1 Erfolgreiches Encodieren“), welche alleine nicht ausreichend für das erfolgreiche Behalten sind.

Bei Personen mit hoher Leistung spiegelt die Aktivierung des linken Gyrus frontalis inferior vermutlich die sprachliche Verarbeitung wieder, da sie das Broca-Areal (BA 44) umfasst. Des Weiteren lässt sich aus der Aktivierung des linken Precuneus (BA 7) und Cuneus (BA 18, 19) auf die visuelle Strategie beim Lernen der Wörter schließen (Fletcher et al., 1995a; s. „1.4.2.1.1 Erfolgreiches Encodieren“). Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli (BA 32) und des Thalamus hängen vermutlich mit motivationalen Prozessen zusammen – in der bereits unter „1.4.2.1.2 Erfolgreiches Encodieren (Lernintention)“ beschriebenen Studie von Elliot et al. (2000) wurde neben thalamischer Aktivierung auch Aktivierung des Gyrus cinguli berichtet, welche positiv mit Höhe der ausstehenden Belohnung korrelierte. Hieraus lässt sich für die vorliegende Untersuchung schließen, dass die Probanden – wenn auch erfolglos – versucht haben, die Wörter zu lernen. Fu et al. (2002) berichten beispielsweise von ansteigender Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli bei ansteigen-

der Aufgabenschwierigkeit. Reber et al. (2002) geben für das Encodieren von Wörtern, die gelernt werden sollten aber nicht erinnert wurden, gegenüber Wörtern, die vergessen werden sollten, aber erinnert wurden, erhöhte Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli und linken inferioren präfrontalen Cortex an. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie ist unter anderem die dritte Hypothese formuliert worden, welche sich für die Gesamtgruppe kaum, für Personen mit niedriger Leistung überhaupt nicht, aber für Personen mit hoher Leistung größtenteils bestätigt hat. Ein möglicher Grund hierfür wäre die Stichprobenszusammensetzung in der Studie von Reber et al. (2002): es handelte sich ausschließlich um Studenten im Alter von 18-25 Jahren. Eventuell bedeutet dies, dass die Probanden eine überdurchschnittliche Leistung beim Lernen der Wörter in dieser Studie erbrachten und somit am ehesten mit den hier beschriebenen Personen mit hoher Leistung vergleichbar sind.

I.4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Mit den Ergebnissen des erfolgreichen verbalen Encodierens bei der Gesamtgruppe konnten bereits existierende Befunde anderer bildgebender Untersuchungen repliziert werden. Aktivierung linksfrontaler, -temporaler und -parietaler Regionen wird von verschiedenen Autoren während des verbalen Encodierens berichtet. Nach Unterteilung der Gruppe aktivierten Personen mit niedriger Leistung in der vorliegenden Studie zusätzlich den linken Gyrus parahippocampalis mit Hippocampus und Personen mit hoher Leistung den rechten Precuneus. Diese Aktivierungen scheinen ein Korrelat der angewandten Lernstrategien zu sein – Personen mit niedriger Leistung wiederholten die Wörter, wohingegen diejenigen mit hoher Leistung eine bildhafte Vorstellung der Wörter vornahmen.

Das hier eingesetzte experimentelle Design wird im Rahmen einer weiteren Studie an Patienten mit Schizophrenie angewendet, welche häufig Beeinträchtigungen des verbalen Gedächtnisses aufweisen. Da der Lernerfolg der Patienten vermutlich noch unter dem der Personen mit niedriger Leistung liegen wird, dürfte in der Patientengruppe ein anderes Aktivierungsmuster resultieren – nicht zuletzt, weil Patienten mit Schizophrenie häufig Volumenreduktionen in Regionen des Frontal- und Temporallappens aufweisen.

Teil II – Hauptstudie:

**Erfassung neuronaler Korrelate
der Gedächtnisfunktionen
von Patienten mit Schizophrenie**

II.1 Theoretischer Hintergrund

Die bekanntesten frühen Konzepte der Schizophrenie gehen auf Emil Kraepelin (1856 – 1926) und Eugen Bleuler (1857 - 1939) zurück. Kraepelin war bekannt für seine systematische Klassifizierung psychischer Störungen anhand ihrer Symptome und des Erkrankungsverlaufs. Er griff Ende des 19. Jahrhunderts die Bezeichnung "démence précoce" des Franzosen B. Morel auf und bezeichnete die heute Schizophrenie genannte Erkrankung als „dementia praecox“. Zu den Hauptsymptomen dieser Erkrankung zählten nach Kraepelin Halluzinationen, Wahn, Denkstörungen, Verwirrtheit, abgeflachter Affekt, Negativismus, stereotypes Verhalten und mangelnde Einsicht. Der Begriff „dementia“ verwies auf den chronischen Verlauf der Erkrankung mit schweren kognitiven Einbußen, der Zusatz „praecox“ auf den frühzeitigen Beginn der Störung und diente der Abgrenzung zur senilen Demenz. Die Bezeichnung „Schizophrenie“ wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Eugen Bleuler eingeführt. Er beschrieb diese Erkrankung als gekennzeichnet durch Störungen des Affektes, desorganisierte Denkweise, ambivalentes Denken, Verhalten und Fühlen sowie Autismus. Dabei stellte er vor allem die Denkstörungen und weniger den Wahn in den Vordergrund. Der Begriff „Schizophrenie“ ist eine Kombination der griechischen Wörter „skhizein“ (spalten) und „phren“ (Geist / Seele) und meint folglich eine „Spaltung des Geistes“. Im Laufe des vergangenen Jahrhunderts hat es zahlreiche Ansätze gegeben, das Verständnis für die Symptome und Ursachen der Schizophrenie zu erweitern. In den folgenden Abschnitten wird der aktuelle Kenntnisstand zur Symptomatik, Epidemiologie und Ätiologie der Schizophrenie vorgestellt. Weiterhin werden empirische Befunde zu kognitiven Defiziten und ihren neuronalen Korrelaten bei Patienten mit Schizophrenie berichtet.

II.1.1 Beschreibung des Störungsbildes

Nachfolgend werden die Symptome der Schizophrenie, diagnostische Kriterien und Instrumente zur Erfassung des Störungsbildes sowie Subtypen der Schizophrenie dargestellt.

II.1.1.1 Symptomatik der Schizophrenie

Das Erkrankungsbild der Schizophrenie stellt sich heterogen dar. Verschiedene Symptome können in unterschiedlicher Kombination und Schweregrad auftreten und der Verlauf ist ebenfalls individuell variabel. Zu den Symptomen der Schizophrenie gehören Wahn (z.B. Verfolgungs- oder Größenwahn), Halluzinationen (z.B. das Hören von Stimmen), desorganisiertes Sprechen und Verhalten (z.B. Zerfahrenheit), Störungen der Willens-

bildung, Affektstörungen (sowohl inadäquater als auch abgeflachter Affekt) sowie Sprach- oder Denkmutter. In jüngerer Zeit hat sich neben anderen Klassifizierungen eine Unterteilung in positive Symptome, negative Symptome und Symptome der Desorganisation bewährt. Oftmals werden ebenfalls psychomotorische Symptome einer gesonderten Kategorie zugeordnet. Positive Symptome umfassen diejenigen, welche zusätzlich zu einem „normalen psychischen Verhalten“ auftreten: Wahn, Halluzinationen sowie unangemessener Affekt. Umgekehrt umfassen negative Symptome diejenigen, die im Vergleich mit einem „normalen psychischen Verhalten“ fehlen: abgeflachter Affekt, Willensstörungen, Sprach- oder Denkmutter sowie sozialer Rückzug. Symptome der Desorganisation beinhalten neben desorganisiertem Sprechen und Verhalten häufig Schwierigkeiten beim abstrakten Denken sowie Orientierungsstörungen. Psychomotorische Symptome beziehen sich auf Veränderungen der Spontanbewegungen, wie beispielsweise das Verharren in einer bestimmten Position oder auch überschüssige Bewegungsmuster.

II.1.1.2 Diagnostik der Schizophrenie

Nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM-IV; Saß et al., 1998) wird Schizophrenie auf Achse I unter den psychotischen Störungen codiert. Die Diagnosestellung erfordert das Auftreten von mindestens zwei der folgenden floriden Symptome für den Zeitraum eines Monats: Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, negative Symptome. Liegt ein bizarrer Wahn vor – wie beispielsweise die Angst, von Strahlen verseucht zu werden – oder besteht die Halluzination aus einer das Verhalten des Betroffenen kommentierenden Stimme bzw. zwei oder mehr Stimmen, die sich miteinander unterhalten, so ist eines der oben angeführten Symptome ausreichend zur Diagnostik der Schizophrenie. Ein weiteres Diagnosekriterium sind soziale und/oder berufliche Leistungseinbußen, die deutlich unter dem Niveau vor Beginn der Störung liegen. Die Zeichen der Störung sollten wenigstens sechs Monate andauern, wobei mindestens ein Monat aus den oben genannten floriden Symptomen besteht und die übrige Zeit eine abgeschwächte Symptomatik – wie z.B. seltsame Überzeugungen des Betroffenen – auftreten kann. Weiterhin ist die Abgrenzung gegenüber einer schizoaffektiven und affektiven Störung erforderlich (es darf beispielsweise keine Episode einer Major Depression gleichzeitig auftreten). Ursächlich darf das Störungsbild ebenfalls nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurückzuführen zu sein. Darüber hinaus ist differenzialdiagnostisch die Beziehung zu einer Tiefgreifenden Entwicklungsstörung auszuschließen, d.h. es darf keine Vorgeschichte mit Autistischer Störung vorliegen.

Eine Beurteilung der vorliegenden Symptomatik hat sich unter anderem anhand der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Fiszbein & Opler, 1987) bewährt. Hierbei handelt es sich um ein semistrukturiertes klinisches Interview zur Erfassung der Ausprägung positiver Symptomatik, negativer Symptomatik sowie allgemeiner Psychopathologie (z.B. Ängstlichkeit, depressive Verstimmung, Desorientiertheit). Die Ergebnisse jüngerer Untersuchungen haben gezeigt, dass sich aus der PANSS die Symptomdimension der Desorganisation ableiten lässt (Müller et al., 2004).

II.1.1.3 Subtypen der Schizophrenie

Gemäß DSM-IV ist anhand der vorherrschenden Symptomatik eine Unterteilung in fünf Subtypen der Schizophrenie möglich. Der „Paranoide Typus“ zeichnet sich vorwiegend durch Wahn und/oder Halluzinationen aus. In der Kategorie des „Desorganisierten Typus“ herrschen desorganisierte Sprechweise und desorganisiertes Verhalten vor. Der „Katatone Typus“ zeigt vorwiegend motorische Unbeweglichkeit, übermäßige motorische Aktivität, extremen Negativismus oder merkwürdige Willkürbewegungen. Die Diagnose des „Undifferenzierten Typus“ wird gestellt, sofern eine Schizophrenie vorliegt, die sich nicht anhand stark hervortretender Symptome in eine der eben genannten Kategorien einordnen lassen. Ein „Residualer Typus“ wird diagnostiziert, wenn ausgeprägte Wahnphänomene, Halluzinationen oder desorganisiertes Sprechen und Verhalten fehlen, aber dennoch Symptome in abgemilderter Form auf das Fortbestehen der Störung hindeuten.

II.1.2 Epidemiologie der Schizophrenie

In den folgenden Abschnitten werden Ergebnisse zur Häufigkeit des Auftretens der Schizophrenie, dem Alter bei Erkrankungsbeginn, dem Verlauf der Störung, Geschlechtsunterschieden bezüglich Beginn und Verlauf sowie Komorbiditäten der Erkrankung beschrieben.

II.1.2.1 Häufigkeit

Häufigkeiten des Auftretens einer Erkrankung werden zumeist in Prävalenz- und/oder Inzidenzraten angegeben. Prävalenz bedeutet die Anzahl der betroffenen Fälle pro 1.000 Personen zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punkt-Prävalenz) oder für eine bestimmte Periode (z.B. Lebenszeit-Prävalenz). Bei der Schizophrenie sind Punkt- und Lebenszeit-Prävalenz aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung häufig nahezu identisch. Inzidenz ist die jährliche Anzahl von Neuerkrankungen pro 1.000 Personen.

Die kumulative Prävalenz bis zum 43. Lebensjahr an Schizophrenie zu erkranken, wurde einer Arbeit von Häfner & an der Heiden (1997) zufolge mit .63 angegeben, wobei diese gemäß einzelner Studien aus verschiedenen Ländern zwischen .50 bis 15.00 schwankte. Die hohen Angaben in einigen Studien waren vermutlich auf sehr breit gefasste diagnostische Kriterien zurückzuführen (ICD 8 oder ICD 9; International Classification of Diseases der Weltgesundheitsorganisation). Andere Autoren berichteten für insgesamt 18 Studien aus unterschiedlichen Ländern Prävalenzraten zwischen 1.40 bis 4.60 (Jablensky, 2000).

Die Inzidenzraten für Schizophrenie beliefen sich im Rahmen verschiedener Studien unter der Verwendung von zum Teil breit gefassten diagnostischen Kriterien auf .07 bis 7.10 (Häfner & an der Heiden, 1997). Innerhalb einer gut kontrollierten Studie aus sieben Ländern wurde eine mittlere jährliche Erkrankungsrate von .10 (.07 - .14) angegeben, welche sich nicht zwischen den einzelnen Ländern unterschied (Häfner & an der Heiden, 1997). Andere Autoren gaben demgegenüber Inzidenzraten von .17 bis .54 für verschiedene Länder an, wobei es sich wiederum um breit gefasste diagnostische Kriterien handelte (Jablensky, 2000). Der Autor berichtete, dass die Inzidenz zwei- bis dreimal geringer ausfiel, wenn eng gefasste diagnostische Kriterien (DSM-III, DSM-IV oder ICD 10) zugrunde gelegt wurden.

Als Faustregel kann gelten, dass etwa 1% der Bevölkerung im Laufe des Lebens an Schizophrenie erkrankt (Quelle: National Institute of Mental Health, USA; <http://www.nimh.nih.gov/publicat/schizoph.cfm#schiz1>). Dabei existiert eine höhere Rate von erstmaligen Krankenhausaufenthalten bei in Innenstädten wohnhaften Patienten, welche durch soziale Desintegration und geringen Wohnstandard charakterisiert sind. Demgegenüber steht eine niedrigere Inzidenzrate in Außenbezirken mit guter Wohnlage (Häfner & an der Heiden, 1997). Dieses Phänomen ist möglicherweise in einem Rückgang des Sozialniveaus nach Auftreten der ersten Krankheitszeichen begründet.

Insgesamt findet sich kein Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen verschiedenen Kulturen, wobei jedoch ethnische Minderheiten, wie beispielsweise die zweite Generation der Afro-Karibianer in Großbritannien oder der Surinamesen in den Niederlanden eine Ausnahme darstellen (Jablensky, 2000). Für diese Bevölkerungsgruppen werden außergewöhnlich hohe Prävalenz- und Inzidenzraten der Schizophrenie berichtet. Die Ursachen hierfür sind unklar – beispielsweise belegen Inzidenzstudien in der karibischen Bevölkerung keine höhere Erkrankungsrate in den Populationen, aus denen die Einwanderer stammen. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die Beteiligung eines unbekanntem Umgebungsfaktors, wie etwaige psychosoziale Einflüsse durch Diskriminierung.

II.1.2.2 Erkrankungsalter

Der Hauptzeitraum des Risikos für eine erstmalige Exazerbation der Schizophrenie liegt zwischen 15 und 30 Jahren. An der Heiden & Häfner (2000) berichteten, dass bei 77% von 232 untersuchten Patienten das erste Zeichen der Störung vor dem Alter von 30 Jahren auftrat, bei 41% vor dem Alter von 20 Jahren und in bei 4% vor dem Alter von 10 Jahren.

Einer früheren Studie von Häfner & an der Heiden (1997) zufolge lag das Alter des Erstkontakts mit einem niedergelassenen Psychiater bzw. des erstmaligen Krankenhausaufenthalts für Männer und Frauen zwischen 25 und 35 Jahren. Bezüglich des Erkrankungsverlaufs lag das mittlere Alter für das Auftreten der ersten Krankheitszeichen bei 24.0 Jahren, das erste negative Symptom trat im Durchschnitt mit 25.5 Jahren auf, das erste positive Symptom mit 29.0 Jahren, der Gipfel der ersten psychotischen Episode liegt bei 30.1 Jahren und mit 30.3 Jahren erfolgte der erste Krankenhausaufenthalt (Häfner & an der Heiden, 1997).

Nach einer Untersuchung von Jablensky (2000) schien bei den Patienten im Alter von 15 – 24 Jahren eine Dominanz unspezifischer psychotischer Symptome vorzuherrschen, affektive Symptome und Beziehungswahn traten gehäuft zwischen 25 – 34 Jahren auf und Verfolgungswahn sowie negative Symptome manifestierten sich zwischen 35 – 59 Jahren.

II.1.2.3 Verlauf

Die Störung verläuft inter- und intraindividuell variabel. Bei einigen Patienten tritt eine einzelne floride Episode auf, die vollständig remittiert oder aber nur teilremittiert, d.h. es bleiben klinisch bedeutsame Residualsymptome bestehen. Weiterhin können auch mehrere Episoden auftreten – sowohl mit als auch ohne Residualsymptomatik zwischen den einzelnen Episoden. Ebenfalls kann ein kontinuierlicher Verlauf vorliegen, bei dem die floriden Symptome dauerhaft bestehen bleiben (Quelle: World Health Organisation; <http://www.who.int/whr2001/2001/main/en/chapter2/002e3.htm>).

Bei drei Vierteln der Ersterkrankten geht dem ersten psychotischen Symptom eine Prodromalphase von durchschnittlich 6 Jahren voraus, welche durch unspezifische Symptome, wie beispielsweise seltsame Überzeugungen oder sozialen Rückzug, gekennzeichnet ist. Negative und unspezifische Symptome treten im Mittel 5 Jahre früher als positive Symptome auf; beide Symptomkategorien zeigen eine exponentielle Akkumulation bis zum Höhepunkt der ersten Episode und remittieren danach teilweise oder vollständig (Häfner & an der Heiden, 1997).

Diese Angaben wurden auch im Rahmen einer weiteren Studie von an der Heiden & Häfner (2000) bestätigt. Die Autoren untersuchten 232 ersterkrankte Patienten, von denen 115 an einer Nachuntersuchung über einen Fünf-Jahres-Zeitraum teilnahmen, sowie weitere 70 Ersterkrankte, von denen 56 nach 14 Jahren nachuntersucht werden konnten. An der Heiden & Häfner (2000) berichteten für die erstgenannte Untersuchung, dass Schizophrenie mit einem ersten Anzeichen – egal welcher Art (positiv, negativ oder unspezifisch) – begann, welches einen Indikator für die Krankheit darstellte. Dieses wurde gefolgt von dem ersten negativen und ersten positiven Symptom, wobei letzteres das Ende der Prodromalphase markierte. Die früheste Krankheitsphase hatte eine mittlere Länge von 5 Jahren. Die psychotische Vorphase vom ersten positiven Symptom bis zum Höhepunkt der ersten Episode dauerte im Schnitt 1.1 Jahre. Der erste Krankenhausaufenthalt fand im Durchschnitt zwei Monate später statt. In 73% aller Fälle begann die Schizophrenie mit einem negativen Symptom und nur in 7% mit einem positiven. Bei 20% der Patienten traten Symptome beider Kategorien gleichzeitig auf. 27% der 232 Patienten zeigten keine Prodromalphase. Die Mehrheit der ersten Symptome gehörte zu einer von zwei Dimensionen: negative Symptome und affektive Symptome. Während in den ersten Jahren positive Symptome wie Wahn und Halluzinationen dominierten, wurde die Symptomatik im späteren Verlauf unauffälliger mit negativen und unspezifischen Kernsymptomen. In der 14-Jahres-Nachuntersuchung konnten drei Gruppen unterschieden werden: 60% der Patienten zeigten deutliche positive und/oder negative Symptome während eines neunmonatigen Untersuchungszeitraums; 15% der Patienten zeigten keine Symptome, wurden jedoch mit Neuroleptika behandelt; 25% der Patienten zeigten keine Symptome und wurden nicht mit Neuroleptika behandelt. Während in der letztgenannten Gruppe die positiven Symptome während der Langzeit-Nachuntersuchung auf den Nullwert abgesunken waren, fand sich in der erstgenannten auch nach 14 Jahren kein Rückgang in der durchschnittlichen Anzahl von Halluzinationen und Wahnvorstellungen. Bezüglich des sozialen Niveaus zeigte sich ein signifikanter Rückgang über die Zeit – diese Veränderung fand bereits in den ersten fünf Jahren statt.

Auch die Ergebnisse anderer Langzeitstudien verdeutlichen eine auffallende Variabilität hinsichtlich des Verlaufs der Schizophrenie. Jablensky (2000) berichtete, dass mit ansteigender Länge des Zeitraums der Nachuntersuchungs-Periode auch die Anzahl von Patienten anstieg, deren Symptomatik zurückgegangen war. Diese belief sich von 10% nach 2.5 Jahren auf 17% nach 5 Jahren bis zu 60% nach 32 Jahren.

Ganev (2000) kam im Rahmen seiner Langzeitstudie über 16 Jahre ebenfalls zu dem Resultat, dass 54.5% der Patienten eine Besserung der psychotischen Symptome über die letzten 10 Jahre der Nachuntersuchungs-Periode zeigten und nur 20% eine Verschlechterung aufwiesen. Unter den Patienten, die sich verbesserten, zeigten jedoch

immer noch viele schwere psychiatrische Symptome. Soziale Beeinträchtigungen zeigten dagegen einen umgekehrten Verlauf. 29.1% der Patienten wiesen einen Trend zu allgemeiner Verbesserung auf, wohingegen 45.5% eine Verschlechterung während der letzten 10 Jahre der Nachuntersuchungs-Periode zeigten. Insgesamt hing eine Verschlechterung der psychotischen Symptome mit Verschlechterung im sozialen Funktionsniveau zusammen.

Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse der genannten Untersuchungen die Variabilität des Erkrankungsverlaufs der Schizophrenie. In etwa 40 – 60 % der Fälle scheint ein chronischer Verlauf mit deutlichen sozialen und/oder beruflichen Leistungseinbußen vorzuliegen.

II.1.2.4 Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Grundsätzlich scheinen bei der Schizophrenie keine Unterschiede bezüglich Häufigkeit, Symptomatik und Erkrankungsalter zwischen den Geschlechtern zu existieren. Bei differenzierter Betrachtungsweise ergeben sich jedoch Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Krankheitsbeginns. Gemäß Häfner & an der Heiden (1997) lag dieser für das weibliche Geschlecht etwa 3 – 4 Jahre (im Mittel 3.4 Jahre) nach dem der Männer. Männer zeigten einen steilen Anstieg in der Alterskurve des Erkrankungsbeginns mit einem Gipfel zwischen 15 – 25 Jahren, danach fiel die Erkrankungsrate stetig ab; Frauen zeigten einen weniger steilen Anstieg mit einem etwas späteren und schwächeren Gipfel und dann – nach einem Rückgang – einen zweiten (noch schwächeren) Gipfel zwischen 40 – 45 Jahren. Insgesamt war das Lebenszeit-Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, bis zum Alter von 60 Jahren mit einer Prävalenz von je .13 für Männer und Frauen gleichverteilt. Zwischen den Geschlechtern und Altersgruppen ergab sich kein Unterschied bezüglich der Kernsymptome der Schizophrenie; die Krankheit selbst schien bei Männern und Frauen ähnlich zu verlaufen (Häfner & an der Heiden, 1997).

Auch Jablensky (2000) zufolge manifestieren sich Geschlechtsunterschiede bei der Schizophrenie auf unterschiedliche Weise. Der Autor berichtete ein geringeres Erst-erkrankungsalter und häufigeres Vorkommen von Hirnabnormalitäten bei Männern sowie ein besseres prämorbid funktionelles Niveau, geringere Einschränkungen und höhere Prozentsätze remittierenden Verlaufs bei Frauen. Es scheint jedoch kein Geschlechtsunterschied bezüglich des Symptomprofils der Schizophrenie zu existieren, insbesondere nicht hinsichtlich der Häufigkeit von positiven und negativen Symptomen (Jablensky, 2000).

II.1.2.5 Komorbiditäten

Substanzmissbrauch ist bei weitem die häufigste Komorbidität unter Patienten mit Schizophrenie (Strakowski et al., 1993; Rosenthal et al., 1998) und beinhaltet den Abusus von Alkohol, Stimulantien, Anxiolytika, Halluzinogenen, Antiparkinsonoiden sowie Koffein und Tabak. Die Interaktionen zwischen Substanzmissbrauch und neurokognitiven Defiziten bei Patienten mit Schizophrenie sind unbekannt (Tracy et al., 1995). Weiterhin treten – vor allem zu Beginn der Erkrankung – häufig affektive Symptome auf. An der Heiden & Häfner (2000) berichteten für 19% der Patienten Depression und für 18% Ängstlichkeit als eines der ersten Symptome. Schizophrenie steht weiterhin im Zusammenhang mit einer erhöhten Suizidrate von etwa 15% (Andreasen, 1999), welcher eine Suizidrate von 1.3% in der Allgemeinbevölkerung gegenüber steht (Ash, 1999). Körperliche Erkrankungen sind unter Patienten mit Schizophrenie weit verbreitet, werden jedoch selten diagnostiziert.

II.1.3 Ätiologie der Schizophrenie

Bezüglich der Erklärungsmodelle der Schizophrenie hat sich eine Einteilung in biologische und psychologische sowie soziale Faktoren bewährt. Diese werden nachfolgend in der genannten Reihenfolge dargestellt. Zunächst wird mit dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell nach Zubin und Spring (1977) ein Modell geschildert, in welches sich die Mehrzahl der Befunde zu biologischen sowie psychologischen und sozialen Faktoren der Schizophrenie einordnen lassen.

II.1.3.1 Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell nach Zubin & Spring (1977) stellt ein integratives Modell zur Erklärung der Entstehung einer Schizophrenie dar. Im Rahmen dieses Modells wird davon ausgegangen, dass eine durch multiple Faktoren vermittelte Vulnerabilität in Interaktion mit inneren oder äußeren Stressoren die Manifestation der Erkrankung bedingt. Bei den Vulnerabilitätsfaktoren kann es sich beispielsweise um genetische Belastung und/oder Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen handeln. Stressoren umfassen sowohl belastende Ereignisse im psychosozialen Umfeld als auch biologische Stressoren. Das Zusammenwirken von Vulnerabilitätsfaktoren, Stressoren sowie mangelnden Bewältigungskompetenzen erhöht nach Zubin & Spring (1977) das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken.

II.1.3.2 Biologische Faktoren

Zu den möglichen biologischen Einflussfaktoren bei der Schizophrenie gehören Genetik, Komplikationen während der Schwangerschaft und/oder Geburt sowie Störungen in der frühen Entwicklung. Weiterhin zählen hierzu Abweichungen der Hirnstruktur und Abweichungen des Neurotransmitterhaushalts, welche unter „II.1.4 Empirische Befunde“ dargestellt werden.

II.1.3.2.1 Genetik

Der Beitrag der Genetik zur Ätiologie der Schizophrenie ist einer der wenigen gut etablierten Faktoren der Störung. Seit langem ist bekannt, dass Schizophrenie sich familiär häuft und es liegen überzeugende Ergebnisse aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien vor, dass vererbliche genetische Faktoren von Bedeutung bei dieser Erkrankung sind (McGue & Gottesman, 1991). Quantitativen Analysen zufolge wird der größte Teil der Varianz (80% oder mehr) durch genetische Faktoren aufgeklärt.

Das Risiko einer Person, an Schizophrenie zu erkranken, steigt mit dem Grad der verwandtschaftlichen Nähe zu einer Person, die von der Erkrankung betroffen ist. Gershon et al. (1988) berichteten eine große Streuung der Lebenszeit-Risiken unter Verwandten ersten Grades von 3.1 bis 16.9%, welche einem Lebenszeit-Risiko von 0.2% bei Kontrollprobanden ohne betroffene Verwandte gegenüber standen (Kendler et al., 1985). In der Mehrzahl verschiedener Zwillingsstudien lag die Konkordanzrate bei fast 50% für eineiige Zwillinge im Gegensatz zu 10 – 15% für zweieiige Zwillinge; letztere unterschied sich praktisch nicht von der für Geschwister (Farmer et al., 1987; Onstad et al., 1991; Cardno & Gottesman, 2000; Jablensky, 2000).

Adoptionsstudien zeigten, dass das Risiko früh adoptierter Kinder, als Erwachsene an Schizophrenie zu erkranken, von der Tatsache vorhergesagt wurde, ob ein biologischer Elternteil an der Erkrankung litt, und nicht von den Merkmalen der Adoptivfamilie (Jablensky, 2000). Tienari (1991) gab eine Lebenszeit-Prävalenz von 9.4% bei zur Adoption freigegebenen Kindern schizophrener Eltern gegenüber einer Lebenszeit-Prävalenz von 1.2% bei Adoptivkindern ohne Eltern mit Schizophrenie an.

Da die Konkordanzrate bei monozygotischen Zwillingen 50% nicht überschreitet, ist davon auszugehen, dass Umgebungsfaktoren ebenfalls zur Pathogenese beitragen. Personen mit hohem genetischem Risiko, die als Erwachsene an Schizophrenie erkranken, zeigen häufig neurokognitive Defizite sowie Schwierigkeiten in sozialen Interaktionen während der Kindheit und Adoleszenz gegenüber Personen mit hohem Risiko, welche nicht an Schizophrenie erkranken. Bis dato konnte jedoch keine einzelne Umgebungsvariable

identifiziert werden, die notwendig oder hinreichend zur Verursachung beiträgt. Es ist wahrscheinlich, dass multiple Gene eine Rolle bei Schizophrenie spielen. Eine Konkordanzrate von nicht mehr als 50% bei eineiigen Zwillingen spricht dafür, dass die Prädisposition alleine nicht ausreicht, um Schizophrenie zu entwickeln. Solche Gene könnten so lange „ruhen“, bis ein oder mehrere andere Faktoren – wahrscheinlich aus der Umgebung – ihre Aktivität auslösen. Viele Umgebungsvariablen wurden als potenzielle Risikofaktoren untersucht, von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen über frühe Virusinfektionen, Schädeltraumata, Toxine oder psychosoziale Einschränkungen. Keiner davon wurde eindeutig validiert und es ist möglich, dass unterschiedliche Umgebungsvariablen mit den prädisponierenden Genen auf verschiedenen Entwicklungsstufen interagieren (Jablensky, 2000).

Zur Aufklärung möglicher weiterer Risikofaktoren neben der Genetik wurden bezüglich der Schizophrenie diskordante Zwillinge mittels Computertomografie (Reveley et al., 1982) und Magnetresonanztomografie (Suddath et al., 1990) auf Hirnabnormalitäten untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die betroffenen Individuen größere Ventrikel besaßen als ihre gesunden Zwillingsgeschwister. Weitere Untersuchungen ergaben, dass dieses Phänomen zu einem gewissen Ausmaß bereits zu Beginn der ersten Krankheitsepisode vorhanden war (Turner et al., 1986). Diese Beobachtungen führten zu der Annahme, dass Schizophrenie ein Resultat von intrauterinen Infektionen, Geburtskomplikaionen oder -traumata, die die neuronale Entwicklung beeinträchtigten, darstellen könnte. Da ein bedeutender Einfluss genetischer Faktoren bei der Ätiologie der Schizophrenie nicht von der Hand gewiesen werden kann, wurde die Interaktion zweier separater Mechanismen postuliert: eines vorwiegend genetischen und eines vorwiegend nicht-genetischen (Murray et al., 1985).

II.1.3.2.2 Schwangerschaft und Geburt

II.1.3.2.2.1 Mütterliche Influenza und andere prä- und postnatale Infektionen

Der fetale Kontakt mit Influenza wird als Risikofaktor für eine spätere Erkrankung an Schizophrenie diskutiert, seit Angaben über eine erhöhte Anzahl von Erwachsenen mit Schizophrenie in Helsinki bekannt wurden, deren Mütter im zweiten Trimester der Schwangerschaft einer Influenza-Epidemie ausgesetzt waren (Mednick et al., 1988). Diese Beobachtung wurde in verschiedenen Ländern repliziert, sowohl auf der nördlichen (Kendell & Kemp, 1989; O'Callaghan et al., 1991; Kunugi et al., 1995) als auch auf der südlichen Hemisphäre (McGrath et al., 1994). Neben zahlreichen Studien, die die Relation zwischen Influenza-Epidemien und erhöhtem Risiko für Schizophrenie bestätigen, existieren auch einige Befunde, die keine Assoziation belegen (z.B. Battle et al., 1999;

Westergaard et al., 1999; Mino et al., 2000). Im Rahmen zweier Studien (Crow & Done, 1992; Cannon et al., 1996), innerhalb derer die Daten aktuell infizierter schwangerer Frauen erhoben wurden, wurde kein Anstieg der Schizophrenie unter den Nachkommen berichtet. Der Mechanismus, über den intrauterine Infuenza Schizophrenie verursachen könnte, ist bis dato unklar.

Dennoch werden prä- oder postnatale Infektionen weiterhin als Risikofaktor diskutiert, da beispielsweise erhöhte Raten der Schizophrenie bei Personen auftreten, welche als Fötus Erregern wie Diphtherie, Masern, Windpocken und Polio ausgesetzt waren (Watson et al., 1984; Torrey et al., 1988). Brown et al. (2000) gelangten zu dem Ergebnis, dass Infektionen der Atemwege (z.B. Tuberkulose, Influenza, Lungenentzündung und Erkrankungen der oberen Atemwege) während des zweiten Schwangerschaftstrimesters mit einem erhöhten Risiko für Schizophrenie und verwandte Erkrankungen bei den Nachkommen einhergingen. Im Rahmen einer Nachuntersuchung an Frauen, die während der Schwangerschaft an Röteln erkrankt waren, berichteten Brown et al. (2001) ein erhöhtes Risiko für Schizophrenie und verwandte Störungen bei deren Kindern. In Nordfinnland waren postnatale Infektionen des zentralen Nervensystems bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr mit erhöhtem Risiko für spätere Schizophrenie verbunden (Rantakallio et al., 1997).

II.1.3.2.2.2 Geburtliche Komplikationen

Geburtskomplikationen werden häufig als etablierter Risikofaktor der Schizophrenie zitiert (Cannon, 1997). Zu den Befunden gehören geburtliche Hirnschädigungen einschließlich Hypoxie, geringes Geburtsgewicht, Geburt vor der 37. Woche und/oder geringe Körpergröße bzw. Kopfumfang für das Geburtsalter, Präeklampsie, Inkompatibilität des Rhesusfaktors, niedriger oder hoher mütterlicher Body-Mass-Index sowie Kombinationen dieser Faktoren plus spezifische Geburtsergebnisse – wie verlängerte Wehen, starke Blutungen und Abnormalitäten der Plazenta (McNeil & Kaij, 1987; Hollister et al., 1996; Jones et al., 1998; Wahlbeck et al., 2001).

Obwohl innerhalb sämtlicher der genannten epidemiologischen Studien signifikante Assoziationen zwischen einem oder mehreren geburtlichen Risikofaktoren und späterer Schizophrenie berichtet wurden, kann kein offensichtliches Muster oder eine bestimmte Hierarchie der Komplikationen identifiziert werden. Die beobachteten Effekte sind inkonsistent und deuten auf signifikante Heterogenität zwischen den Studien hin. Vermutlich reflektiert die Inkonsistenz in der Literatur ebenfalls die Schwäche der Effektgröße von geburtlichen Komplikationen auf das Risiko, später an Schizophrenie zu erkranken. Ein weiterer unklarer Aspekt, der die Formulierung eines Zusammenhangs erschwert, ist die

Inkonsistenz der Daten bezüglich des Zeitpunkts der Komplikationen während der Schwangerschaft.

Es bleibt zu beachten, dass die Mehrzahl der Personen, welche von einer der zahlreichen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen betroffen waren, keine Schizophrenie entwickeln, und dass die Mehrzahl der Patienten mit Schizophrenie nicht von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen betroffen waren. Folglich sollten geburtliche Komplikationen als Risikofaktor für die Schizophrenie mit Vorsicht betrachtet werden (Crow, 2000).

II.1.3.2.2.3 Jahreszeit der Geburt

In einer Reihe von Studien wird ein 5 – 8%iger Exzess von Schizophrenie-Geburten im Winter bis Frühjahr berichtet (z. Übersicht s. Bradbury & Miller, 1985; Torrey et al., 1997). Dieser Effekt scheint allein auf der Nordhalbkugel vorhanden zu sein (McGrath & Welham, 1999). Saisonale Geburtsfluktuationen sind nicht spezifisch für Schizophrenie, sondern treten z.B. auch bei bipolaren Störungen, ADHD oder Alzheimer Demenz auf, um nur einige zu nennen.

Verschiedene Erklärungsansätze wurden postuliert. Eltern schizophrener Patienten zeigen eher saisonale Muster sexueller Aktivität, mit einem Gipfel in den Sommermonaten (Hare & Price, 1969). Die populärste Erklärung für den „Jahreszeit-der-Geburt-Effekt“ liegt in der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Infektion während des Winters, möglicherweise während einer kritischen Phase der Schwangerschaft (Torrey et al., 1997). Eine Reihe weiterer schädlicher Einflüsse wurden ebenfalls diskutiert, wie beispielsweise Temperatur-extreme, saisonale Schwankungen in der Vitaminversorgung, Kontakt mit Insektiziden oder Geburtstraumata. Kein einzelner davon wurde bis dato tatsächlich bestätigt und das Problem wird vermutlich auch nicht in naher Zukunft gelöst werden können.

II.1.3.2.2.4 Städtische Geburt

Das Risiko einer späteren Erkrankung an Schizophrenie wurde im Rahmen verschiedener epidemiologischer Untersuchungen neben der Geburt während der späten Winter- bis frühen Frühjahrsmonate mit städtischer Geburt in Verbindung gebracht (Marcelis et al., 1999; Mortensen et al., 1999). Das relative Risiko zur Entwicklung einer Schizophrenie nach Geburt in der Stadt versus Geburt auf dem Land war diesen Untersuchungen zufolge um das 2.4fache erhöht. Der Geburtsort könnte einen Marker für eine Risikomodifizierende Variable während oder vor der Geburt darstellen. Da jedoch die Mehrzahl der in der Stadt geborenen Individuen auch dort aufwachsen, ist es nahezu unmöglich,

prä- und postnatale Effekte von denen in der späteren Kindheit abzugrenzen. Tatsächlich existieren seit jüngerer Zeit Hinweise darauf, dass die Anzahl der in einer städtischen Umgebung verbrachten Jahre positiv mit dem Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, korreliert (Pedersen & Mortensen, 2001).

II.1.3.2.2.5 Schlussfolgerungen

Zusammengefasst wurde während des vergangenen Jahrzehnt eine umfassende Datensammlung zusammengetragen, die darauf hindeutet, dass intrauterine und geburtliche Komplikationen das Risiko, im Erwachsenenalter an Schizophrenie zu erkranken, leicht, aber signifikant erhöhen. Da diese Faktoren vermutlich Phänomene reflektieren, welche mit Aspekten der Hirnentwicklung in Verbindung stehen, stellen sie Belege dafür dar, dass abnormale Hirnentwicklung das Risiko für Schizophrenie erhöht. Die Vielzahl der Befunde verdeutlicht jedoch auch, dass es keinen spezifischen oder konsistenten Faktor gibt, oder einen bestimmten Zeitpunkt in der menschlichen intrauterinen Entwicklung. Dies erschwert die Annahme eines spezifischen biologischen Mechanismus. Das zweite Schwangerschaftstrimester könnte eine kritische Periode in der Vulnerabilität darstellen. Weiterhin können dieselben Entwicklungsfaktoren, die das Risiko für Schizophrenie erhöhen, auch das Risiko für andere Störungen – einschließlich affektiver Psychosen – erhöhen. Es ist davon auszugehen, dass solch eine Vielzahl von umgebungsbedingten Faktoren, die die „normalen Programme“ in der frühen menschlichen Hirnentwicklung stören, individuell unterschiedliche klinische Effekte haben, welche auf anderen modifizierenden und schützenden Faktoren basieren, wie beispielsweise Genetik und Umgebungsfaktoren der postnatalen Entwicklung.

II.1.3.2.3 Störungen in der frühen Entwicklung

Sollte Schizophrenie tatsächlich mit Abweichungen der Hirnentwicklung assoziiert sein, so wäre zu erwarten, dass in diesem Zusammenhang die Entwicklung anderer Organe ebenfalls beeinträchtigt ist. Ein Bereich der Forschung befasst sich mit geringfügigen physischen Abnormalitäten (minor physical anomalies, MPAs) sowie dermatoglyphischen Eigenschaften – insbesondere Finger- und Handabdrücken – bei Patienten mit Schizophrenie. Insgesamt deuten einige Befunde ein Übermaß von geringfügigen physischen Abnormalitäten des Gesichtsschädels bei Patienten mit Schizophrenie an (z.B. Griffiths et al., 1998; Ismail et al., 2000; McGrath et al., 2002), in anderen Untersuchungen wurde jedoch keine Assoziation gefunden (McNeil et al., 1992; Alexander et al., 1994). Einige Autoren berichteten signifikante Gruppenunterschiede im Vergleich von Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden bezüglich verschiedener Maße der

Finger- und Handabdrücke, welche sich im zweiten Trimester der Schwangerschaft stabilisieren (Markow & Gottesman, 1989; Fananas et al., 1990; Bracha et al., 1991; Mellor, 1992; Cannon et al., 1994a). Hohe Raten von geringfügigen physischen Abnormalitäten sind jedoch keineswegs spezifisch für Schizophrenie, sondern treten auch bei einer Reihe anderer neuronaler Entwicklungsstörungen auf.

Zusammengefasst könnte ein Übermaß an geringfügigen physischen und dermatoglyphischen Abnormalitäten Hinweise auf die frühesten Phasen der Pathogenese der Schizophrenie liefern. Die Rolle von Genen bei der Verursachung von geringfügigen physischen und dermatoglyphischen Abnormalitäten könnte zur Klärung ihrer parallelen Rolle in der Hirnentwicklung beitragen. Der genaue Zusammenhang ist bis dato jedoch unklar.

Aus den zitierten und weiteren Befunden wurde die „Hypothese der neuronalen Entwicklung“ (neurodevelopmental hypothesis; Weinberger, 1987; Murray et al., 1988; Lewis, 1989; Lyon et al., 1989) formuliert. Im Rahmen dieser Hypothese wird Schizophrenie als späte Konsequenz gestörter Hirnentwicklung während der prä- oder perinatalen Phase betrachtet. Es wird jedoch weder die Art der frühen Hirnentwicklungsstörung noch die Pathogenese der Schizophrenie spezifiziert. Innerhalb der Hypothese werden Abweichungen in der neuronalen Entwicklung als eine Komponente einer wesentlich komplexeren Ätiologie betrachtet. Folglich ist im Rahmen des „Modells der Risikofaktoren während der Entwicklung“ (developmental risk factor model; McDonald et al., 1999; Murray & Fearon, 1999) von Interaktionen zwischen frühen und späten Risikofaktoren die Rede.

II.1.3.3 Psychologische, psychosoziale und kognitive Faktoren

II.1.3.3.1 Soziale Klasse

Seit den 1930er Jahren wurde in einer Vielzahl von Studien aus Nordamerika und Europa berichtet, dass sich unter den Ersterkrankten mit Schizophrenie disproportional häufig Personen aus ökonomisch benachteiligten Sozialgruppen befinden. Hierzu existieren zwei Hypothesen:

1. die „Hypothese der sozialen Verursachung“ (Mischler & Scotch, 1983), welche meint, dass die Lebensbedingungen in einer niedrigen Klasse eine Psychose bei genetisch vulnerablen Individuen herbeiführen können, welche geringe Möglichkeiten zur Bewältigung komplexer oder stressauslösender Situationen besitzen;
2. die „Hypothese der sozialen Selektion“ (Mischler & Scotch, 1983), welche aufgrund der Befunde, dass der Sozialstatus der Väter schizophrener Patienten nicht von dem der Allgemeinbevölkerung abweicht, davon ausgeht, dass Patienten mit Schizophrenie nach Manifestation der Erkrankung einen sozialen Abstieg erleben.

Befunde, dass Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu hinsichtlich des sozioökonomischen Status der Eltern angepassten gesunden Kontrollpersonen dennoch einen geringeren Sozialstatus als die Kontrollprobanden aufweisen, stehen im Konsens mit der zweiten Hypothese (Jablensky, 2003). Insgesamt existiert eine Tendenz innerhalb der ätiologischen Forschung der letzten Jahrzehnte, übergeordnete soziale Risikofaktoren außer Acht zu lassen.

II.1.3.3.2 Migrantenstatus und ethnische Minderheiten

In einer steigenden Anzahl von Studien werden die außergewöhnlich hohen Inzidenzraten für Schizophrenie unter Afro-Karibianern in Großbritannien herausgestellt (Bhugra et al., 1997; Harrison et al., 1997). Ähnliche Befunde eines nahezu vierfach erhöhten Risikos im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung werden in den Niederlanden für Immigranten der Holländischen Antillen und aus Surinam berichtet (Selten et al., 1997). Inzidenzstudien an Karibianern im Ursprungsland belegen keinen Exzess der Erkrankungsrate in der Bevölkerung, aus der die Einwanderer stammen (Hickling & Rodgers-Johnson, 1995; Bhugra et al., 1999). Erklärungsansätze bezüglich biologischer Risikofaktoren – wie beispielsweise vermehrte Geburtskomplikationen oder mütterliche Influenza – fanden bis dato keine Unterstützung (Hutchinson et al., 1997; Selten et al., 1998). Verschiedene Hypothesen zu psychosozialen Risikofaktoren wurden aufgestellt, wie z.B. Fehlen einer stützenden Gemeindestruktur, Diskriminierung usw., jedoch bis dato nicht ausreichend geprüft. Obwohl psychosozialer Stress wahrscheinlich die meisten Afro-Karibianer in Großbritannien betrifft, existiert momentan kein plausibler Erklärungsmechanismus, welcher diesen Stress selektiv mit Schizophrenie verknüpft.

II.1.3.3.3 Prämorbid soziale Anpassung

Die Ergebnisse einer großen Kohorten-Studie an 50.087 männlichen Personen lieferten Evidenz dafür, dass relativ allgemeine behaviorale und kognitive Merkmale in der Kindheit und Adoleszenz mit einer Prädisposition für Schizophrenie in Verbindung stehen könnten. Vier Variablen, die die soziale Anpassung während der Kindheit und Adoleszenz reflektieren, traten signifikant häufiger bei den 195 Personen auf, welche später eine Schizophrenie entwickelten: weniger als zwei Freunde haben, Kontakte zu kleinen Gruppen vorziehen, sich sensibler als andere fühlen und keine dauerhafte Freundin haben. (Jablensky, 2000)

Diese Ergebnisse sind weitgehend in Übereinstimmung mit einer anderen Kohorten-Studie, welche Angst in sozialen Situationen, gerne alleine spielen, Sprachschwierigkeiten

und geringe Werte in pädagogischen Tests als zusammenhängend mit Schizophrenie im Erwachsenenalter berichtet. (Jablensky, 2000)

II.1.3.3.4 Familienstand

Familienstand ist ein starker Prädiktor psychiatrischer Hospitalisierung (Jarman et al., 1992). Bei der Schizophrenie ist er signifikant assoziiert mit Inzidenz, Alter bei Beginn, Verlauf und Krankheitsfolgen. Alleinstehende Männer – und zu einem geringeren Ausmaß auch alleinstehende Frauen – sind unter den Fällen des Erstkontakts oder ersten Krankenhausaufenthalts überrepräsentiert (68% bzw. 39% gemäß der WHO-10-Länder-Studie von Jablensky et al., 1992). Hierbei ist zu beachten, dass sowohl akute Schizophrenie als auch präschizophrene Eigenschaften und Beeinträchtigungen die Wahrscheinlichkeit auf eine Heirat reduzieren.

II.1.3.3.5 Expressed Emotion

Brown et al. (1962, 1972) machten die Beobachtung, dass Patienten mit Schizophrenie, welche nach ihrem Krankenhausaufenthalt zurück in die familiäre Umgebung kehrten, höhere Rückfallquoten aufwiesen als Patienten, welche in eine betreute Wohnsituation entlassen wurden. Innerhalb der Patienten, welche zu ihrer Familie zurückkehrten, war die Rückfallquote dennoch variabel. Die Autoren untersuchten den Kommunikationsstil der Familienmitglieder und entwickelten in Folge dessen das Konzept der „Expressed Emotion“. Nach Brown et al. (1962, 1972) umfasst „Expressed Emotion“ ein Kommunikationsmuster bestimmter Personen (meist Familienmitgliedern) gegenüber dem betroffenen Patienten, welches sich durch kritische Äußerungen, Feindseligkeit aber auch übermäßige Besorgnis auszeichnet. Höhere „Expressed Emotion“ ist assoziiert mit höheren Rückfallraten.

II.1.3.3.6 Neurokognitive und neurophysiologische Marker

Kognitive Beeinträchtigungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, verbales Gedächtnis, räumliches Arbeitsgedächtnis und executive Funktionen repräsentieren stabile Hauptmerkmale der Schizophrenie und sind relativ unabhängig von den Symptomdimensionen. Sie alle symbolisieren Fähigkeiten zur Auswahl aufgabenrelevanter Antwortstrategien und Rekrutierung geeigneter neuronaler Schaltkreise (Gold & Weinberger, 1995). Spezifische Defizite im Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit (Cornblatt & Keilp, 1994; Egan et al., 2000), in verbaler Flüssigkeit (Chen et al., 2000), in ereigniskorrelierten Hirnpotenzialen (Freedman et al., 1996; Frangou et al., 1997; Javitt et al., 1997; Michie et al., 2000) und in

der Kontrolle sakkadischer Augenbewegungen (Clementz et al., 1994) scheinen die Mehrheit der Patienten mit Schizophrenie zu betreffen und auch bei ihren gesunden biologischen Verwandten deutlich häufiger als bei vergleichbaren gesunden Kontrollprobanden aufzutreten. Die kognitiven Defizite im Zusammenhang mit der Schizophrenie werden unter „II.1.4 Empirische Befunde“ detailliert erläutert.

II.1.4 Empirische Befunde

Im folgenden werden die Ergebnisse aus Untersuchungen zu kognitiven Fähigkeiten von Patienten mit Schizophrenie dargestellt sowie die Ergebnisse aus bildgebenden Studien zur Erfassung hirnstruktureller Abweichungen, Abweichungen des Neurotransmitterhaushalts und Erfassung der neuronalen Korrelate kognitiver Defizite.

II.1.4.1 Kognitive Defizite bei Schizophrenie

Eines der Ziele neuropsychologischer und kognitiver Forschung in der Schizophrenie ist die Identifizierung von Abnormalitäten in bestimmten kognitiven Prozessen, welche mit spezifischen Hirnregionen und –systemen in Verbindung gebracht werden können. Eine Reihe von Befunden spiegelt jedoch keine funktionelle Spezifität der kognitiven Defizite bei Patienten mit Schizophrenie wieder. So postulierten bereits Chapman & Chapman (1973) ein globales Defizit der Patienten bezüglich sämtlicher Funktionsbereiche. Nach einer sorgfältigen klinischen Analyse verschiedener Ergebnisse kamen Kolb & Whishaw (1983) jedoch zu dem Schluss, dass Schizophrenie mit selektiven Beeinträchtigungen executiver Gedächtnisfunktionen, angesiedelt in fronto-medial-temporalen Bereichen, assoziiert sei. Bis dato wird die Diskussion in der Literatur fortgesetzt, ob die kognitiven Defizite bei Schizophrenie globale Funktionsbereiche gleichermaßen umfassen oder einige Funktionsbereiche selektiv betroffen sind. Nachfolgend werden zunächst Untersuchungen geschildert, deren Ergebnisse auf ein globales kognitives Defizit der Patienten schließen lassen. Anschließend wird die Befundlage zu spezifischen kognitiven Defiziten bei Patienten mit Schizophrenie dargestellt.

Sullivan et al. (1994) berichteten für männliche an Schizophrenie erkrankte Patienten gegenüber gesunden männlichen Kontrollpersonen signifikant schlechtere Leistungen in sämtlichen Tests zu motorischen Fähigkeiten, executiven Funktionen, Kurzzeitgedächtnis sowie deklarativem Gedächtnis. Diese Defizite zeigten sich sowohl bezüglich verbalen als auch non-verbalen Testmaterials. Ebenso kamen Mohamed et al. (1999) zu dem Resultat, dass Patienten mit Schizophrenie in zahlreichen neuropsychologischen Tests zu Aufmerksamkeit, executiven Funktionen, Wortflüssigkeit sowie verbalem und non-verbalem Kurz-

und Langzeitgedächtnis signifikant schlechtere Leistungen als gesunde Kontrollprobanden erbringen. Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch dahingehend kritisch zu betrachten, als die Gruppen sich bezüglich des Bildungsstands signifikant unterschieden. Bilder et al. (2000) berichteten ebenfalls signifikant schlechtere Leistungen von Patienten mit Schizophrenie und schizoaffectiver Störung gegenüber gesunden Kontrollpersonen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache, executive Funktionen und visuell-räumliche Funktionen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass stärkere Beeinträchtigungen der Patienten in Gedächtnismaßen und Tests zu executiven Funktionen auftraten, wobei erstere den deutlichsten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen darstellten. Die Ergebnisse dieser Studie deuten folglich darauf hin, dass Patienten mit Schizophrenie schlechtere Leistungen in einer Vielzahl von neuropsychologischen Bereichen aufweisen, wobei Gedächtnis und executive Funktionen besonders betroffen zu sein scheinen.

Dieses Muster der kognitiven Beeinträchtigungen konnte auch im Rahmen anderer Studien repliziert werden. Saykin et al. (1991) verwendeten eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie zur Erhebung des Abstraktionsvermögens, der verbalen Intelligenz, der räumlichen Organisation, des semantischen und visuellen Gedächtnisses, des verbalen Lernens, der Sprache, der motorischen Fähigkeiten, der Aufmerksamkeit und der Verarbeitung auditorischer und visuell-motorischer Prozesse. Patienten mit Schizophrenie zeigten gegenüber Kontrollprobanden schlechtere Leistungen in sämtlichen der genannten Bereiche, wobei jedoch selektive Defizite bezüglich des semantischen und visuellen Gedächtnisses sowie des verbalen Lernens vorlagen. Im Rahmen einer weiteren Studie berichteten Saykin et al. (1994) ebenfalls generelle kognitive Defizite bei Patienten mit Schizophrenie, welche am deutlichsten in den Bereichen verbales Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit, und Geschwindigkeit visuell-motorischer Prozesse auftraten. Konsistent hierzu zeigten innerhalb einer Untersuchung von Censits et al. (1997) Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen generelle Beeinträchtigungen hinsichtlich des Abstraktionsvermögens, der Aufmerksamkeit, dem verbalen und visuellen Gedächtnis sowie sprachlicher, räumlicher und sensorischer Fähigkeiten. Die stärkste Beeinträchtigung wiesen die Patienten hierbei bezüglich des verbalen Gedächtnisses auf. Auch Binder et al. (1998) führten eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie mit an Schizophrenie und schizophreniformer Störung erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen durch. Die Ergebnisse dieser Studie umfassen signifikant schlechtere Leistungen der Patienten in den Bereichen verbale Intelligenz und Sprache, räumliche Organisation, verbales Lernen und Gedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und Verarbeitung visuell-motorischer Prozesse. Bezüglich des visuellen Gedächtnisses zeigte sich kein Unterschied in der Leistung

zwischen den Gruppen. Riley et al. (2000) gelangten ebenfalls zu dem Resultat, dass Patienten mit Schizophrenie, schizophreniformer und schizoaffektiver Störung gegenüber gesunden Kontrollprobanden selektive kognitive Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, executive Funktionen, verbale Flüssigkeit, verbales Lernen sowie non-verbales Langzeitgedächtnis aufweisen. Innerhalb dieser Untersuchung zeigte sich jedoch kein Gruppenunterschied in der Leistung bezüglich des verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses, verbalen und non-verbalen Arbeitsgedächtnisses sowie räumlicher und motorischer Fähigkeiten. Ein möglicher Erklärungsansatz für die nicht vorhandenen Unterschiede in Maßen des verbalen Gedächtnisses wäre die hinsichtlich der Diagnose heterogene Zusammensetzung der Patientenstichprobe. Im Gegensatz zu dem letztgenannten Resultat berichteten Müller et al. (2004) eine schlechtere Leistung von Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollprobanden in den Bereichen Aufmerksamkeit, executive Funktionen und verbales Kurz- und Langzeitgedächtnis, wobei bezüglich der letztgenannten Komponente die deutlichsten Gruppenunterschiede auftraten.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen der zitierten Untersuchungen schlussfolgern, dass Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen globale kognitive Defizite hinsichtlich einer Vielzahl von Funktionsbereichen aufweisen, wobei in den Bereichen Aufmerksamkeit, executive Funktionen und Gedächtnis die deutlichsten Beeinträchtigungen auftreten. Innerhalb der Gedächtnisleistung scheint bei den Patienten ein größeres Defizit bezüglich verbalen als non-verbalen Materials vorzuliegen. Nachfolgend wird der Verlauf dieser Defizite im Zuge der Erkrankung sowie mögliche medikamentöse Einflüsse und der Zusammenhang der kognitiven Defizite zur Symptomatik der Schizophrenie geschildert.

II.1.4.1.1 Verlauf der kognitiven Defizite

Der Verlauf der kognitiven Defiziten bei Patienten mit Schizophrenie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren berichteten eine progressive Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten bei den Patienten (z.B. Waddington et al., 1996), welche auf einen neurodegenerativen Prozess im Verlauf der Erkrankung deuten würden. Diese Befunde trafen jedoch nur auf Patienten mit schwerer Symptomatik zu und konnten nicht konsistent repliziert werden. Insgesamt deutet die nachfolgend geschilderte Befundlage eher auf eine Stabilität der kognitiven Defizite über die Zeit.

Kognitive Defizite bei Patienten mit Schizophrenie scheinen in abgemilderter Form bereits vor Krankheitsbeginn zu bestehen. Cannon et al. (1994b) kamen im Rahmen ihrer Zwillingsstudie zu dem Resultat, dass sowohl gesunde als auch erkrankte monozygotische Zwillinge gegenüber gesunden Kontrollpersonen neuropsychologische Defizite aufweisen.

Hierbei lag das Leistungsniveau der für die Erkrankung diskordanten Zwillinge zwischen dem der Patienten- und dem der Kontrollgruppe. Das Profil der kognitiven Defizite war in der Gruppe der gesunden Zwillinge ähnlich dem der erkrankten Zwillinge – beide Gruppen zeigten spezifische Defizite hinsichtlich des Abstraktionsvermögens, der sprachlichen Funktionen sowie dem verbalem Gedächtnis. Langzeitstudien über den Zeitraum kurz vor Krankheitsbeginn und während der Exazerbation belegen einen relativ abrupten Rückgang der Funktionalität nach Krankheitsbeginn. Beispielsweise erbrachten Patienten in der prämorbidem Phase mit Kontrollprobanden vergleichbare Leistungen, zeigten jedoch einen Leistungsabfall von etwa einer halben Standardabweichung nach Krankheitsbeginn (Lubin et al., 1962; Schwartzman & Douglas, 1962). Konsistent hierzu wurde auch im Rahmen jüngerer Studien berichtet, dass bereits bei ersterkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden spezifische Defizite hinsichtlich der Aufmerksamkeit (Censits et al., 1997; Binder et al., 1998; Riley et al., 2000), der executiven Funktionen (Censits et al., 1997; Riley et al., 2000; Bilder et al., 2000; Friis et al., 2002) und des Kurz- und Langzeitgedächtnisses (Censits et al., 1997; Binder et al., 1998; Riley et al., 2000; Bilder et al., 2000; Friis et al., 2002) auftraten. Innerhalb der Gedächtniskomponente war bei den Ersterkrankten vor allem das Lernen und Behalten verbalen Materials beeinträchtigt (Censits et al., 1997; Binder et al., 1998; Riley et al., 2000; Friis et al., 2002). Im Vergleich ersterkrankter zu chronisch erkrankten Patienten zeigte sich, dass die Gruppen keinen signifikanten Unterschied in den Testleistungen aufwiesen (Hoff et al., 1992; Addington et al., 2002; Moritz et al., 2002). Ergebnisse aus Längsschnittstudien verdeutlichen, dass die neurokognitiven Defizite der Patienten keiner Verschlechterung über einen Zeitraum von zwei bis fünf Jahren unterliegen (Nopoulos et al., 1994; Hoff et al., 1999; Heaton et al., 2001; Albus et al., 2002). Ebenso zeigte sich im Rahmen verschiedener Korrelationsstudien kein Zusammenhang zwischen kognitiver Verschlechterung und ansteigender Chronifizierung der Erkrankung. Beispielsweise berichteten Gold et al. (1999) nur schwache und nicht signifikante Korrelationen zwischen Krankheitsdauer und kognitivem Funktionsniveau.

Insgesamt lässt sich aus den Resultaten der Querschnittuntersuchungen an ersterkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und chronisch erkrankten Patienten sowie aus den Resultaten der Längsschnittuntersuchungen schlussfolgern, dass die kognitiven Defizite der Patienten bereits zu Krankheitsbeginn bestehen und während des Krankheitsverlaufs keine voranschreitende Verschlechterung der Defizite auftritt. Somit ist ein neurodegenerativer Prozess im Zusammenhang mit der Schizophrenie als unwahrscheinlich zu betrachten. Die zitierten Ergebnisse würden eher die „Hypothese der gestörten neuronalen Entwicklung“ (s. „II.1.3.2.3 Störungen in der frühen Entwicklung“) stützen, ohne jedoch als Beweis für diese dienen zu können.

II.1.4.1.2 Medikamentöse Effekte auf kognitive Defizite

Die Mehrzahl der Studien zur Untersuchung neurokognitiver Leistungen bei Patienten mit Schizophrenie wurde an Patientenstichproben durchgeführt, welche unter medikamentöser Behandlung standen. Auf diese Weise war nicht grundsätzlich zu bestimmen, ob kognitive Beeinträchtigungen allein auf die Krankheit, auf die Medikation oder auf eine Kombination von beidem zurückzuführen sind. Meta-Analysen erbrachten nur geringfügige Evidenz für den positiven oder negativen Einfluss konventioneller antipsychotischer Medikation auf kognitive Leistungen (Bilder et al., 1992). Mögliche Nachteile bezüglich des Gedächtnisses wurden eher anticholinergere Medikation zugeschrieben. Diese Meta-Analysen, in Kombination mit Studienergebnissen zu kognitiven Beeinträchtigungen bei unmedizierten ersterkrankten Patienten (Saykin et al., 1994; Censits et al., 1997), sowie leichteren Beeinträchtigungen unter unbehandelten nicht-psychotischen Verwandten ersten Grades (Cannon et al., 1994b), unterstützen die Annahme, dass kognitive Beeinträchtigungen medizierter Patienten der Erkrankung zugeschrieben werden können und keine Artefakte der Medikation darstellen. Dennoch bleibt davon auszugehen, dass eine nahezu vollständige D₂-Rezeptor-Blockade durch konventionelle neuroleptische Medikation Auswirkungen auf kognitive Leistungen besitzt – ein Effekt, der in Tierstudien demonstriert werden konnte (Castner et al., 2000).

Neuroleptische Medikamente der zweiten Generation – sogenannte Atypika – besitzen andere Rezeptoraffinitäten und kommen ohne die Blockade von D₂-Rezeptoren aus. Aus diesem Grund treten unter dieser Medikation auch keine extrapyramidalen Symptome auf. Atypische Neuroleptika könnten gegenüber den konventionellen auch Vorteile bezüglich kognitiver Leistungen bieten und diese eventuell sogar positiv beeinflussen. Aus den Arbeiten von Keefe et al. (1999) und Meltzer & McGurk (1999) wird ersichtlich, dass atypisch mit Clozapin, Olanzapin, Risperidon oder Quetiapin behandelte Patienten bessere kognitive Leistungen erbrachten als konventionell behandelte. Insgesamt war die Beeinflussung kognitiver Funktionen durch atypische Medikation jedoch gering – die Patienten zeigten weiterhin deutliche Beeinträchtigungen in den Hauptbereichen kognitiver Funktionen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

II.1.4.1.3 Korrelationen kognitiver Defizite mit Symptomen der Schizophrenie

Eine weitere häufig untersuchte Fragestellung ist die des Zusammenhangs kognitiver Defizite und bestimmter Symptome der Schizophrenie. Unter diesem Aspekt untersuchten Basso et al. (1998) 62 Patienten mit Schizophrenie bezüglich einer großen Breite von klinischen, demografischen und neuropsychologischen Variablen und führten eine Faktorenanalyse durch. Ihren Ergebnissen zufolge waren negative Symptome unter anderem

assoziiert mit einem niedrigeren allgemeinen Intelligenzquotienten, Beeinträchtigungen in executiven Funktionen, motorischen Fähigkeiten, Vigilanz, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Hierbei korrelierte Desorganisation mit einem Teil dieser Beeinträchtigungen (IQ, Aufmerksamkeit und Motorik). Psychotische Symptome korrelierten mit keinem der Tests. Auch andere Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass weder Wahn noch auditorisch-verbale Halluzinationen mit Defiziten in standardisierten neuropsychologischen Tests korrelierten (David & Cutting, 1994). Cuesta et al. (1996) berichteten ebenfalls einen umgekehrten Zusammenhang der Negativ-Symptomatik mit Wortflüssigkeit, Intelligenz, Aufmerksamkeit, executiven Funktionen sowie visuellem Kurz- und Langzeitgedächtnis. Konsistent hierzu war Müller et al. (2004) zufolge das Ausmaß negativer Symptomatik ebenfalls mit geringeren Fähigkeiten in executiven Funktionen assoziiert. Weiterhin hing im Rahmen dieser Studie die Ausprägung der Desorganisation negativ mit Leistungen im verbalen Gedächtnis sowie dem Intelligenzquotienten zusammen. Die Positiv-Symptomatik war in beiden letztgenannten Untersuchungen nicht mit den Leistungen in den neuropsychologischen Tests korreliert. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass es diesen Tests an Spezifität und Sensitivität mangelt, um die kognitive Basis von Halluzinationen und Wahn zu beleuchten.

Im Rahmen verschiedener Meta-Analysen konnte Green (1996) wiederholt zeigen, dass Beeinträchtigungen der executiven Funktionen und der Aufmerksamkeit etwa 20% der Varianz späterer funktioneller Leistungsfähigkeit aufklären; für das Kurzzeitgedächtnis liegt der Anteil bei 30% und für das Langzeitgedächtnis bei 40%. Gedächtnisbeeinträchtigungen stellen demnach den deutlichsten Prädiktor für eine ungünstige Prognose dar. Im Gegensatz hierzu sind psychotische Symptome (Halluzinationen und Wahn) keine starken Prädiktoren und Korrelate späterer funktioneller Resultate (Green et al., 2000). Negative Symptome korrelieren höher mit funktioneller Leistung als positive; diese Beziehung ist jedoch nicht stärker oder konsistenter als die zu den neurokognitiven Defiziten (Dickerson et al., 1996; Velligan et al., 1997; Harvey et al., 1998).

II.1.4.2 Abweichungen der Hirnstruktur

II.1.4.2.1 Gesamthirn

Resultate aus Meta-Analysen deuten darauf hin, dass das Gesamthirnvolumen bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber Kontrollprobanden um etwa 2% reduziert ist (Ward et al., 1996; Wright et al., 2000), wohingegen das intracraniale Volumen eine geringere Reduktion aufweist (Ward et al., 1996). Diese Unterschiede wurden konsistenter bei chronisch erkrankten Patienten beobachtet, waren jedoch ebenfalls zu Beginn der Erkrankung vorhanden (Zipursky et al., 1998; Rapoport et al., 1999) und wurden

insbesondere auch für niemals mit Neuroleptika behandelte erkrankte Patienten berichtet (Gur et al., 1999). Die Mehrzahl der Studien, innerhalb derer graue und weiße Substanz separat untersucht wurden, zeigte, dass die Reduktion auf ein geringeres Volumen der grauen Substanz zurückzuführen ist. Ergebnisse aus Zwillingsuntersuchungen deuten darauf hin, dass diese Volumenreduktion zum Teil genetisch determiniert ist (Baaré et al., 2001).

II.1.4.2.2 Cerebrospinale Flüssigkeitsräume

Es existiert eine konsistente Befundlage zu vergrößerten Ventrikeln bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber Kontrollprobanden. Von der Vergrößerung der cerebrospinalen Flüssigkeitsräume sind vor allem die lateralen und dritten Ventrikel betroffen (Shenton et al., 2001). Hierbei bleibt jedoch zu beachten, dass diese Veränderungen nicht spezifisch für die Schizophrenie zu sein scheinen, da sie ebenfalls bei Patienten mit Depression beobachtet wurden (Elkis et al., 1995). Weiterhin existieren ebenso wie bezüglich des Gesamthirnvolumens Hinweise darauf, dass genetische Faktoren zu der Vergrößerung der Ventrikel beitragen (Sharma et al., 1998).

II.1.4.2.3 Präfrontalcortex und subcorticale Strukturen (Thalamus, Basalganglien)

Untersuchungen des dorsolateralen Präfrontalcortex bei Patienten mit Schizophrenie wurden unter anderem dadurch angeregt, dass die Patienten häufig Beeinträchtigungen in kognitiven Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses aufwiesen, welche auf Funktionen des dorsolateralen Präfrontalcortex basieren. Die Idee, dass solche Dysfunktionen auf strukturelle Abnormalitäten des dorsolateralen Präfrontalcortex zurückzuführen sein könnten wurde durch Ergebnisse aus bildgebenden Studien unterstützt, in deren Rahmen leichte Volumenreduktionen der grauen Substanz des dorsolateralen Präfrontalcortex bei Patienten mit Schizophrenie gezeigt werden konnten (Schlaepfer et al., 1994; Goldstein et al., 1999; McCarley et al., 1999; Gur et al., 2000a). Im Rahmen weiterer Studien wurden strukturelle Abweichungen in inferioren Frontalregionen – einschließlich des orbitofrontalen Cortex – sowohl bei medikamentös behandelten (Szeszko et al., 1999) als auch bei niemals medikamentös behandelten Patienten (Crespo-Facorro et al., 2000; Gur et al., 2000a) identifiziert. In Postmortem-Untersuchungen wurde häufig eine 3 – 12%ige Reduktion der corticalen Schichtdicke bei Patienten mit Schizophrenie berichtet (Pakkenberg, 1993; Daviss & Lewis, 1995; Selemon et al., 1995; Woo et al., 1997). Während diese Ergebnisse darauf hindeuten, dass frontale Abweichungen bereits auf prämorbidem Niveau vorhanden sind, existieren wenige Nachuntersuchungen, die darauf hinweisen, dass ein Voranschreiten dieser frontalen Abnormalitäten im Krankheitsverlauf vorzu-

liegen scheint (Gur et al., 1998; Madsen et al., 1999) – speziell linkshemisphärisch. Verringerungen in frontalen und temporalen Regionen wurden ebenfalls im Rahmen einer Studie zu Schizophrenie mit Beginn im Kindesalter beobachtet (Rapoport et al., 1999). Weiterhin wurden solche Veränderungen mit Schweregrad der Symptomatik assoziiert sowie einem Zusammenhang zu dem Rückgang präfrontaler und temporaler grauer Substanz und ausgeprägter Negativ-Symptomatik (Mathalon et al., 2001). Ebenfalls wurden Zusammenhänge zwischen reduziertem Volumen der grauen Substanz und neuropsychologischen Tests zu Gedächtnis und executiven Funktionen entdeckt (Baaré et al., 1999). Zahlreiche Befunde unterstützen die Hypothese, dass Schizophrenie mit einer Abnahme synaptischer Konnektivität im dorsolateralen Präfrontalcortex assoziiert ist, da die Gesamtanzahl präfrontaler Neurone bei Patienten mit Schizophrenie nicht reduziert war (Thune et al., 1998). Insgesamt scheint die leichte Volumenreduktion der grauen Substanz im dorsolateralen Präfrontalcortex bei der Schizophrenie auf eine Kombination kleinerer Neurone mit kürzeren Axonen und Dendriten zurückzuführen zu sein (Rajkowska et al., 1998; Glantz & Lewis, 2000; Kalus et al., 2000; Pierri et al., 2001), obwohl eine Reduktion der Neuronenanzahl nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Goldstein et al. (1999) berichteten ein reduziertes Volumen des Gyrus cinguli und paracingulärer Bereiche bei Patienten mit Schizophrenie. Innerhalb weiterer Studien ergaben sich cinguläre Abweichungen bei Patienten mit chronischer Schizophrenie (Sigmundsson et al., 2001) und in der Kindheit beginnender Schizophrenie (Sowell et al., 2000). Yücel et al. (2000) führten eine detaillierte Untersuchung des Grades der Furchenbildung im Gyrus cinguli und paracingulärer Bereiche bei gesunden Personen und Patienten mit Schizophrenie durch. Die Patienten wiesen linkshemisphärisch eine reduzierte Furchenbildung des Gyrus cinguli auf. Zahlreiche Ergebnisse deuten darauf hin, dass der dorsale Bereich des anterioren Gyrus cinguli und angrenzenden medialen Frontalcortex bei selektiver Aufmerksamkeit und der Identifizierung von Konflikten zwischen konkurrierenden Antworten beteiligt sind (McDonald et al., 2000). Patienten mit Schizophrenie zeigen eine geringere Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli als gesunde Kontrollprobanden während der Durchführung von Stroop-Aufgaben, welche einen Konflikt zwischen konkurrierenden Antworten auslösen (Carter et al., 1997). Dies wird mit cingulärer Morphologie in Verbindung gesetzt (Yücel et al., 2002). Die Ergebnisse verschiedener Studien zeigen, dass der Schweregrad der Desorganisation signifikant mit erhöhtem regionalen Blutfluss im anterioren Gyrus cinguli und angrenzenden medialen Frontalcortex korreliert ist (Liddle et al., 1992; Ebmeier et al., 1993; Yuasa et al., 1995).

Eine Vielzahl von Befunden deutet darauf hin, dass Abweichungen in den thalamischen Projektionen eine der Hauptursachen für verringerte synaptische Konnektivität innerhalb des dorsolateralen Präfrontalcortex sein könnte. Einer Meta-Analyse von Konick & Fried-

man (2001) zufolge war das Gesamtvolumen des Thalamus bei Patienten mit Schizophrenie häufig verringert. Diese Reduktion wurde auch bei ersterkrankten sowie bei niemals neuroleptisch behandelten Patienten berichtet (Buchsbaum et al., 1996; Gilbert et al., 2001). Den Ergebnissen von Lawrie et al. (1999) zufolge lag ein reduziertes Thalamusvolumen ebenfalls bei Personen mit einem hohen Erkrankungsrisiko vor. Das Thalamusvolumen korrelierte bei Patienten mit Schizophrenie mit dem Volumen der weißen Substanz des Präfrontalcortex (Portas et al., 1998). Dies deutet darauf hin, dass eine Reduktion des Thalamusvolumens mit geringeren axonalen Projektionen in den Präfrontalcortex assoziiert sein könnte. Die vorhandenen Daten leiten ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass diese Abnormalitäten spezifisch die Projektionen zum Präfrontalcortex und zusammenhängender corticaler Areale betreffen. Beispielsweise wurde eine verringerte Zellanzahl im Nucleus anterior des Thalamus berichtet, welcher in den Präfrontalcortex und den anterioren Gyrus cinguli projiziert, wohingegen der mediale Nucleus ventralis posterior (eine sensorische Schaltstation) nicht betroffen zu sein scheint (Popken et al., 2000; Young et al., 2000). Die Neuronenzahl im Nucleus medialis dorsalis war ebenfalls reduziert; diese Reduktion war bereits bei niemals medizierten Patienten vorhanden (Pakkenberg, 1992) – sie könnte jedoch beispielsweise auf komorbiden Alkoholismus zurückzuführen sein. Bezüglich der Symptomatik scheint der Thalamus bei Patienten mit Schizophrenie übermäßig aktiviert während des Auftretens von Symptomen wie Halluzinationen (Silbersweig et al., 1995) und Desorganisation (Liddle et al., 1992).

Die Basalganglien spielen eine bedeutende Rolle in der Regulation corticaler Aktivierung bedingt durch ihre Beteiligung an corticostriatal-thalamischen Schaltkreisen, welche Rückprojektionen zum Frontalcortex vornehmen. Im Rahmen verschiedener Studien wurde berichtet, dass eine Überaktivität des ventralen Striatums mit der Produktion von Wahn und/oder Halluzinationen assoziiert sei (Liddle et al., 1992; Silbersweig et al., 1995). Darüber hinaus war eine antipsychotische Behandlung mit der Reduktion von Aktivierung in cortico-striatal-thalamischen Schaltkreisen assoziiert (Holcomb et al., 1996; Liddle et al., 2000).

II.1.4.2.4 Temporalcortex und subcorticale Strukturen (hippocampale Formation)

Ergebnisse aus zahlreichen bildgebenden Untersuchungen deuten darauf hin, dass das gesamte Temporallappenvolumen bei Patienten mit Schizophrenie verringert ist (Shenton et al., 2001). Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Reduktion der grauen Substanz zurückzuführen (Gur et al., 2000b). Besonders betroffen im Rahmen der Schizophrenie ist der posteriore Bereich des Gyrus temporalis superior, welcher das Planum temporale umfasst – eine Region, die auf die Sprachverarbeitung spezialisiert ist

(Shapleske et al., 1999). Diese Abweichung wurde bereits bei ersterkrankten Patienten beobachtet und scheint spezifisch für Schizophrenie im Gegensatz zu affektiven Psychosen zu sein (Hirayasu et al., 1998). Im Rahmen einer Meta-Analyse von Studien, innerhalb derer das Planum temporale untersucht wurde, zeigten Patienten mit Schizophrenie eine Reduktion des normalen Musters links-spezifischer Asymmetrie, d.h. sie wiesen ein größeres rechtes Planum temporale auf als gesunde Kontrollprobanden (Shapleske et al., 1999). Abnormalitäten des Gyrus temporalis superior und Planum temporale wurden mit positiven Symptomen (Kwon et al., 1999) und Denkstörungen (Petty et al., 1995) in Verbindung gebracht. Es existieren jedoch ebenfalls Befunde zu reduziertem Volumen des Gyrus parahippocampalis (Wright et al., 2000) und Gyrus fusiformis (Paillere-Martinot et al., 2001). Innerhalb von Langzeitstudien wird grundsätzlich kein Voranschreiten des Volumenverlustes berichtet (DeLisi et al., 1995; Wood et al., 2001).

Der Hippocampus und angrenzende Bereiche stehen bis heute im Interesse der morphometrischen Forschung, da in diesen Regionen die auffälligsten Veränderungen sowohl bei ersterkrankten als auch bei chronisch erkrankten Patienten mit Schizophrenie entdeckt wurden (Arnold, 1997; Velakoulis et al., 1999; Weinberger, 1999). Die Abweichungen bei den Patienten traten vorwiegend linkshemisphärisch auf (Nelson et al., 1998; Wright et al., 2000). Im Rahmen von Langzeituntersuchungen wurden generell keine voranschreitenden Veränderungen im Laufe der Erkrankung geschildert (Lieberman et al., 2001; Wood et al., 2001). Abweichungen des Metabolismus im medialen Temporallappen waren sowohl assoziiert mit psychotischen Symptomen – speziell Halluzinationen - (Friston et al., 1992; Tamminga et al., 1992; Shergil et al., 2000) als auch mit Aspekten der Aufmerksamkeit und Kognition (Heckers et al., 1998). Dabei bleibt zu beachten, dass die positive Symptomatik häufig assoziiert war mit Aktivierung eines Netzwerk aus frontalen, temporalen und subcorticalen Arealen.

Zu den weiteren Resultaten bezüglich morphometrischer Abnormalitäten des Hippocampus bei Patienten mit Schizophrenie gehört das der neuronalen Desorganisation der Pyramidenzellen, welche normalerweise parallel zueinander ausgerichtet sind. Diese Orientierung fiel bei Patienten mit Schizophrenie sehr variabel aus und es trat teilweise eine umgekehrte Anordnung auf (Kovelman & Scheibel, 1984; Altshuler et al., 1987; Conrad et al., 1991). Verschiedene andere Autoren konnten jedoch unter der Verwendung computerisierter Bildanalyse-Methoden der neuronalen Orientierung diese Befunde nicht replizieren (Christison et al., 1989; Benes et al., 1991; Arnold et al., 1995; Zaidel et al., 1997a). Im Rahmen von weiteren Untersuchungen wurde eine geringere Größe der hippocampalen Pyramidenneurone berichtet (Benes et al., 1991; Arnold et al., 1995; Zaidel et al., 1997b), was weder für den visuellen Cortex (Rajkowska et al., 1998) noch

den motorischen Cortex (Arnold et al., 1995) zutraf und von daher als Hippocampus-spezifisch betrachtet werden kann.

II.1.4.2.5 Parietalcortex

In einer Reihe von Studien wurden strukturelle Abweichungen des Parietalcortex berichtet (Schlaepfer et al., 1994; Goldstein et al., 1999). Niznikiewicz et al. (2000) identifizierten eine Umkehr der links > rechts Asymmetrie bei Patienten mit Schizophrenie, welche vor allem im Gyrus angularis des Lobus parietalis inferior auftrat. Diese umfasste das semantisch-lexikale Netzwerk. Die Autoren berichteten ebenfalls Korrelationen des Volumens inferiorer Parietalregionen und Regionen des Präfrontal- und Temporalcortex, welche konsistent sind mit der Idee verbundener Netzwerke, die diese Regionen umfassen.

Eine Hypoaktivität des Parietallappens wurde in Verbindung mit verschiedenen Klassen schizophrener Symptomatik gebracht. Insbesondere ist parietale Hypoaktivität mit dem Schweregrad der Symptome psychomotorischer Verlangsamung assoziiert (Liddle et al., 1992) sowie mit dem Schweregrad der Desorganisation (Liddle et al., 1992; Kaplan et al., 1993). Der Zusammenhang zur Desorganisation ist konsistent mit der Evidenz, dass formale Denkstörungen mit reduziertem Volumen in temporoparietalen Spracharealen zusammenhängen (Niznikiewicz et al., 2000).

II.1.4.2.6 Cerebellum

Das Cerebellum erhält Input aus den meisten Regionen des Assoziationscortex über das Mittelhirn und sendet Rückprojektionen in den Assoziationscortex über den Thalamus. Konsistent zu diesen Verbindungen wird häufig eine reduzierte Aktivierung des Cerebellums bei Patienten mit Schizophrenie während der Durchführung von Aufgaben, welche normalerweise den Assoziationscortex – speziell den Frontalcortex – aktivieren, berichtet (Andreasen et al., 1996; Kiehl & Liddle, 2001; Mendrek, 2001). Weiterhin lieferten einige MRT-Studien Hinweise auf eine Volumenreduktion im cerebellaren Vermis (Ichimiyama et al., 2001).

II.1.4.2.7 Schlussfolgerungen

Die zitierten Befunde zu Reduktionen des Hirnvolumens bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen sind für die Mehrzahl der betroffenen Regionen bereits bei ersterkrankten Patienten zu beobachten. Weiterhin liefert die Mehrheit der Befunde keine Hinweise auf einen generalisierten neurodegenerativen Prozess im

Zusammenhang mit der Schizophrenie. In Abwesenheit von Belegen für degenerative Prozesse bei der Schizophrenie wird mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem entwicklungsbedingten neuronalen Prozess ausgegangen, innerhalb dessen die normale Hirnentwicklung gestört wurde („Hypothese der gestörten neuronalen Entwicklung“; Weinberger, 1987). Im Rahmen experimenteller Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Dysfunktionen des dorsolateralen Präfrontalcortex postpubertär nach einer perinatalen Läsion des Hippocampus auftreten können (Weinberger & Lipska, 1995; Saunders et al., 1998). Dennoch könnte die Richtung der Kausalität umgekehrt sein. Alternativ hierzu könnte ein unabhängiges pathologisches Ereignis verantwortlich sein, welchem Veränderungen in beiden Regionen unterliegen. Obwohl die Idee, dass Schizophrenie eine späte Konsequenz frühzeitiger Läsionen in der Entwicklung sei, nicht unwahrscheinlich ist, erweist es sich als schwierig, direkte Evidenz für Hirnabnormalitäten zu finden, die dieses Modell unterstützen (d.h. solche, die mit Sicherheit auf das zweite Trimester, die perinatale Phase, die Adoleszenz usw. zurückzuführen sind).

Bezüglich der Lateralisierung der genannten Phänomene wurde im Rahmen einer Vielzahl von Postmortem-Studien, vorwiegend bezogen auf den Temporallappen (Crow et al., 1989; Zaidel et al., 1997a, 1997b; McDonald et al., 2000) und den Thalamus (Blennow et al., 1996), lateralisierte Veränderungen bei Patienten mit Schizophrenie berichtet, welche stärker die linke Hemisphäre betrafen. In verschiedenen anderen Untersuchungen wurden bilaterale Veränderungen gefunden. Insgesamt bleibt zu klären, ob die Neuropathologie der Schizophrenie mit Asymmetrien einhergeht.

Eine direkte Assoziation zwischen Symptomatik und Pathologie stellt sich schwierig dar. Bis dato lassen die vorhandenen klinischen Informationen und geringen Stichprobengrößen in Postmortem-Studien keine Rückschlüsse auf die Verbindung zwischen Pathologie und Symptomatik zu. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Art und Verteilung pathologischer Veränderungen zumindest teilweise mit kognitiven Defiziten in Verbindung stehen – eher als mit psychotischen Symptomen (Harrison, 1999a). Die zeitliche Verbindung zwischen Neuropathologie und Symptombeginn ist unbekannt. Es lässt sich jedoch vermuten, dass Veränderungen zumindest teilweise zu Beginn oder vor Ausbruch der Erkrankung vorhanden sind und aus diesem Grunde eine kausale Rolle spielen.

Die genannten Befunde scheinen eine gewisse Spezifität für die Schizophrenie widerzuspiegeln (Pierri et al., 1999; Glantz & Lewis, 2000), wobei jedoch auch ähnliche Ergebnisse bei der bipolaren Störung berichtet wurden (Eastwood & Harrison, 2000; Guidotti et al., 2000). Zum aktuellen Stand der Forschung ist es nicht möglich, zu unterscheiden, ob die Neuropathologie auf einem Kontinuum verläuft oder eine Dichotomie zwischen funktionellen Psychosen reflektiert.

Antipsychotische Medikamente und andere Behandlungen werden häufig als Beitrag oder gar Ursache der neuropathologischen Merkmale bei der Schizophrenie gesehen. Die durch antipsychotische Medikation verursachten morphologischen Veränderungen sind größtenteils beschränkt auf die Basalganglien und ihre Eigenschaften unterscheiden sich von den bei der Schizophrenie beschriebenen (Harrison, 1999b). Aufgrund dessen kann der Beitrag antipsychotischer Medikation auf hirnstrukturelle Veränderungen als gering eingeschätzt werden.

II.1.4.3 Abweichungen des Neurotransmitter-Haushalts

In den 1950er Jahren führte die Entdeckung, dass Medikamente wie Reserpin und Chlorpromazin einige Symptome der Schizophrenie beeinflussen können, zur Entwicklung des Konzepts, dass neurochemische Abweichungen mit dieser Störung assoziiert sein könnten. Die beiden einflussreichsten Neurotransmitter-Theorien der Schizophrenie sind die Dopamin-(Hyperaktivitäts-)Hypothese und die Glutamat-(Defizit-)Hypothese.

II.1.4.3.1 Dopamin

Im Rahmen der Dopamin-Hypothese wurde in vereinfachter Formulierung postuliert, dass bei Patienten mit Schizophrenie eine Hyperaktivität der Dopamin-Transmission vorliege, welche für die positiven Symptome der Störung (Wahn, Halluzinationen) verantwortlich sei (Carlsson & Lindqvist, 1963; Carlsson, 1978). Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, dass antipsychotische Medikamente zentrale Dopaminrezeptoren blockieren und dass ihre effektive therapeutische Dosis mit der Blockade von Dopamin-D₂-Rezeptoren korreliert (Seeman et al., 1976). Weiterhin produziert die dauerhafte Einnahme von Amphetaminen, bei denen es sich um indirekte Dopamin-Agonisten handelt, psychotische Symptome (Snyder et al., 1974). Die Ergebnisse bildgebender Studien sind ebenfalls konsistent mit der Sichtweise, dass Schizophrenie mit einer Hyperaktivität subcorticaler Transmission an D₂-Rezeptoren assoziiert ist (Abi-Dargham et al., 2000).

Negative und kognitive Symptome der Erkrankung sind im allgemeinen resistent bezüglich der Behandlung mit antipsychotischer Medikation (Keefe et al., 1999). Funktionelle Untersuchungen des Gehirns deuten darauf hin, dass diese Symptome mit einer Dysfunktion des Präfrontalcortex assoziiert sind (z. Übersicht s. Weinberger, 1987; Knable & Weinberger, 1997). Insgesamt lässt sich durch diese Beobachtungen davon ausgehen, dass ein Defizit in der Dopamin-Transmission an D₁-Rezeptoren des Präfrontalcortex an den kognitiven Beeinträchtigungen und negativen Symptomen beteiligt sein könnte.

Die zitierten Befunde führten zu einer Überarbeitung der Dopamin-Hypothese. Im Rahmen dieser revidierten Hypothese (Weinberger, 1987; Davis et al., 1991) wird davon ausgegangen, dass Schizophrenie mit einem dopaminergen Ungleichgewicht assoziiert sei, welches einen Überschuss subcorticaler Dopamin-Funktion und ein Defizit corticaler Dopamin-Funktion umfasst: subcorticale mesolimbische Dopamin-Projektionen könnten hyperaktiv sein (mit der Folge der Überstimulation von D₂-Rezeptoren und positiver Symptomatik), während mesocorticale Dopamin-Projektionen zum Präfrontalcortex hypoaktiv sein könnten (mit der Folge der Unterstimulation von D₁-Rezeptoren, negativen Symptomen und kognitiven Beeinträchtigungen).

II.1.4.3.2 Glutamat

Kim et al. (1980) berichteten reduzierte Glutamatlevel in der cerebrospinalen Flüssigkeit bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. In Folge dessen postulierten die Autoren, dass die Glutamat-Neurotransmission bei Patienten mit Schizophrenie herunterreguliert sein könnte. Dieser Befund wurde jedoch von drei weiteren Forschergruppen nicht repliziert (Gattaz et al., 1982; Perry, 1982; Korpi et al., 1987). Es existieren dennoch indirekte Hinweise auf eine Beteiligung des Glutamat bei der Schizophrenie, welche zu der Spekulation veranlassten, dass eine hypoaktive Glutamat-Neurotransmission bei der Schizophrenie involviert ist (Javitt & Zukin, 1991). Innerhalb zahlreicher Postmortem-Untersuchungen wurden regionenspezifische Veränderungen in unterschiedlichen Subtypen der Glutamat-Rezeptoren der Gehirne von Patienten mit Schizophrenie berichtet und die Glutamat-Hypothese wurde dahingehend modifiziert, komplexeren Mechanismen gerecht zu werden (Olney & Farber, 1995; Tamminga, 1998; Krystal et al., 1999a; Goff & Coyle, 2001). Trotz berichteter Veränderungen in der Glutamatausschüttung und Rezeptorbindung konnten genetische Studien keine überzeugende Evidenz für eine funktionelle Veränderung der Glutamat-Rezeptorgene bei Patienten mit Schizophrenie erbringen (Pariseau et al., 1994; Bray et al., 2000; Nishiguchi et al., 2000; Bolonna et al., 2001).

II.1.4.3.3 Serotonin (5-HT)

Bis dato existiert keine klare Evidenz, dass eine neuronale Cytopathologie des Serotonin zur Pathophysiologie der Schizophrenie beiträgt, wobei Veränderungen in der neuronalen Funktion des Serotonin dennoch Merkmale der Symptome der Schizophrenie und ihrer Behandlung darstellen können. Weiterhin erbrachten Postmortem-Untersuchungen keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Beteiligung von Serotonin (Abi-Dargham et al., 1993) oder serotonergen Rezeptoren (Dean et al., 1999) bei der Schizophrenie. Über die

Untersuchung der Effekte serotonerger Halluzinogene (z.B. LSD) auf das Verhalten wurde die Entwicklung moderner Psychopharmaka ermöglicht (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1998; Krystal et al., 1999b). Es existiert übereinstimmende Evidenz, dass Serotoninrezeptor-Antagonisten oder inverse Agonisten zur Effektivität atypischer neuroleptischer Medikation beitragen können. Atypische Neuroleptika zeigen eine größere Affinität für Serotonin-2A-Rezeptoren in Relation zu Dopamin-D₂-Rezeptoren (Meltzer et al., 1989).

II.1.4.3.4 GABA

Seit jüngerer Zeit existiert Evidenz, dass Abnormalitäten in corticalen und limbischen GABA-Neuronenpopulationen eine Facette der Neurobiologie der Schizophrenie darstellen können (Lewis, 2000; Benes & Berretta, 2001). Nach einer Reihe von Postmortem-Untersuchungen bleibt weiterhin zu klären, ob Schizophrenie mit einer Reduktion in der Anzahl corticaler Interneurone assoziiert ist, welche zumeist GABA als Neurotransmitter nutzen.

II.1.4.3.5 Acetylcholin

Cholinerge Projektionen zum Cortex und in das basale Vorderhirn spielen eine integrale Rolle für verschiedenste kognitive Prozesse, welche bekannt dafür sind, bei der Schizophrenie beeinträchtigt zu sein (Robbins, 1997). Die vorhandenen Ergebnisse zur cholinergen Beteiligung bei der Schizophrenie sind zwar nicht so zahlreich wie die der serotonergen Beteiligung, aber dennoch signifikant.

II.1.4.4 Bildgebende Untersuchungen zu neuronalen Korrelaten der kognitiven Defizite bei Patienten mit Schizophrenie

Wie dem vorangegangenen Abschnitt zu kognitiven Dysfunktionen bei der Schizophrenie entnommen werden konnte, nehmen neben Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und executiver Funktionen Gedächtnisdefizite bei Patienten mit Schizophrenie eine prominente Rolle ein (Saykin et al., 1991, 1994). Hierbei scheint insbesondere das verbale Gedächtnis betroffen zu sein (Green, 1996). Der freie Abruf gelernter Materials ist bei den Patienten stärker beeinträchtigt als die Wiedererkennung (Clare et al., 1993), was mit Defiziten in der Organisation des Materials während des Encodierens sowie auch beeinträchtigten Suchstrategien während des Abrufs zusammenhängen könnte (Brebion et al., 1997).

Zahlreiche Studien haben sich mit der Untersuchung der neuronalen Korrelate kognitiver Defizite bei der Schizophrenie befasst. Die Ergebnisse morphometrischer Untersuchungen deuten auf einen Zusammenhang der Gedächtnisleistung mit dem Volumen des linken dorsolateralen Präfrontalcortex (Seidman et al., 1994) sowie dem Volumen des medialen Temporalcortex (DeLisi et al., 1991) und linken Gyrus temporalis superior (Nestor et al., 1993). Es existieren jedoch auch Befunde, innerhalb derer kein solcher Zusammenhang nachgewiesen werden konnte (Bilder et al., 1995). Funktionelle Untersuchungen zur Aktivierung im Ruhezustand weisen auf Korrelationen der Gedächtnisleistung mit erhöhter Aktivierung im linken Gyrus frontalis inferior (Mozley et al., 1996), wohingegen Blackwood et al. (1999) eine Assoziation mit verminderter Aktivierung in dieser Region berichteten. Eine Vielzahl von Studien zu kognitiven Aktivierungsparadigmen hat sich mit Dysfunktionen des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit Schizophrenie befasst (Goldman-Rakic, 1999). Die neuronalen Korrelate des verbalen Encodierens wurden im Zusammenhang mit der Schizophrenie bis dato deutlich seltener untersucht. Nachfolgend werden die Ergebnisse bildgebender Untersuchungen zur funktionellen Aktivierung von Patienten mit Schizophrenie während der Verarbeitung verbaler Stimuli geschildert. Die einzelnen Studien unterscheiden sich hinsichtlich der eingesetzten Gedächtnisparadigmen, der Variation der Aufgabenschwierigkeit, der Berücksichtigung der Leistungsparameter sowie der untersuchten Stichproben. Zunächst wird exemplarisch eine Studie von Kubicki et al. (2003) zur Untersuchung neuronaler Korrelate der Verarbeitung verbaler Stimuli bei Patienten mit Schizophrenie vorgestellt, um das grundsätzliche Vorgehen solcher Arbeiten zu verdeutlichen. Anschließend werden mögliche Unterschiede in den Aktivierungsmustern aufgrund der Verwendung verschiedener experimenteller Paradigmen und Unterschieden in der Stichprobenszusammensetzung in den einzelnen Studien diskutiert. Die zitierten Studien sind am Ende dieses Abschnitts in tabellarischer Übersicht zusammengefasst.

Im Rahmen der Studie von Kubicki et al. (2003) wurden neun männliche Patienten mit Schizophrenie und neun hinsichtlich Alter, Händigkeit und sozioökonomischem Status der Eltern angepasste männliche Kontrollprobanden untersucht. Die Autoren boten während einer fMRT-Untersuchung insgesamt 16 Wortlisten à 12 Wörter visuell dar. Für die Hälfte der Listen sollte eine semantische Beurteilung der Wörter vorgenommen werden (Ist dieser Begriff konkret oder abstrakt?) und für die andere Hälfte eine nicht-semantische (Ist dieses Wort in Groß- oder Kleinbuchstaben geschrieben?). Als Baseline-Bedingung diente die Darbietung der leeren Leinwand. Nach der Messung erfolgte der Abruf der behaltenen Wörter über eine Wiedererkennungsaufgabe. Es ergaben sich keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Richtigkeit der semantischen und nicht-semantischen Entscheidungen sowie der Wiedererkennensleistung. Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte

sich während des semantischen Encodierens gegenüber der Baseline Aktivierung im bilateralen Gyrus frontalis inferior, rechten Gyrus frontalis superior, bilateralen anterioren Gyrus cinguli und bilateralen Occipitallappen. Für die semantische gegenüber der nicht-semantischen Bedingung zeigte sich bei den Kontrollpersonen Aktivierung des bilateralen Gyrus frontalis inferior. Innerhalb der Patientengruppe zeigte sich während des semantischen Encodierens gegenüber der Baseline Aktivierung im linken Gyrus frontalis inferior, bilateralen Gyrus frontalis medius, Gyrus cinguli, linken posterioren Gyrus temporalis superior, linken Parietallappen und bilateralen Occipitallappen. Für die semantische gegenüber der nicht-semantischen Bedingung ergaben sich innerhalb der Patientengruppe keine signifikanten Aktivierungsunterschiede. Im direkten Vergleich mit den Kontrollprobanden zeigten die Patienten signifikant weniger Aktivierung im bilateralen Gyrus frontalis inferior und signifikant stärkere Aktivierung des Gyrus cinguli sowie des linken Gyrus temporalis superior bis zum inferioren Parietalcortex. Diese Resultate deuten darauf hin, dass bei Patienten mit Schizophrenie das Netzwerk der Hirnregionen, welche bei der Repräsentation und Verarbeitung von Wortbedeutungen beteiligt ist, beeinträchtigt sein könnte. Eine mögliche Erklärung der erhöhten cingulären Aktivierung wäre eine vermehrte Anstrengung seitens der Patienten. Bei der Interpretation der Ergebnisse bleibt jedoch zu beachten, dass es sich um kleine Stichproben handelte und dass sich die Patienten- und Kontrollgruppe hoch signifikant hinsichtlich Bildungsniveau, verbalem IQ und sozioökonomischem Status unterschieden.

Neben der Darbietung von Wortlisten wurde bezüglich der Verarbeitung verbaler Informationen innerhalb der bildgebenden Studien zur funktionellen Aktivierung von Patienten mit Schizophrenie vorwiegend ein weiteres Paradigma eingesetzt: n-back-Aufgaben. Hierbei handelt es sich um klassische Aufgaben zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses: ein Stimulus soll mit dem vorangegangenen (1-back), vorletzten (2-back) usw. verglichen werden. Patienten mit Schizophrenie zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in einer 2-back-Bedingung mit Buchstaben (Perstein et al., 2001) und Wörtern (Barch et al., 2002) eine verminderte Aktivierung des rechten dorsolateralen Präfrontalcortex. Barch et al. (2002) berichteten darüber hinaus von verminderter Aktivierung seitens der Patienten im bilateralen Parietalcortex (BA 7) und linken anterioren Hippocampus. Stevens et al. (1998) untersuchten die neuronalen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses mittels Aufgaben zur seriellen Positionierung von Wörtern und Tönen, wobei die Patienten für letztere keine Leistungsbeeinträchtigungen aufwiesen. Während der Wort-Positionierung wiesen die Patienten signifikant geringere Aktivierung des linken inferioren Frontalcortex (BA 44 und BA 6) als die Kontrollpersonen auf, während beider Aufgabenarten zeigten sie eine geringere bilaterale Aktivierung des anterioren Gyrus temporalis superior (BA 22) und während der Ton-Positionierung zeigten sie eine verminderte Aktivierung der medialen BA 6. Im

Gegensatz hierzu berichteten Manoach et al. (1999, 2000) für die Wiedererkennung von Zahlen aus zuvor gelernten Zahlenreihen eine Hyperaktivität des dorsolateralen Präfrontalcortex, des Thalamus und der Basalganglien bei Patienten mit Schizophrenie. Auch dieses bezüglich einer Hypofrontalität inkonsistente Ergebnis lässt auf eine ineffiziente Funktionalität des bei Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses beteiligten neuronalen Schaltkreises schließen. Es spiegelt eine Dysfunktion des frontostriatalen Schaltkreises wieder, welcher Prozesse des Arbeitsgedächtnisses unterstützt. Hinsichtlich des Lernens von Wortlisten zeigen Patienten mit Schizophrenie häufig eine verminderte Aktivierung des bilateralen Gyrus frontalis medius (BA 9, BA 10, BA 46) sowie linken Gyrus frontalis inferior (BA 45, BA 47) (Fletcher et al., 1998a; Nohara et al., 2000; Ragland et al., 2001; Barch et al., 2002; Hofer et al., 2003a, 2003b; Kubicki et al., 2003), linken Gyrus temporalis superior (BA 22, BA 38) (Ragland et al., 2001; Hofer et al., 2003a), linken Hippocampus (Barch et al., 2002; Jessen et al., 2003) und bilateralen Parietalcortex (BA 7) (Barch et al., 2002). Diese Ergebnisse deuten auf eine Beeinträchtigung der Patienten in der Aktivierung des verzweigten neuronalen Schaltkreises, auf welchem das erfolgreiche Encodieren verbaler Informationen bei gesunden Probanden basiert (Wagner et al., 1998; Otten et al., 2001, 2002; Fletcher et al., 2003).

Innerhalb der zitierten Untersuchungen wurde zum Teil eine Variation der Aufgabenschwierigkeit vorgenommen, um zu überprüfen, ob die funktionellen Beeinträchtigungen der Patienten auch bei zu bewältigenden Aufgaben auftreten. Hierbei berichteten Fletcher et al. (1998a) für das Lernen von Wortlisten unterschiedlicher Länge, dass Patienten mit Schizophrenie nur bei Wortlisten von mehr als vier Wörtern eine verminderte Behaltensleistung einhergehend mit geringerer Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalcortex gegenüber den Kontrollpersonen aufwiesen. Weiterhin zeigten sie im Gegensatz zu den Kontrollprobanden keinen Anstieg der Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalcortex bei ansteigender Aufgabenschwierigkeit. Übereinstimmend hierzu zeigten den Ergebnissen von Perlstein et al. (2001) zufolge sowohl Patienten mit Schizophrenie als auch gesunde Kontrollpersonen einen vergleichbaren Anstieg der Signalintensität im rechten dorsolateralen Präfrontalcortex von einer 0-back- zur 1-back-Bedingung. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden wiesen die Patienten jedoch nur einen geringfügigen Anstieg der Signalintensität im rechten dorsolateralen Präfrontalcortex bei der 2-back-Bedingung gegenüber der 0-back- und 1-back-Bedingung auf. Aus diesen Resultaten lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit Schizophrenie bei einfachen Aufgaben in der Lage sind, präfrontale Strukturen zu aktivieren, diese Aktivierung jedoch bei ansteigender Aufgabenschwierigkeit nicht aufrecht erhalten können.

Mittels der Anpassung der Leistung von Patienten und Kontrollprobanden wurde ebenfalls überprüft, ob Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen möglicherweise auf Leis-

tungsunterschiede zurückzuführen sind. Die Ergebnisse der Studie von Stevens et al. (1998) deuten nicht darauf hin – hier zeigten die Patienten gegenüber den Kontrollprobanden eine verminderte Aktivierung der medialen BA 6 während einer Aufgabe zur Positionierung von Tönen, bei der sie mit gesunden Kontrollpersonen vergleichbare Leistungen aufwiesen. Demgegenüber berichteten Manoach et al. (2000), dass sich die Patienten nach Anpassung der Behaltensleistung nicht mehr bezüglich der Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalcortex von den Kontrollpersonen unterschieden. Konsistent hierzu sind ebenfalls die Ergebnisse von Perlstein et al. (2001), bei denen sich nach Anpassung der Gruppen hinsichtlich der Leistung in keiner Hirnregion ein signifikanter Aktivierungsunterschied ergab. Auch Honey et al. (2002) berichteten bei vergleichbarer Leistung der Gruppen fehlende Gruppenunterschiede hinsichtlich der Aktivierung. Im Rahmen dieser drei zitierten Untersuchungen wurden spezifische Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses eingesetzt. Im Gegensatz hierzu stehen Befunde zum Lernen von Wortlisten (Ragland et al., 2001; Hofer et al., 2003a, 2003b), bei denen die Patienten trotz intakter Wiedererkennungslleistung signifikant verringerte fronto-temporale Aktivierung gegenüber gesunden Kontrollpersonen aufwiesen. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit Schizophrenie bezüglich des Arbeitsgedächtnisses intakte Aktivierungsmuster innerhalb ihrer Leistungskapazität aufweisen. Während des über das Arbeitsgedächtnis hinausgehenden Lernens verbaler Informationen für einen späteren Abruf scheint ihre funktionelle Aktivierung jedoch bereits auf intaktem Leistungsniveau gestört zu sein.

Es bleibt zu beachten, dass innerhalb einiger der zitierten Studien ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich des Bildungsniveaus (Anzahl der Ausbildungsjahre) bestand (Manoach et al., 1999, 2000; Nohara et al., 2000; Ragland et al., 2001; Barch et al., 2002; Kubicki et al., 2003). Dies scheint jedoch kein Hauptfaktor für Gruppenunterschiede hinsichtlich der Aktivierung zu sein, da sich auch bei vergleichbarem Bildungsniveau verminderte Aktivierung seitens der Patienten in frontalen (Fletcher et al., 1998a; Stevens et al., 1998; Perlstein et al., 2001; Hofer et al., 2003a, 2003b; Kubicki et al., 2003) sowie in temporalen Regionen (Stevens et al., 1998, Hofer et al., 2003a) nachweisen ließ.

Weiterhin bleibt zu erwähnen, dass in sämtlichen der genannten Studien mit Ausnahme von Hofer et al. (2003b) neuroleptisch medizierte Patienten untersucht wurden, wobei in der Mehrzahl der Studien zumindest ein Teil der Patienten konventionelle Neuroleptika erhielten. Lediglich Hofer et al. (2003a) und Jessen et al. (2003) untersuchten Patienten, welche ausschließlich mit atypischen Neuroleptika der zweiten Generation behandelt wurden. Kognitive Defizite lassen sich jedoch bereits bei unmedizierten ersterkrankten Patienten nachweisen (Saykin et al., 1994), so dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit der Erkrankung zugeschrieben werden können und keine Artefakte der Medikation darstellen.

Die Resultate verminderter Aktivierung in einer Vielzahl von Hirnregionen bei atypisch medizierten Patienten (Hofer et al., 2003a; Jessen et al., 2003) und unmedizierten Patienten (Hofer et al., 2003b) lassen ebenfalls auf einen geringen Einfluss der Medikation auf die den kognitiven Beeinträchtigungen zugrunde liegenden Aktivierungsmuster schließen. Dennoch ist es als unwahrscheinlich anzusehen, dass die den Neurotransmitterhaushalt beeinflussenden Medikamente nicht zumindest einen untergeordneten Einfluss auf Aktivierungsmuster ausüben. Eventuell betrifft dieser jedoch eher die Aktivierung im Ruhezustand als die während der Durchführung kognitiver Aufgaben.

Ein weiterer gemeinsamer Aspekt der zitierten Studien ist die Untersuchung chronisch erkrankter Patienten. Da kognitive Beeinträchtigungen jedoch bereits bei ersterkrankten Patienten auftreten (Saykin et al., 1994) und bis dato keine voranschreitende corticale Atrophie im Rahmen der Schizophrenie nachgewiesen werden konnte (DeLisi et al., 1995; Wood et al., 2001), stellt ein chronischer Krankheitsverlauf vermutlich keine Hauptursache für funktionelle Abweichungen dar. Konsistent hierzu berichteten Hofer et al. (2003b), deren Stichprobe zur Mehrheit aus ersterkrankten Patienten bestand, von verminderter Aktivierung des rechten anterioren Präfrontalcortex (BA 10), bilateralen posterioren Gyrus cinguli (BA 31 links, BA 23 rechts), linken retrosplenialen Arealen (BA 30) und linken Cuneus (BA 18) seitens der Patienten während des Encodierens von Wörtern.

Die in den vorangegangenen Abschnitten zitierten Studien sind in Tabelle 19 zur Übersicht in chronologischer Reihenfolge aufgelistet. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen der Mehrzahl der Studien zufolge während des Lernens von Wortlisten verringerte Aktivierung in links frontalen (BA 8, 9, 10, 45, 46, 47), rechts frontalen (BA 9, 10), rechts cingulären (BA 32), links temporalen (BA 22, 38), links hippocampalen und bilateral parietalen (BA 7) Regionen aufwiesen (Fletcher et al., 1998a; Nohara et al., 2000; Ragland et al., 2001; Barch et al., 2002; Hofer et al., 2003a, 2003b; Jessen et al., 2003; Kubicki et al., 2003). Zum Teil wurde auch eine stärkere Aktivierung seitens der Patienten im supplementär-motorischen Areal (BA 6), Gyrus cinguli, linken Gyrus temporalis superior und linken visuellen Cortex (BA 17, 18) berichtet (Barch et al., 2002; Kubicki et al., 2003). In Abbildung 28 sind die Regionen kenntlich gemacht, in denen Patienten mit Schizophrenie gemäß den genannten Befunden verminderte bzw. zum Teil auch vermehrte Aktivierung während des verbalen Encodierens im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufwiesen.

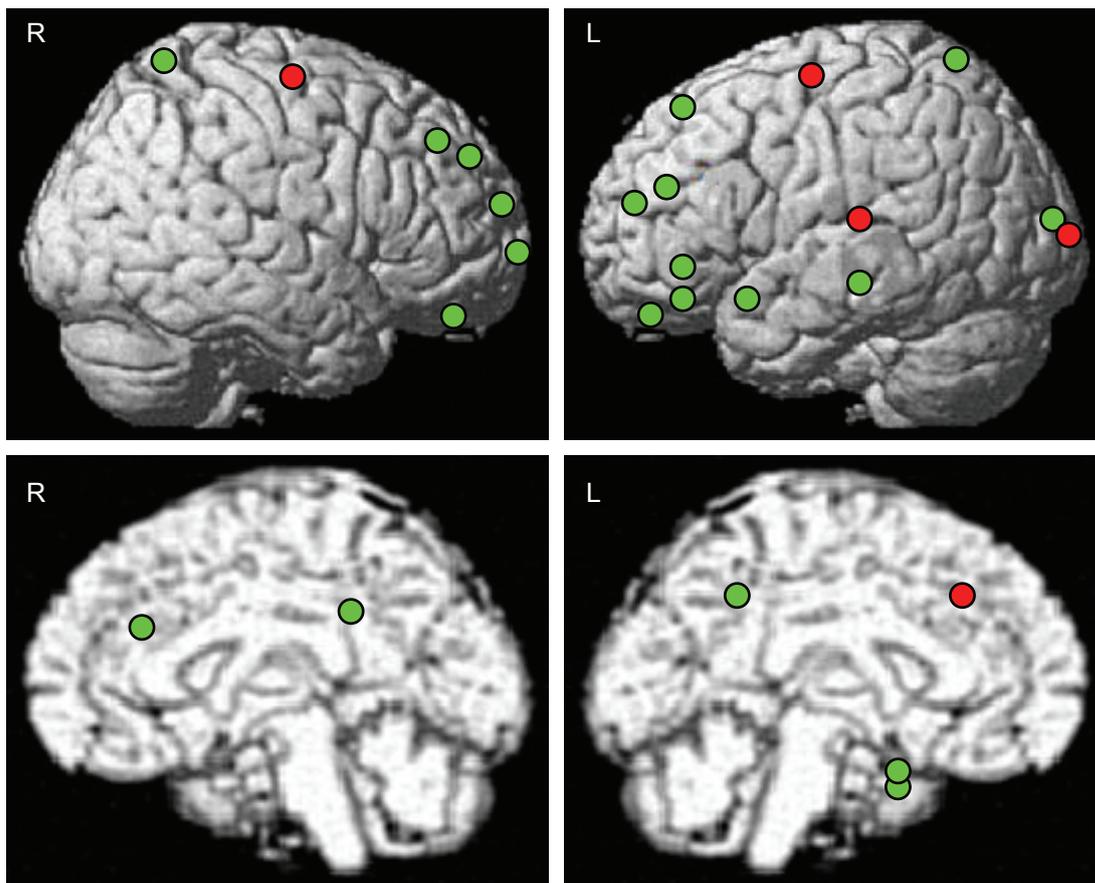


Abbildung 28: Grafische Darstellung der gemäß der zitierten Befunde während des verbalen Encodierens aktivierten Regionen (Fletcher et al., 1998a; Nohara et al., 2000; Ragland et al., 2001; Barch et al., 2002; Hofer et al., 2003a, 2003b; Jessen et al., 2003; Kubicki et al., 2003)

Legende: ● = stärkere Aktivierung seitens der Kontrollprobanden (Kontrollprobanden > Patienten)
● = stärkere Aktivierung seitens der Patienten (Patienten > Kontrollprobanden)
R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre

Tabelle 19: Übersicht über Studien zu neuronalen Korrelaten der verbalen Verarbeitung bei Patienten mit Schizophrenie

Autor (Jahr) / Hintergrund	Ergebnisse
<p>Fletcher et al. (1998a) / Untersuchung der Aktivierungsmuster von Patienten mit Schizophrenie während des Lernens von Wortlisten unterschiedlicher Länge (= abgestufte Schwierigkeit).</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 12 männliche Patienten; 7 Kontrollprobanden (6m, 1w); Patienten anhand Vortests in gedächtnisbeeinträchtigte (N = 6) und nicht beeinträchtigte (N = 6) unterteilt; <u>PET-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> insgesamt 12 Wortlisten unterschiedlicher Länge (1 bis 12 Wörter) lernen; alle 2 Sekunden auditorisch ein Wort dargeboten; <u>Baseline:</u> -; <u>Abruf:</u> frei; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> random-effects (ANCOVAs mit parametrischer Variation der Gedächtnisschwierigkeit: lineares und nicht-lineares Modell)</p>	<p><u>Behaltensleistung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ab Listenlänge von 5 Wörtern fiel in allen Gruppen die Leistung ab: am wenigsten bei gesunden Probanden, am deutlichsten bei gedächtnisbeeinträchtigten Patienten. <p><u>Haupteffekt Wortlistenlänge (= Gedächtnisschwierigkeit):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktivierung: alle drei Gruppen linkes BA 10, 9/46, rechtes BA 10, linkes BA 40/7; zusätzlich Kontrollprobanden linkes BA 47; Kontrollprobanden und nicht beeinträchtigte Patienten anteriorer Gyrus cinguli (BA 32), Putamen und rechtes BA 40/7; beeinträchtigte Patienten linkes BA 18. - Deaktivierung: alle drei Gruppen BA 40 und BA 22 bilateral; zusätzlich Kontrollprobanden und nicht beeinträchtigte Patienten mediales BA 10. <p><u>Interaktion Gruppe x Wortlistenlänge (Gedächtnisschwierigkeit):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontrollprobanden vs. nicht beeinträchtigte Patienten: linkes BA 46, BA 47, rechtes BA 10. - Kontrollprobanden vs. beeinträchtigte Patienten: linkes BA 10/46, BA 47, rechtes BA 10. - Kontrollprobanden zeigten eine ansteigende Aktivierung des Präfrontalcortex bei ansteigender Schwierigkeit (im Gegensatz zu beiden Patientengruppen). <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Schizophrenie zeigten nur bei verminderter Behaltensleistung eine geringere Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalcortex gegenüber den Kontrollpersonen. - Patienten mit Schizophrenie zeigten keinen Anstieg der Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalcortex bei ansteigender Aufgabenschwierigkeit.
<p>Stevens et al. (1998) / Untersuchung der corticalen Aktivierung bei Patienten mit Schizophrenie bezüglich verbalem und non-verbalem Arbeitsgedächtnis.</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 14 rechtshändige Patienten (6w, 8m), 14 rechtshändige Kontrollpersonen (6w, 8m). <u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> Word Serial Position Task (WSPT; 8 Listen à 4 Wörter auditorisch dargeboten, 9 Sek. Behaltensintervall, danach eins der Wörter wiederholt, Probanden sollten Listenposition angeben); Tone Serial Position Task (TSPT; 10 Listen à 3 Töne; Rest s. WSPT) <u>Baseline:</u> 12 – 14 Sek. Ruhe; <u>Abruf:</u> s. Stimuli; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> ANOVA</p>	<p><u>Leistung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Während des Trainings außerhalb des Scanners Patienten signifikant schlechter in WSPT als Kontrollprobanden; beim Scannen Leistung gleich. - Bezüglich TSPT weder vor noch während des Scannens Gruppenunterschiede bezüglich der Leistung. <p><u>Aktivierung:</u></p> <p>frontal</p> <ul style="list-style-type: none"> - WSPT > TSPT: linkes BA 44, BA 6 während WSPT bei Kontrollpersonen; TSPT > WSPT: rechtes BA 10 und rechtes mediales BA 6 während TSPT (BA 6 nur bei Kontrollpersonen); WSPT + TSPT: linkes laterales BA 6 bei beiden Aufgabenarten bei Kontrollprobanden. <p>temporal</p> <ul style="list-style-type: none"> - WSPT > TSPT: BA 22, 41/42 bilateral in beiden Gruppen; Kontrollprobanden in BA 22 stärkere Aktivierung als Patienten; linkes BA 41/42 stärker bei WSPT und rechtes stärker bei TSPT aktiviert (bei beiden Gruppen). <p>parieto-occipital</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beide Gruppen bilaterales BA 7; während WSPT und TSPT links, während TSPT rechts (in beiden Gruppen) <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Regionen des linken inferioren Frontalcortex (= verbales Arbeitsgedächtnis) scheinen bei Patienten mit Schizophrenie beeinträchtigt (WSPT-spezifische Hypoaktivität des linken inferioren Frontalcortex bei den Patienten).

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Autor (Jahr) / Hintergrund	Ergebnisse
<p>1.) Manoach et al. (1999) / Zeigt sich bei Patienten mit Schizophrenie auch dann Hypofrontalität, wenn sie Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses bewältigen können?</p> <p>2.) Manoach et al. (2000) / Zeigen Patienten mit Schizophrenie abweichende Aktivierung der subcorticalen Komponenten des frontostriatalen Schaltkreises (speziell Basalganglien und Thalamus) während der Durchführung von Arbeitsgedächtnis-Aufgaben?</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 12 bzw. 9 männliche Patienten, 10 bzw. 9 männliche Kontrollprobanden; Kontrollpersonen signifikant mehr Ausbildungsjahre und höheren verbalen IQ. <u>fMRT-Studie</u> (1. Frontalcortex; 2. Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> Sternberg Item Recognition Paradigma: Zahlenreihen unterschiedlicher Länge lernen (5 Zahlen = hohe Anforderung, 2 Zahlen = niedrige Anforderung), anschließend für einzelne Zahlen per Knopfdruck angeben, ob diese alt oder neu sind; Einzelzahlen und Pfeile für 2.75 bzw. 2.6 Sekunden (incl. ITI von 150 – 1000 ms) visuell dargeboten; nur bei Abruf gescannt <u>Baseline:</u> für Pfeile per Knopfdruck angeben, ob diese nach rechts oder links zeigen; <u>Abruf:</u> Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> random-effects, Korrelationen</p>	<p>1.) Manoach et al. (1999): <u>Verhaltensdaten:</u> - Patienten mehr Fehler in beiden Bedingungen des Arbeitsgedächtnisses, nicht jedoch in Baseline; Patienten in allen drei Bedingungen signifikant längere Reaktionszeiten. <u>Gruppenvergleiche (hohe Anforderung > Baseline und niedrige Anforderung > Baseline):</u> - Patienten mit Schizophrenie in beiden Kontrasten stärkere Aktivierung des linken dorsolateralen Präfrontalcortex als Kontrollprobanden. Bezüglich der Aktivierung des rechten dorsolateralen Präfrontalcortex keine Gruppenunterschiede. <u>Korrelationen mit der Behaltensleistung:</u> - Innerhalb Patientengruppe Stärke der Aktivierung im linken dorsolateralen Präfrontalcortex negativ korreliert mit Anzahl der Fehler in allen drei Bedingungen. Innerhalb der Kontrollgruppe für diese Region keinerlei Korrelation mit Leistung. <u>Fazit:</u> - Trotz nicht vorhandener Hypofrontalität der Patienten könnten die hier resultierten Leistungs- und Aktivierungsunterschiede ebenfalls eine ineffiziente Funktionalität des bei Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses beteiligten neuronalen Schaltkreises reflektieren.</p> <p>2.) Manoach et al. (2000): <u>Verhaltensdaten:</u> - s. Manoach et al. (1999) <u>Gruppenvergleiche in der Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalcortex (individuelle Kontraste):</u> - Patienten bei hoher Anforderung vs. Baseline stärkere Aktivierung des linken dorsolateralen Präfrontalcortex. Bei hoher vs. niedriger Anforderung Patienten bilateral stärkere Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalcortex. - Nach Anpassung der Behaltensleistung (= Patienten: niedrige Anforderung > Baseline; Kontrollprobanden: hohe Anforderung > Baseline) keine Gruppenunterschiede. <u>Korrelationen der Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalcortex mit der Behaltensleistung:</u> - Innerhalb Patientengruppe korrelierte bessere Leistung mit Stärke der Aktivierung (vorwiegend des rechten dorsolateralen Präfrontalcortex). Innerhalb der Kontrollgruppe keine Korrelation mit der Leistung. <u>Gruppenvergleiche in der Gesamtaktivierung (Gruppendurchschnitte):</u> - Beide Gruppen bilaterale Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalcortex (jedoch unterschiedlichen Regionen) bei hohen Anforderungen vs. Baseline. - Ausschließlich bei Patienten Aktivierung des Thalamus und der Basalganglien einschließlich des anterioren Nucleus caudatus und Nucleus lentiformis in beiden Kontrasten (hohe Anforderung vs. Baseline + hohe vs. niedrige Anforderung). - Kontrollpersonen und Patienten Aktivierung in lateralen prämotorischen und motorischen Arealen, supplementär-motorischem Areal und intraparietalem Sulcus sowie Insula. <u>Fazit:</u> - Die vorliegenden Befunde abweichender Arbeitsgedächtnisleistungen und Aktivierungen bei Patienten mit Schizophrenie scheinen eine Dysfunktion des frontostriatalen Schaltkreises widerzuspiegeln, welcher Prozesse des Arbeitsgedächtnisses unterstützt.</p>

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Autor (Jahr) / Hintergrund	Ergebnisse
<p>Nohara et al. (2000) / Untersuchung neuronaler Korrelate der Gedächtnisdefizite bezüglich der Organisation verbalen Materials bei Patienten mit Schizophrenie mittels SPECT.</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 10 rechtshändige männliche Patienten, 9 rechtshändige männliche Kontrollpersonen; Kontrollpersonen signifikant mehr Ausbildungsj.; <u>SPECT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> 3 Listen à 20 Wörter, welche sich nach Grad der semantischen Beziehungen unterschieden (unstrukturiert, semi-strukturiert und strukturiert); je 1 Wort pro Sekunde auditorisch dargeboten; <u>Baseline:</u> verbale Wiederholung (einzelne Wörter direkt nach Darbietung wiederholen); <u>Abruf:</u> frei; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> MANOVA mit Messwiederholung: Gruppe x Aufgabe (verbales Lernen vs. verbale Wiederholung) x Hemisphäre (rechts vs. links); zusätzlich Korrelationen</p>	<p><u>Behaltensleistung und Strategienutzung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten behielten bei allen drei Listen signifikant weniger Wörter als die Kontrollpersonen. Innerhalb der Kontrollprobanden erhöhte sich die Behaltensleistung signifikant von der unstrukturierten über die semi-strukturierte bis zur strukturierten Liste. Innerhalb der Patienten war lediglich die Leistung bei der strukturierten Liste signifikant höher. - Sämtliche Kontrollpersonen, jedoch nur zwei der Patienten nutzten die impliziten Kategorien der semi-strukturierten Liste. <p><u>verbales Lernen > verbale Wiederholung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontrollpersonen: linker inferiorer Frontalcortex und anteriorer Gyrus cinguli; Patienten: -. - Kontrollpersonen > Patienten, verbales Lernen: bilateraler inferiorer Frontalcortex und tendenziell linker anteriorer Gyrus cinguli, rechter superiorer Frontalcortex, bilateraler Gyrus frontalis medius. - Patienten > Kontrollpersonen, verbales Wiederholen: verminderte Aktivierung des rechten Gyrus frontalis medius und tendenzieller Anstieg im anterioren Bereich des linken medialen Temporallappens. <p><u>Korrelationen des Blutflusses mit der Wiedergabe in semantischen Clustern:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Kontrollpersonen korrelierte die geclusterte Wiedergabe positiv mit Veränderungen des Blutflusses im linken inferioren Frontalcortex; bei Patienten war sie negativ mit Blutfluss im linken Gyrus temporalis medius bis inferior korreliert. <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Schizophrenie waren im Gegensatz zu den Kontrollpersonen nicht in der Lage, von impliziten semantischen Kategorien Gebrauch zu machen. - Die Aktivierungsergebnisse lassen darauf schließen, dass ein wichtiger Aspekt des präfrontalen Beitrags zu Gedächtnisfunktionen in der Organisation des Materials liegt.
<p>Perlstein et al. (2001) / Kontrolle von Aufgabenschwierigkeit und Leistungsunterschieden im Rahmen einer fMRT-Untersuchung an Patienten mit Schizophrenie</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 17 rechtshändige Patienten (11m, 6w), 16 rechtshändige Kontrollprobanden (10m, 6w); <u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> sequentielles Buchstabenlernen (0-back, 1-back, 2-back); einzelne Konsonanten visuell für je 500 ms plus 3500 ms ISI präsentiert; <u>Baseline:</u> -; <u>Abruf:</u> n-back; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> ANOVA: 2 Gruppen x 3 Bedingungen</p>	<p><u>Behaltensleistung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - In 2-back-Bedingung Patienten schlechtere Leistung; in 0-back-Bedingung Patienten längere Reaktionszeiten <p><u>Aktivierungsmuster:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten nur geringfügigen Anstieg der Signalintensität im rechten dorsolateralen Präfrontalcortex bei 2-back-Bedingung gegenüber 0-back- und 1-back-Bedingung. Beide Gruppen zeigten vergleichbaren Anstieg der Signalintensität im rechten dorsolateralen Präfrontalcortex von der 0-back zur 1-back-Bedingung. - Korrelationen zwischen Leistung (über alle Bedingungen) und Aktivierung des Präfrontalcortex: signifikant positiver Zusammenhang in Kontrollgruppe (nicht bei Patienten). - Nach Anpassung der Gruppen hinsichtlich der Leistung ergab sich in keiner Hirnregion ein signifikanter Unterschied bezüglich Gruppe x Bedingung. - Signifikant negativer Zusammenhang mit der Signaländerung von 0-back bis 2-back im rechten dorsolateralen Präfrontalcortex und Desorganisation. <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diese Ergebnisse deuten auf eine starke Assoziation der Dysfunktion des dorsolateralen Präfrontalcortex und Defiziten des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit Schizophrenie.

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Autor (Jahr) / Hintergrund	Ergebnisse
<p>Ragland et al. (2001) / Untersuchung des regionalen Blutflusses während des Encodierens und der Wiedererkennung von Wörtern zur Bestimmung des Zusammenhangs von Schizophrenie und frontotemporalen Funktionen.</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 23 Patienten (18m, 5w; 20 Rechtshänder), 23 Kontrollprobanden (12m, 11w; 20 Rechtshänder); Kontrollpersonen signifikant mehr Ausbildungsjahre; <u>PET-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> zweifach dargebotene Wortliste aus 20 realen Wörtern lernen, jedes Wort mit Knopfdruck quittieren; Wörter wurden visuell für je 5 Sekunden dargeboten plus 2 Sekunden ISI; <u>Baseline:</u> motorische Baseline (Knopfdruck); <u>Abruf:</u> Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> random-effects</p>	<p><u>Behaltensleistung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Gruppenunterschiede. <p><u>Wörter encodieren > Baseline:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontrollprobanden linkes BA 6, BA 45/46, rechte Insula, bilaterales BA 20/37, rechtes BA 18, rechtes Cerebellum. - Patienten bilaterales BA 10, rechter Thalamus, linkes BA 38, linkes Cerebellum. - Kontrollprobanden > Patienten: linkes BA 8/9, BA 45, linkes BA 38. <p><u>Korrelationen mit der Wiedererkennungsleistung (Encodieren > Baseline):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontrollprobanden positive Korrelation mit Aktivierung des linken BA 46. - Patienten positive Korrelation mit Aktivierung des linken BA 6, rechten BA 9, linken BA 37, linken BA 40. <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Unterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Personen in der Aktivierung des linken inferioren Präfrontalcortex könnten die Schwierigkeiten der Patienten reflektieren, bedingt durch Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses verbale Repräsentationen aktiv aufrecht zu erhalten und zu manipulieren - Die vorliegenden Korrelationsergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Patienten und Kontrollpersonen ein unterschiedliches Niveau der Informationsverarbeitung anwenden. Die Korrelationen der Patienten in posterioren Regionen könnten eher kompensatorische Strategien der Sprachverarbeitung widerspiegeln.
<p>Barch et al. (2002) / Untersuchung von Prozessen des Arbeits- und Langzeitgedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie mittels fMRT.</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 38 Patienten (63% männlich, 94% Rechtshänder), 48 Kontrollprobanden (46% männlich; 94% Rechtshänder); Kontrollpersonen hatten signifikant mehr Ausbildungsjahre; <u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> 2 Stimulusarten (Wörter und Gesichter) wurden in je drei Bedingungen dargeboten: 1)Arbeitsgedächtnis (2-back) 2)Encodieren (Stimuli für späteren Gedächtnistest lernen) 3)Wiedererkennungsaufgabe Stimuli visuell für 2 Sekunden plus 500ms ISI dargeboten; <u>Baseline:</u> Fixation; <u>Abruf:</u> Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> random-effects (ANOVAs)</p>	<p><u>Behaltensleistung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten sowohl bezüglich des Arbeitsgedächtnis als auch der Wiedererkennung signifikant schlechter (verbales und non-verbales Material). <p><u>Aktivierungsmuster:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontrollprobanden > Patienten: rechtes BA 9 und bilaterales BA 7 bei allen drei Aufgabenarten; linker Hippocampus / Gyrus parahippocampalis bei verbalem Arbeitsgedächtnis und verbalem Encodieren. Patienten > Kontrollpersonen: mediales BA 6 bei allen drei Aufgabenarten, linkes BA 17/18 während verbalem und non-verbalem Encodieren sowie verbaler und non-verbaler Wiedererkennung <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Beeinträchtigung des Arbeits- und Langzeitgedächtnisses bei Patienten mit Schizophrenie scheint auf gemeinsamen kognitiven und neurobiologischen Mechanismen zu basieren, welche sowohl eine Störung des dorsolateralen Präfrontalcortex, aber auch eine Beeinträchtigung des medialen Temporallappens zu umfassen scheinen. Zusätzlich zum dorsolateralen Präfrontalcortex und Hippocampus wurden auch Regionen des Hirnstamms, der Basalganglien, des Thalamus und des Parietalcortex bei allen drei Aufgabenarten von den Kontrollpersonen stärker aktiviert. - Bezüglich der Materialspezifität zeigten Patienten mit Schizophrenie verminderte Aktivierung des rechten dorsolateralen Präfrontalcortex in allen drei Aufgabenarten sowohl für verbales als auch nonverbales Material. Die Beeinträchtigungen des linken Hippocampus waren jedoch nur für verbale Stimuli evident.

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Autor (Jahr) / Hintergrund	Ergebnisse
<p>Honey et al. (2002) / Untersuchung der neuronalen Korrelate der Arbeitsgedächtnisleistung von Patienten mit Schizophrenie. Patienten wurden anhand der Basis einer intakten Arbeitsgedächtnisleistung bei einfachen Aufgaben selektiert, um Interpretationsprobleme im Zusammenhang mit Leistungsbeeinträchtigungen zu vermeiden.</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 20 rechtshändige männliche Patienten mit hohen Leistungen in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, 20 rechtshändige männliche Kontrollprobanden; <u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> Buchstaben (2-back); alle 2.3 Sekunden visuell einen Buchstaben dargeboten; <u>Baseline:</u> 0-back; <u>Abruf:</u> n-back; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> Regression</p>	<p><u>Verhaltensdaten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Gruppenunterschiede bezüglich der korrekt identifizierten Buchstaben; Patienten zeigten in allen Bedingungen (2-back und 0-back) signifikant längere Reaktionszeiten als Kontrollpersonen. <p><u>Aktivierungsmuster:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei beiden Gruppen während Arbeitsgedächtnisbedingung: bilateraler – vorwiegend linker – dorsolateraler (BA 9, 10, 46) und inferiorer Frontalcortex (BA 44, 45), mediales supplementär-motorisches Areal (BA 6) und anteriorer Gyrus cinguli (BA 32), linker lateraler prämotorischer Cortex (BA 6), bilateraler Gyrus praecentralis (BA 4), bilateraler posteriorer Parietalcortex und occipitoparietaler Cortex (Gyrus supra-marginalis: BA 40, Gyrus angularis: BA 39, Precuneus: BA 7, BA 19), bilateraler extrastriärer Cortex (BA 18) und rechtes Cerebellum. - Bei beiden Gruppen während Baseline: medialer Frontallappen (BA 8, 10) und linker Gyrus postcentralis (BA 43). - Direkte Gruppenvergleiche ergaben keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Aktivierung. <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Fehlen signifikanter Gruppenunterschiede in der generellen Aktivierung steht im Konsens zu den Befunden von Flechter et al. (1998) und Manoach et al. (1999), welche ebenfalls eine robuste Aktivierung der Patienten während der Durchführung von Aufgaben innerhalb ihrer Leistungskapazität berichteten.
<p>Hofer et al. (2003a) / Replikation der PET-Studie von Ragland et al. (2001) mittels fMRT: Untersuchung der neuronalen Schaltkreise, welche bei episodischem Encodieren und der Wiedererkennung von Wörtern aktiviert werden.</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 10 männliche Patienten, 10 männliche Kontrollprobanden; <u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> Wörter-Subtest des Warrington's Recognition Memory Test bestehend aus einer Liste von 50 gebräuchlichen einsilbigen Wörtern; jedes Wort visuell für 3 Sekunden dargeboten; <u>Baseline:</u> Ruhebedingung; <u>Abruf:</u> Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> fixed-effects</p>	<p><u>Behaltensleistung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Gruppenunterschiede der Wiedererkennungsleistung. <p><u>Encodieren > Baseline:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontrollprobanden: Aktivierung bilateral frontal (BA 44, BA 10), rechts frontal (BA 47), linker anteriorer Gyrus cinguli (BA 32), links parietal im Gyrus angularis (BA 39); Deaktivierung rechts occipital im Gyrus lingualis (BA 18). - Patienten: Aktivierung links frontal (BA 45, Gyrus praecentralis BA 6), bilateral occipital (BA 18); Deaktivierung im bilateralen Cuneus (BA 18). - Kontrollprobanden > Patienten: Aktivierung rechts frontal (BA 10, BA 9), rechter anteriorer Gyrus cinguli (BA 32), linker lateraler Temporalcortex (BA 22). Deaktivierung bei den Patienten im bilateralen dorsolateralen Präfrontalcortex (BA 9), rechten anterioren Gyrus cinguli (BA 24), rechten Thalamus, rechten lateralen Temporalcortex (BA 22), rechter Insula und bilateralen Occipitalcortex (BA 18). <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Befunde der PET-Studie von Ragland et al. (2001) konnten repliziert werden, welche trotz intakter Wiedererkennungsleistung auf eine verringerte frontotemporale Aktivierung von Patienten mit Schizophrenie deuten. - Die Defizite hinsichtlich frontaler Aktivierung bei den Patienten könnten auf Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnis und/oder executiver Funktionen zurückzuführen sein. Die Defizite bezüglich temporaler Aktivierung könnten mit Beeinträchtigung in der semantischen Verarbeitung in Verbindung stehen.

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Autor (Jahr) / Hintergrund	Ergebnisse
<p>Hofer et al. (2003b) / Replikation der Studie von Hofer et al. (2003a) an unmedizierten Patienten mit Schizophrenie in einer akuten Erkrankungsphase.</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 10 männliche rechtshändige Patienten, davon 6 erkrankt und niemals neuroleptisch behandelt, die restlichen 4 hatten mind. zwei bisherige Episoden und zum Untersuchungszeitpunkt keine Neuroleptika; 10 männliche rechtshändige Kontrollprobanden; <u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> s. Hofer et al. (2003a); <u>Baseline:</u> Ruhebedingung; <u>Abruf:</u> Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> fixed-effects</p>	<p><u>Behaltensleistung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Gruppenunterschiede der Wiedererkennungsleistung. <p><u>Wörter Encodieren > Baseline:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontrollprobanden: Aktivierung des bilateralen ventrolateralen Frontalcortex (BA 44 bilateral, BA 47 rechts), bilateralen anterioren Frontalcortex (BA 10), linken anterioren Gyrus cinguli (BA 32), sensomotorischen Cortex (BA 6 bilateral, BA 4 links), linken Gyrus angularis (BA 39) und Nucleus lenticularis. - Patienten: Aktivierung des linken Gyrus praecentralis (BA 6) und linken Precuneus (BA 31). - Kontrollprobanden > Patienten: Aktivierung des rechten anterioren Präfrontalcortex (BA 10), bilateralen posterioren Gyrus cinguli (BA 31 links, BA 23 rechts), linken retrosplenialen Areal (BA 30) und linken Cuneus (BA 18). - Patienten > Kontrollprobanden: keine signifikanten Aktivierungsunterschiede. <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Während des Encodierens waren die Patienten nicht in der Lage, frontale, posterior cinguläre und retrospleniale Regionen zu aktivieren. Da diese Ergebnisse nur zum Teil mit denen der vorangegangenen Studie von Hofer et al. (2003a) an remittierten Patienten übereinstimmen (rechte BA 10), könnte dies mit der akuten Psychose in Verbindung gebracht werden.
<p>Jessen et al. (2003) / Untersuchung der hippocampalen Aktivierung bei Patienten mit Schizophrenie unter Berücksichtigung der Leistung.</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 12 rechtshändige Patienten (3w, 9m), 12 rechtshändige Kontrollprobanden (3w, 9m); <u>fMRT-Studie</u> (medialer Temporalappen); <u>Stimuli:</u> 30 Encodierungsblöcke à 10 Wörter; keine Lerninstruktion (Probanden sollten jedem gezeigten Wort ein zusammenhängendes zuordnen, Wiedererkennungsaufgabe erfolgte für die Probanden unerwartet); jedes Wort visuell für 3 Sekunden dargeboten; <u>Baseline:</u> wiederholte Darbietung desselben Stimulus (XOXO); <u>Abruf:</u> Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design für das Encodieren, event-related für die Wiedererkennung; <u>Analyse:</u> random-effects</p>	<p><u>Verhaltensdaten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei der Wiedererkennung wiesen die Patienten eine signifikant schlechtere Leistung auf; die Reaktionszeit unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. <p><u>Encodieren > Baseline:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beide Gruppen zeigten während des Encodierens signifikante bilaterale Aktivierung des Hippocampus. Im direkten Gruppenvergleich zeigten die Kontrollprobanden stärkere Aktivierung des linken anterioren Hippocampus. Der Unterschied in dieser Region blieb auch nach der Korrektur für die Wiedererkennungsleistung signifikant. Es ergab sich in keiner Region stärkere Aktivierung seitens der Patienten. <p><u>Wiedererkennen > Baseline:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Während der Wiedererkennung zeigten die Patienten gegenüber den Kontrollprobanden verminderte bilateral-hippocampale Aktivierung. <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die reduzierte encodierungsbezogene hippocampale Aktivierung der Patienten, welche auch nach einer Korrektur für Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen bestehen blieb, könnte einen Aspekt des Gedächtnisdefizits bei Patienten mit Schizophrenie darstellen, welches sich vorwiegend durch Encodierungs-Defizite auszeichnet.

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Autor (Jahr) / Hintergrund	Ergebnisse
<p>Kubicki et al. (2003) / Untersuchung der neuronalen Korrelate der Verarbeitungstiefe bei Patienten mit Schizophrenie.</p> <p>Methode <u>Probanden:</u> 9 männliche Patienten, 9 männliche Kontrollpersonen; Gruppen unterschieden sich hoch signifikant hinsichtlich Bildungsniveau, verbalem IQ und sozioökonomischem Status; <u>fMRT-Studie</u> (Gesamthirn); <u>Stimuli:</u> 16 Blöcke à 12 Wörter, die semantisch (konkret / abstrakt?) oder nicht-semantisch (Groß- / Kleinbuchstaben?) beurteilt werden sollten; jedes Wort wurde visuell für 1.5 Sekunden plus 1.0 Sekunden ITI dargeboten; <u>Baseline:</u> leere Leinwand; <u>Abruf:</u> Wiedererkennung; <u>Design:</u> Block-Design; <u>Analyse:</u> random-effects; Korrelationen</p>	<p><u>Behaltensleistung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Gruppenunterschiede bezüglich der Korrektheit semantischer und nicht-semantischer Entscheidungen sowie der Wiedererkennungslleistung. <p><u>Aktivierung innerhalb der Kontrollgruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - semantisch > Baseline: bilateraler Gyrus frontalis inferior, rechter Gyrus frontalis superior, bilateraler anteriorer Gyrus cinguli und bilateraler Occipitallappen - nicht-semantisch > Baseline: Gyrus cinguli und bilateraler Occipitallappen - semantisch > nicht-semantisch: bilateraler Gyrus frontalis inferior <p><u>Aktivierung innerhalb der Patientengruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - semantisch > Baseline: linker Gyrus frontalis inferior, bilateraler Gyrus frontalis medius, Gyrus cinguli, linker posteriorer Gyrus temporalis superior, linker Parietallappen und bilateraler Occipitallappen - nicht-semantisch > Baseline: gleiche Regionen wie in der semantischen Bedingung - semantisch > nicht-semantisch: keine signifikanten Aktivierungsunterschiede; im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigte sich bei den Patienten eine Deaktivierung des linken Gyrus frontalis inferior und eine stärkere Aktivierung des linken Gyrus temporalis superior <p><u>Gruppenvergleiche der Aktivierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten > Kontrollprobanden (semantische Bedingung): Deaktivierung des bilateralen Gyrus frontalis inferior, stärkere Aktivierung des Gyrus cinguli sowie des linken Gyrus temporalis superior bis zum inferioren Parietalcortex <p><u>Fazit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei den Patienten ergab sich nicht das in der Kontrollgruppe beobachtete Muster ansteigender Aktivierung des linken inferioren Präfrontalcortex in der semantischen gegenüber der nicht-semantischen Encodierungs-Bedingung. Tatsächlich waren bei den Patienten der linke inferiore Präfrontalcortex sowie parietale, temporale und cinguläre Regionen gleichermaßen in der tiefen (semantischen) und der oberflächlichen (nicht-semantischen) Encodierungs-Bedingung aktiviert. - Die vorliegenden Resultate deuten von daher darauf hin, dass bei Patienten mit Schizophrenie das Netzwerk der Hirnregionen, welche bei der Repräsentation und Verarbeitung von Wortbedeutungen beteiligt sind, gestört sein könnte.

II.1.4.5 Ziel der eigenen Untersuchung

Innerhalb sämtlicher der genannten Untersuchungen zu neuronalen Korrelaten der Gedächtnisdefizite von Patienten mit Schizophrenie wurde ein Block-Design verwendet und dementsprechend Aussagen über Unterschiede in einer aktiven Lernbedingung versus einer passiven Bedingung getroffen. Dabei sind abgesehen von Korrelationen mit der Behaltensleistung keinerlei Rückschlüsse bezüglich der mit erfolgreichem Lernen einhergehenden Aktivierung innerhalb der aktiven Bedingung möglich. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der encodierungsbezogenen Aktivierung von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen während des Lernens von Wortlisten mittels fMRT. Ein neuer Ansatz ist hierbei die Untersuchung des erfolgreichen Lernens über ein event-related-Design. Mit Hilfe dieses Ansatzes kann geprüft werden, ob die für das verbale Lernen berichteten quantitativen und qualitativen Unterschiede in der encodierungsbezogenen Aktivierung von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ebenfalls während des erfolgreichen verbalen Encodierens auftreten.

II.1.5 Hypothesen

II.1.5.1 Kognitive Leistungen von Patienten mit Schizophrenie

Bezüglich kognitiver Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie hat sich gezeigt, dass diese gegenüber gesunden Kontrollpersonen globale Defizite hinsichtlich einer Vielzahl von Funktionsbereichen aufweisen (Sullivan et al., 1994; Mohamed et al., 1999; Bilder et al., 2000). Hierbei zeichnen sich die deutlichsten Beeinträchtigungen seitens der Patienten in den Bereichen Aufmerksamkeit, executive Funktionen und Gedächtnis ab (Saykin et al., 1991, 1994; Censits et al., 1997; Binder et al., 1998; Riley et al., 2000). Bezüglich der Gedächtnisleistung scheint vor allem eine Beeinträchtigung für das Lernen verbaler Informationen vorzuliegen (Saykin et al., 1994; Censits et al., 1997; Binder et al., 1998). Diese Gedächtnisdefizite stellen den deutlichsten Prädiktor für einen ungünstigen Krankheitsverlauf dar (Green, 1996).

Hypothese 1 Anhand der berichteten Befunde wird für die vorliegende Studie erwartet, dass Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen signifikant schlechtere Leistungen in neuropsychologischen Maßen zu Aufmerksamkeit, executiven Funktionen und Gedächtnis aufweisen. Weiterhin wird erwartet, dass sich bezüglich der Gedächtnisfunktion die deut-

lichsten Defizite seitens der Patienten zeigen. Damit einhergehend wird für die Patienten gegenüber den Kontrollprobanden ebenfalls eine signifikant niedrigere Behaltensleistung der Wörter aus der fMRT-Untersuchung erwartet.

II.1.5.2 Neuronale Korrelate des erfolgreichen verbalen Encodierens bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen

Im Rahmen bildgebender Untersuchungen wurden für Patienten mit Schizophrenie im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen wiederholt Abweichungen in der Struktur vorwiegend frontaler und temporalen Hirnregionen berichtet. Frontal zeigte sich bei den Patienten eine Reduktion der grauen Substanz des dorsolateralen Präfrontalcortex und inferiorer Frontalhirnregionen einschließlich des orbitofrontalen Cortex (z.B. Gur et al., 2000a). Goldstein et al. (1999) berichteten ein reduziertes Volumen des Gyrus cinguli und paracingulärer Bereiche. Einer Untersuchung von Konick & Friedman (2001) zufolge war das Gesamtvolumen des Thalamus bei Patienten mit Schizophrenie verringert. Hinsichtlich des Temporalcortex war bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen ebenfalls das Gesamtvolumen verringert (Shenton et al., 2001). Besonders betroffen war hierbei der posteriore Bereich des Gyrus temporalis superior (Shapleske et al., 1999). Für den Hippocampus und angrenzende Bereiche wurden ebenfalls Volumenreduktionen bei Patienten mit Schizophrenie evident (z.B. Weinberger, 1999). Weiterhin berichteten einige Autoren eine neuronalen Desorganisation der Pyramidenzellen im Hippocampus der Patienten (z.B. Conrad et al., 1991).

Auf Neurotransmitterebene scheint Dopamin die ausschlaggebendste Rolle im Zusammenhang mit der Schizophrenie zu spielen. Im Rahmen der revidierten Dopamin-Hypothese wird davon ausgegangen, dass Schizophrenie mit einem dopaminergen Ungleichgewicht assoziiert sei, welches vereinfacht dargestellt mit einer Hyperaktivität an subcorticalen D₂-Rezeptoren und einer Hypoaktivität an corticalen D₁-Rezeptoren einhergeht (Weinberger, 1987; Davis et al., 1991). Die verminderte Aktivierung corticaler D₁-Rezeptoren wird hierbei im Zusammenhang mit den kognitiven Defiziten von Patienten mit Schizophrenie diskutiert.

Aus den Ergebnissen bildgebender Untersuchungen zu neuronalen Korrelaten der kognitiven Defizite von Patienten mit Schizophrenie lässt sich schlussfolgern, dass die Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen während des Lernens von Wortlisten verringerte Aktivierung in links frontalen (BA 8, 9, 10, 45, 46, 47), rechts frontalen (BA 9, 10), rechts cingulären (BA 32), links temporalen (BA 22, 38), links hippocampalen und bilateral parietalen (BA 7) Regionen aufweisen (Fletcher et al., 1998a; Nohara et al.,

2000; Ragland et al., 2001; Barch et al., 2002; Hofer et al., 2003a, 2003b; Jessen et al., 2003; Kubicki et al., 2003). Zum Teil wurde auch eine stärkere Aktivierung seitens der Patienten im supplementär-motorischen Areal (BA 6), Gyrus cinguli, linken Gyrus temporalis superior und linken visuellen Cortex (BA 17 und 18) berichtet (Barch et al., 2002; Kubicki et al., 2003).

Hypothese 2 Anhand der berichteten Befunde aus strukturellen und funktionellen bildgebenden Untersuchungen wird für die vorliegende Studie erwartet, dass Patienten mit Schizophrenie während des erfolgreichen verbalen Encodierens quantitativ und qualitativ verringerte Aktivierung in links frontalen, links temporalen und links parietalen Regionen aufweisen. Frontal wird hierbei eine geringere Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen und inferioren Frontalcortex und temporal eine verminderte Aktivierung des Gyrus temporalis superior erwartet.

II.1.5.3 Neuronale Korrelate des erfolglosen verbalen Encodierens (Lernintention) bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen

Die Aktivierung während des erfolglosen Lernens bzw. der Intention zu Lernen bei Patienten mit Schizophrenie wurde bis dato nicht direkt untersucht. Im Rahmen einer Untersuchung von Manoach et al. (2000) machten die Patienten signifikant mehr Fehler als gesunde Kontrollpersonen sowohl bei Aufgaben mit hohen als auch bei solchen mit niedrigen Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis. Damit einhergehend zeigten ausschließlich die Patienten eine Aktivierung des Thalamus und der Basalganglien während der Bedingung mit hoher Anforderung. Nohara et al. (2000) zufolge korrelierte die Aktivierung des linken Gyrus temporalis medius bis inferior während des Lernens einer semistrukturierten Wortliste bei Patienten mit Schizophrenie negativ mit der Anzahl der in semantischen Clustern wiedergegebenen Wörtern. Kubicki et al. (2003) berichteten für Patienten mit Schizophrenie im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden sowohl während des semantischen als auch während des nicht-semantischen Encodierens von Wörtern Aktivierung des linken inferioren Präfrontalcortex sowie des linken posterioren Gyrus temporalis superior und linken Parietalcortex. Die Patienten scheinen demzufolge keine Unterschiede in der Aktivierung während des tiefen gegenüber dem oberflächlichen Encodieren aufzuweisen, was auf eine erhöhte Anstrengung seitens der Patienten in allen Bedingungen hinweisen könnte. Konsistent hierzu ist ebenfalls die Aktivierung thalami-

scher (Manoach et al., 2000) und cingulärer (Nohara et al., 2000) Strukturen, welche bei gesunden Personen mit Motivation und Anstrengung in Verbindung gebracht werden (z.B. Elliot et al., 2000).

Hypothese 3 Für das erfolglose Encodieren (Lernintention), definiert als Wörter, die gelernt werden sollten, aber nicht wiedergegeben wurden, wird seitens der Patienten eine stärkere Aktivierung des Gyrus cinguli, des Thalamus sowie linker lateral-temporalen Regionen erwartet.

II.1.5.4 Korrelationen der Aktivierungsmuster mit neuropsychologischen Testvariablen

Bei Patienten mit Schizophrenie wurden Zusammenhänge zwischen reduziertem Volumen der grauen Substanz des Präfrontal- und Temporalcortex zu Leistungen in neuropsychologischen Tests des Gedächtnisses und executiven Funktionen entdeckt (Baaré et al., 1999). Zahlreiche Ergebnisse deuten darauf hin, dass der dorsale Bereich des anterioren Gyrus cinguli und angrenzenden medialen Frontalcortex bei selektiver Aufmerksamkeit und der Identifizierung von Konflikten zwischen konkurrierenden Antworten beteiligt sind (McDonald et al., 2000). Patienten mit Schizophrenie zeigen eine geringere Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli als gesunde Kontrollprobanden während der Durchführung von Stroop-Aufgaben, welche einen Konflikt zwischen konkurrierenden Antworten auslösen (Carter et al., 1997). Dies wird mit cingulärer Morphologie in Verbindung gesetzt (Yücel et al., 2002). Ebenso waren Abweichungen des Metabolismus im medialen Temporalappen bei Patienten mit Schizophrenie assoziiert mit Aspekten der Aufmerksamkeit und Kognition (Heckers et al., 1998). Cholinerge Projektionen zum Cortex und in das basale Vorderhirn spielen eine integrale Rolle für verschiedenste kognitive Prozesse, welche bekannt dafür sind, bei der Schizophrenie beeinträchtigt zu sein (Robbins, 1997). Insgesamt lässt sich davon ausgehen, dass ein Defizit in der Dopamin-Transmission an D₁-Rezeptoren des Präfrontalcortex an kognitiven Beeinträchtigungen und negativen Symptomen im Rahmen der Schizophrenie beteiligt sein könnte (Weinberger, 1987; Knable & Weinberger, 1997).

Aufgrund der hier sowie im Rahmen der ersten Hypothese geschilderten selektiven Defizite von Patienten mit Schizophrenie hinsichtlich Aufmerksamkeit, executiven Funktionen und Gedächtnis lässt sich von einem Zusammenhang der neuropsychologischen Testwerte mit der Behaltensleistung für die während der magnetresonanztomografischen

Untersuchung zu lernenden Wortlisten ausgehen. Aus diesem Grund ist es von Interesse, die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung mit der Aktivierung während des erfolgreichen verbalen Encodierens zu korrelieren.

Hypothese 4 Es wird erwartet, dass Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden einen weniger starken positiven Zusammenhang der Leistungen aus neuropsychologischen Erhebungen mit der Aktivierung während des erfolgreichen verbalen Encodierens aufweisen. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass die Kontrollpersonen einen stärkeren positiven Zusammenhang der Aufmerksamkeitsmaße und Maße der executiven Funktionen zu Aktivierung des Präfrontalcortex sowie der Gedächtnismaße zu Aktivierung des Temporalcortex während des erfolgreichen verbalen Encodierens zeigen.

II.2 Methode

Im Unterschied zur Pilotstudie wurde im Rahmen der Hauptstudie neben der Symptombeurteilung der Patienten auch eine neuropsychologische Untersuchung mit allen Teilnehmern durchgeführt. Das experimentelle Vorgehen ist hier entsprechend detailliert geschildert. Der Ablauf der fMRT-Untersuchung deckte sich weitgehend mit dem der Pilotstudie – weiter unten sind aus diesem Grund nur die Neuerungen aufgeführt. Dieser Untersuchungsteil ist detailliert im Methodenkapitel der Pilotstudie nachzulesen.

II.2.1 Stichprobe

Für die Teilnahme an der Studie wurden Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie nach DSM-IV (Kodierung: 295.10, 295.20, 295.30, 295.40, 295.60, 295.90) rekrutiert. Die Diagnosen wurden jeweils durch einen Facharzt für Psychiatrie gestellt. Weitere Einschlusskriterien waren die vorrangige Behandlung mit atypischen Neuroleptika sowie das Vorhandensein psychosozialer Belastbarkeit für eine magnetresonanztomografische Untersuchung. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen substanzgebundener Abhängigkeiten (z.B. Alkohol, Heroin, Kokain, Cannabis), einer neurologischen Erkrankung mit zu erwartendem Effekt auf kognitive Leistungen (z.B. Tumor, Apoplex) sowie Kontraindikationen einer MRT-Untersuchung (z.B. ventrikuloperitonealer Shunt, Schwangerschaft, Tätowierung, Metallimplantate, nicht entfernbare Piercings). Die Rekrutierung erfolgte zum einen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Kliniken Essen. Zum anderen rekrutierte ein an der Studie beteiligter Assistenzarzt Patienten aus der psychiatrischen Institutsambulanz des Philippsstifts Essen-Borbeck. Die gesunden Kontrollprobanden wurden aus dem Bekanntenkreis der Untersuchungsleiter sowie über Aushänge im Arbeitsamt Essen rekrutiert (Aushang s. Anhang C). Jeder Teilnehmer erhielt eine Aufwandsentschädigung von 20 Euro; für stationäre Patienten war auf Geheiß der Ethik-Kommission jedoch keine Aufwandsentschädigung vorgesehen.

Die Studie wurde seitens der Ethik-Kommission der Universität Essen anerkannt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Teilnehmer wurden mit Hilfe eines Informationsblatts vom Ablauf der Untersuchung in Kenntnis gesetzt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Weiterhin füllten sie einen Sicherheitsfragebogen für die MR-Untersuchung aus, in dem mögliche Risikofaktoren wie beispielsweise vorhandene Metallimplantate erfasst wurden. Die Informationsblätter, Einverständniserklärungen sowie der Sicherheitsfragebogen befinden sich in Anhang C.

Für die Studie wurden insgesamt 23 Patienten mit Schizophrenie rekrutiert, von denen zwei den Untersuchungstermin nicht wahrnahmen, einer die Untersuchung abbrach und

zwei aus technischen Gründen nicht in die Datenauswertung aufgenommen werden konnten. Weiterhin wurden insgesamt 18 in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildungsniveau an die Patienten angepasste gesunde Kontrollprobanden rekrutiert, von denen einer den Untersuchungstermin nicht wahrnahm, einer die Untersuchung abbrach und einer aus technischen Gründen nicht in die Datenauswertung aufgenommen werden konnte. Demzufolge umfasste die hier untersuchte Stichprobe 18 Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie und 15 gesunde Kontrollprobanden. Wie der Tabelle 20 zu entnehmen ist, unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant bezüglich Geschlecht, Alter sowie Anzahl der Schul-, Ausbildungs- und Universitätsjahre. Die demografischen Variablen waren normalverteilt (s. Anhang D), der Kolmogoroff-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung wurde lediglich für die Universitätsjahre signifikant ($K-S-Z > 2.00$; $p < .01$), was auf die geringe Anzahl von Teilnehmern mit Hochschulabschluss in beiden Gruppen zurückzuführen ist (s. unten). Die Voraussetzung der Varianzhomogenität war für sämtliche der intervallskalierten demografischen Variablen erfüllt, der Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen wurde nicht signifikant (s. Anhang D).

Die Patientengruppe bestand aus sieben weiblichen und elf männlichen Teilnehmern, von denen insgesamt 16 Personen Rechtshänder waren. Das mittlere Alter der Patienten betrug 35.6 Jahre (SD 9.0) mit einer Spannweite von 23 bis 48 Jahren. Die mittlere Anzahl der Schuljahre betrug 11.0 Jahre (SD 1.5) mit einer Spannweite von 9 bis 13 Jahren. Von den 18 Patienten hatten acht eine Ausbildung abgeschlossen, zwei hatten ihre Ausbildung abgebrochen und zwei befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in Ausbildung. Fünf Patienten hatten keine Ausbildung absolviert. Die mittlere Anzahl der Ausbildungsjahre betrug 1.9 Jahre (SD 1.6) mit einer Spannweite von 0 bis 5 Jahren. Weiterhin hatte ein Patient ein Studium absolviert; die mittlere Anzahl der Universitätsjahre betrug innerhalb der Patientengruppe 0.2 Jahre (SD 0.7) mit einer Spannweite von 0 bis 3 Jahren (Tabelle 20).

Die Kontrollgruppe setzte sich aus fünf weiblichen und zehn männlichen Teilnehmern zusammen, welche laut eigener Angabe keine psychiatrische oder neurologische Erkrankung in der Vorgeschichte hatten. 14 der Probanden waren Rechtshänder. Das Alter der Kontrollprobanden belief sich auf 22 bis 41 Jahre mit einem Mittelwert von 30.5 Jahren (SD 6.8). Die mittlere Anzahl der Schuljahre betrug 11.6 Jahre (SD 1.5) mit einer Spannweite von 9 bis 13 Jahren. Von den 15 Kontrollpersonen hatten neun eine Ausbildung abgeschlossen und zwei befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in Ausbildung. Zwei Personen hatten keine und eine Person hatte zwei Ausbildungen absolviert. Die mittlere Anzahl der Ausbildungsjahre betrug 2.3 Jahre (SD 1.6) mit einer Spannweite von 0 bis 5 Jahren. Weiterhin hatte ein Kontrollproband ein Studium

absolviert; die mittlere Anzahl der Universitätsjahre betrug innerhalb der Kontrollgruppe 0.6 Jahre (SD 2.3) mit einer Spannweite von 0 bis 9 Jahren (Tabelle 20).

Tabelle 20: Demografische Daten der Untersuchungsteilnehmer

	Patienten- gruppe (N = 18)	Kontroll- gruppe (N = 15)	Signifikanz
Geschlecht weiblich: N (%) männlich:	7 (38.9%) 11 (61.1%)	5 (33.3%) 10 (66.7%)	Chi ² = 0.1; p = .74
Händigkeit rechts: N (%) links:	16 (88.9%) 2 (11.1%)	14 (93.3%) 1 (6.7%)	Chi ² = 0.2; p = .66
Alter Ø (SD) [Spannweite]	35.6 (9.0) [23 – 48]	30.5 (6.8) [22 – 41]	T _(30.7) = -1.8; p = .08
Schul- Abschluss Abitur / N (%) Fachabitur: Realschule: Hauptschule:	8 (44.4%) 6 (33.3%) 4 (22.2%)	9 (60.0%) 4 (26.7%) 2 (13.3%)	
Ausbildung keine: N (%) abgeschlossen: abgebrochen: in Ausbildung: mehrere Ausb.: Studium	5 (27.8%) 8 (44.4%) 2 (11.1%) 2 (11.1%) 0 (0%) 1 (5.6%)	2 (13.3%) 9 (60.0%) 0 (0%) 2 (13.3%) 1 (6.7%) 1 (6.7%)	
Schuljahre Ø (SD) [Spannweite]	11.0 (1.5) [9 – 13]	11.6 (1.5) [9 – 13]	T ₍₃₁₎ = 1.1; p = .26
Ausbildungsjahre Ø (SD) [Spannweite]	1.9 (1.6) [0 – 5]	2.3 (1.6) [0 – 5]	T ₍₃₁₎ = 0.7; p = .47
Universitätsjahre Ø (SD) [Spannweite]	0.2 (0.7) [0 – 3]	0.6 (2.3) [0 – 9]	T ₍₃₁₎ = 0.8; p = .46
Addition Schul- und Universitätsjahre Ø (SD) [Spannweite]	11.2 (1.7) [9 – 15]	12.2 (3.1) [9 – 22]	T ₍₃₁₎ = 1.2; p = .24

(Legende: N = Anzahl; Ø = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

Sämtliche der 18 Patienten hatten als erste Diagnose eine Schizophrenie des paranoiden Typus. Fünf der Patienten hatten eine weitere Komorbidität und einer dieser Patienten hatte zwei komorbide Diagnosen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Diagnosen und Komorbiditäten in der Patientengruppe (N = 18)

	1. Diagnose	2. Diagnose	3. Diagnose
Schizophrenie, paranoider Typus (N = 18)	18	0	0
Cannabismisbrauch (N = 3)	0	3	0
Angststörung (N = 1)	0	1	0
Persönlichkeitsstörung (N = 1)	0	1	0
Alkoholmissbrauch (N = 1)	0	0	1

(Legende: N = Anzahl)

Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten betrug 7.8 Jahre (SD 4.8) mit einer Spannweite von 0.2 bis 21.3 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter belief sich auf 27.7 Jahre (SD 8.8) mit einer Spannweite von 15.4 bis 42.8 Jahren. Die mittlere Anzahl der Erkrankungsepisoden betrug 2.8 (SD 1.6) mit einer Spannweite von 1 bis 7 Episoden.

Zum Untersuchungszeitpunkt wurden 17 der 18 Patienten vorrangig mit atypischen Neuroleptika behandelt, ein Patient erhielt ein Antidepressivum als Erstmedikation (Tabelle 22). Zehn der Patienten erhielten ein weiteres Medikament, davon hatten vier Patienten eine Drittmedikation und von diesen hatte je ein Patient eine Viert- bzw. Fünftmedikation. Insgesamt erhielten sieben der Patienten zusätzlich zu dem atypischen Neuroleptikum ein konventionelles Neuroleptikum, fünf erhielten ein Antidepressivum, drei ein Benzodiazepin-Derivat und zwei Patienten wurden mit einem Anticholinergikum behandelt. Die Chlorpromazin-Äquivalenz betrug im Mittel 349.1 mg/die (SD 301.5) mit einer Spannweite von 0 bis 950 mg.

Tabelle 22: Medikation in der Patientengruppe (N = 18)

	1. Medikation	2. Medikation	3. Medikation	4. Medikation	5. Medikation
Atypisches NL (N = 17)	17	0	0	0	0
Konventionelles NL (N = 7)	0	7	0	0	0
Antidepressivum (N = 5)	1	1	2	1	0
Benzodiazepin (N = 3)	0	0	2	0	1
Anticholinergikum (N = 2)	0	2	0	0	0

(Legende: N = Anzahl; NL = Neuroleptikum)

II.2.2 Datenerhebung

Im Rahmen der Hauptstudie wurden mit den Patienten zwei Untersuchungstermine innerhalb von drei Tagen vereinbart. Zum ersten Termin fand die Erhebung allgemeiner Daten und Beurteilung der Schizophrenie-Symptomatik sowie eventuell vorhandener Medikamenten-Nebenwirkungen statt. Weiterhin wurde an diesem Termin die Magnetresonanztomografie durchgeführt. Zum zweiten Termin fand die neuropsychologische Untersuchung statt. Die Datenerhebung der Kontrollprobanden fand an einem einzigen Termin statt; sie umfasste die Erhebung allgemeiner Daten, die neuropsychologische Untersuchung sowie die funktionelle Magnetresonanztomografie.

Die Datenerhebung wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Kliniken Essen durchgeführt, wobei die Erhebung der bildgebenden Daten am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Essen stattfand.

II.2.2.1 Allgemeine Probandendaten, Symptomatik und medikamentöse Nebenwirkungen

Die folgenden Instrumente wurden zur Erfassung allgemeiner Daten, Symptomen der Schizophrenie, globaler Krankheitseinschätzung und medikamentöser Nebenwirkungen eingesetzt. Die Erhebung dieser Daten dauerte bei den Patienten inklusive der Symptomeinschätzung insgesamt etwa 60 Minuten pro Untersuchungsteilnehmer. Bei den Kontrollprobanden belief sich die Erhebung allgemeiner Daten ohne Symptomeinschätzung auf etwa 20 Minuten pro Teilnehmer.

II.2.2.1.1 Erhebungsbogen für allgemeine Patienten-/Probandendaten

Zunächst wurde mit den Untersuchungsteilnehmern ein Interview zur Erhebung allgemeiner Daten durchgeführt. Hierbei erfolgten Angaben zu Geschlecht, Alter, Familienstand, Schul- und Berufsausbildung, aktueller beruflicher Situation, familiären Erkrankungen, eigenen Diagnosen, psychiatrischen und somatischen Vorerkrankungen, Medikation und Teilnahme an Therapien zum Untersuchungszeitpunkt sowie Substanzmißbrauch oder –abhängigkeit.

II.2.2.1.2 Edinburgh Händigkeit-Inventar (EHI)

Mit Hilfe des Edinburgh Händigkeit-Inventars (EHI; Oldfield, 1971) wurde die Händigkeit der Untersuchungsteilnehmer bestimmt, da diese mit der Lateralisierung verschiedener Hirnfunktionen in Zusammenhang stehen kann und sich somit unterschiedliche Aktivierungsmuster bei Rechts- gegenüber Linkshändern zeigen können. Beispielsweise ist bei 87% der Rechtshänder die Sprache linkslateralisiert, wohingegen lediglich bei 62% der Linkshänder eine linkshemisphärische Dominanz der Sprachverarbeitung vorliegt (Risse et al., 1997). Weiterhin berichteten Luczywek et al. (2003) für stringent linkshändige Probanden eine Dominanz der rechten Hemisphäre bei der Sprachverarbeitung. Darüber hinaus weisen Patienten mit Schizophrenie häufig eine verminderte Lateralisierung auf (Sommer et al., 2001).

Das EHI besteht aus zehn Fragen zu bestimmten Tätigkeiten – wie Schreiben, Zeichnen oder Werfen. Der Proband sollte angeben, welche Hand er hierfür bevorzugt verwendet (+) bzw. ob er für die Tätigkeit niemals die andere Hand benutzen würde (++). Bei Unsicherheit sollte für beide Hände ein + angegeben werden. Des Weiteren wurde noch eine Frage zum bevorzugten Fuß beim Treten sowie zum bevorzugten Auge beim monokularen Sehen gestellt.

II.2.2.1.3 Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS)

Die Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS) wurde nur mit den Patienten durchgeführt.

Bei der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Fiszbein & Opler, 1987) handelt es sich um ein formalisiertes, semistrukturiertes psychiatrisches Interview zur Beurteilung der Schizophrenie-Symptome. Es untergliedert sich in drei Skalen. Die Plus-Skala (Positive Syndrome Scale) beinhaltet die produktiven Symptome wie Halluzinationen, sprunghaftes Denken und Übererregung. Die Minus-Skala (Negative Syndrome Scale) umfasst Merkmale wie Affektverflachung und passiven sozialen Rückzug. Die psychopathologische Globalskala beinhaltet allgemeine Symptome wie Angst, Depression, Unkooperativität oder Desorientiertheit.

Die Symptombeurteilung mittels PANSS bezieht sich auf einen Zeitraum der vorangegangenen sieben Tage. Hierbei werden neben der Befragung des Patienten auch das betreuende Krankenhauspersonal und Familienmitglieder einbezogen, um Symptome wie emotionalen Rückzug, soziale Meidung oder Feindseligkeit beurteilen zu können. Die Dauer des Interviews beträgt etwa 30 – 40 Minuten; es gliedert sich in vier Phasen:

1. nicht gelenkte Befragung des Patienten zur Vorgeschichte, Lebenssituation und Symptomatik, um eine Beziehung herzustellen und kritische Themen aufzudecken (10 – 15 Minuten);
2. semistrukturierte Befragung bezüglich der Themen, die sich in der ersten Phase ergeben haben, um die Symptome und ihren Schweregrad systematisch zu erheben (15 – 20 Minuten);
3. strukturierte Befragung zur Feststellung der Stimmungslage, der Orientierung und des abstrakten Denkvermögens (5 – 10 Minuten);
4. gelenkte Befragung zur Abklärung von Themen, bei denen der Patient defensiv, ambivalent oder unkooperativ reagiert hat (5 – 10 Minuten).

Für die zweite und dritte Phase des Interviews können dem Manual Standardfragen entnommen werden. Neben dieser direkten Befragung werden im Interview auch physische Reaktionen, zwischenmenschliches Verhalten und kognitiv-verbale Abläufe beobachtet. Für die Durchführung der PANSS wurde die Autorin der vorliegenden Arbeit von einer erfahrenen Psychologin trainiert.

Die PANSS umfasst 30 Items, welche jeweils auf einer siebenstufigen Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem psychopathologisch) beurteilt werden. Sieben dieser Items gehören zur Plus-Skala, weitere sieben gehören zur Minus-Skala und die restlichen 16 Items gehören zur psychopathologischen Globalskala. Dementsprechend können die Gesamtwerte für die Plus- und Minus-Skala jeweils 7 bis 49 Punkte und für die psycho-

pathologische Globalskala 16 bis 112 Punkte betragen. Des Weiteren wird ein Differenzwert ermittelt, indem man den Wert der Minus-Skala von dem der Plus-Skala subtrahiert. Innerhalb einer Spannweite von – 42 bis + 42 Punkten kann damit angegeben werden, wie stark ein Syndrom gegenüber dem anderen vorherrscht. Schließlich werden die Werte der Plus-, Minus- und Globalskala noch zu einem Gesamtwert aufaddiert, der zwischen 30 und 210 Punkten betragen kann. Zur Interpretation der Ergebnisse befinden sich im Manual Normtabellen, welche anhand einer Gruppe von 138 nach DSM-III diagnostizierten Patienten mit Schizophrenie im mittleren Alter von 32.9 Jahren (SD 11.5) erhoben wurden. Hierfür werden die Rohwerte in Perzentil-Rangzahlen umgerechnet, welche folgende Bedeutung in der Symptomausprägung haben:

- ≥ 95 sehr hohe Symptomausprägung
- 75 – 94 hohe Symptomausprägung
- 26 – 74 mittlere Symptomausprägung
- 6 – 25 niedrige Symptomausprägung
- ≤ 5 sehr niedrige Symptomausprägung

Die im Manual angegebenen Testgütekriterien der PANSS wurden an einer Stichprobe aus 101 nach DSM-III diagnostizierten Patienten mit Schizophrenie im Alter von 20 bis 68 Jahren erhoben. Das Interview zeichnete sich in dieser Untersuchung durch eine hohe Zuverlässigkeit aus: die Interrater-Reliabilität lag für die einzelnen Skalen zwischen .83 und .87, die Retest-Reliabilität zwischen .77 und .89. Die Validität wurde unter anderem an weiteren klinischen Skalen als Außenkriterien überprüft. Hierbei ergab sich eine gute Übereinstimmung ($r = .77$) der Plus-Skala mit der Scale for Assessing Positive Symptoms (SAPS; Andreasen, 1984a). Ebenfalls eine gute Übereinstimmung ($r = .77$) resultierte für die Minus-Skala im Vergleich mit der Scale for Assessing Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1984b). Weiterhin fand sich eine befriedigende Übereinstimmung ($r = .52$) zwischen der Allgemeinen Psychopathologieskala und der Clinical Global Impression Scale (CGI; Guy, 1976a).

Aus den Items 2 bis 7 der Positivskala, 1 und 2 der Negativskala sowie 1 bis 10 der Psychopathologischen Globalskala lässt sich die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall & Gorham, 1962) extrahieren. Jeder dieser 18 Symptomkomplexe wird auf einer 7stufigen Skala (1 = nicht vorhanden, 7 = extrem stark) beurteilt. Der maximale Gesamtscore beträgt dementsprechend 126 Punkte. Die Interrater-Reliabilität des Gesamtscores wird mit .87 bis .97 angegeben; die Skala zeichnet sich somit durch eine hohe Zuverlässigkeit aus. Die Validität der BPRS wurde durch eine hohe Korrelation (.93) zwischen dem Gesamtscore und dem Score der Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients (MSRPP; Lorr et al., 1953) belegt.

II.2.2.1.4 Allgemeine Krankheitseinschätzung

Der allgemeine Krankheitsgrad der Patienten wurde anhand zweier Skalen bewertet:

II.2.2.1.4.1 Clinical Global Impression (CGI)

Der gesamte Schweregrad der psychischen Erkrankung wurde mittels der Clinical Global Impression (CGI) beurteilt (Guy, 1976a). Diese Einstufung beruht auf dem Erfahrungsschatz des Beurteilers mit dieser Art von Kranken und das Urteil wird auf einer achtfach abgestuften Skala (1 = nicht beurteilbar; 2 = Patient ist überhaupt nicht krank; 8 = Patient gehört zu den extrem schwer Kranken) abgegeben. Es wurde ausschließlich das aktuelle Erkrankungsniveau beurteilt. Die Interrater-Reliabilität der CGI liegt zwischen .41 und .66; die Retest-Reliabilität liegt bei .65 – somit ist die Zuverlässigkeit der Skala gegeben. Die Validität wurde über Korrelationen mit der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) überprüft und lag für die Kognitive Skala der ADAS bei .67 und für die Nichtkognitive Skala bei .46 (Weyer et al., 1993).

II.2.2.1.4.2 Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus (Global Assessment of Functioning Scale; GAF-S)

Die Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus (Global Assessment of Functioning Scale; GAF-S) wurde dem Diagnostischen und Statistischen Manual IV (DSM-IV; Saß et al., 1998) entnommen. Mit Hilfe der GAF-S wurde die aktuelle psychische, soziale und berufliche Leistungsfähigkeit des Patienten auf einem hypothetischen Kontinuum von vollkommener seelischer Gesundheit (91 – 100 Punkte) bis schwerer Krankheit (1 – 10 Punkte) beurteilt. Hierbei wurden Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit aufgrund körperlicher oder umweltbedingter Einschränkungen nicht mit einbezogen. Die Interrater-Reliabilität der GAF-S liegt mit .56 bis .76 im mittleren bis hohen Bereich der Zuverlässigkeit (Jones et al., 1995). Bezüglich der Validität ergab sich ein stark negativer Zusammenhang des GAF-S-Wertes zur Notwendigkeit von Unterstützung durch Dritte (Jones et al., 1995).

II.2.2.1.5 Nebenwirkungsskalen

Ein an dem Projekt beteiligter Assistenzarzt führte die körperliche Untersuchung der Patienten durch. Hierbei wurden eventuell vorhandene medikamentöse Nebenwirkungen auf drei Skalen beurteilt:

II.2.2.1.5.1 Extrapyramidale Symptom-Skala (EPS)

Extrapyramidale Symptome sind Störungen im Bewegungsablauf des Patienten, die aufgrund einer medikamentösen Therapie mit Neuroleptika auftreten können. Diese wurden mittels der Extrapyramidale Symptom-Skala (EPS; Chouinard et al., 1980) erfasst, wobei beispielsweise der Gang des Patienten beobachtet und hinsichtlich der Mitschwingbewegungen beurteilt wurde. Es wurden für insgesamt zehn Items – wie Rigidität in Schultern, Ellbogen, Handgelenken oder Tremor – fünfstufige Ratings vorgenommen (0 = unauffällig; 4 = stärkste Symptomausprägung). Der Rohwert jedes Patienten wird bei der Auswertung durch die Anzahl der Items (10) dividiert, so dass eine Maximalpunktzahl von 4.0 resultieren kann, welche den ausgeprägtesten Schweregrad der Symptomatik anzeigt.

Die Zuverlässigkeit der EPS ist mit einer Interrater-Reliabilität von .87 als hoch zu bewerten; die kriterienbezogene Validität liegt mit Korrelationen von .37 - .68 zu den Werten der Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1984b) ebenfalls im zufriedenstellenden Bereich.

II.2.2.1.5.2 Barnes Akathisie-Skala (BAS)

Als Akathisie wird eine Form der Ruhelosigkeit bezeichnet, die ebenfalls unter der Behandlung mit Neuroleptika auftreten kann. Mit Hilfe der Barnes Akathisie-Skala (BAS; Barnes, 1989) konnte die Akathisie objektiv durch Beobachtung, subjektiv durch Patientenbefragung und schließlich global beurteilt werden. Für das globale Urteil, welches sich aus objektiven und subjektiven Angaben erschließt, wurde die Bewertung auf einer sechsfach abgestuften Skala vorgenommen (0 = keine Akathisie; 5 = schwere Akathisie).

Der Autor berichtet eine hohe Interrater-Reliabilität für die Skala, welche für das objektive Urteil mit .74, für das subjektive mit .83 (Wissen um die Ruhelosigkeit) bzw. .90 (Leidensdruck durch die Ruhelosigkeit) und für das globale Urteil mit .96 korrelierte. Die Validität der Skala wurde anhand subjektiver Berichte von Patienten und objektiver Beobachtung der Patienten überprüft. Die Angaben bzw. Beobachtungen korrelierten hoch mit den Items der BAS, welche somit als valides Maß bei der Beurteilung der Akathisie angesehen werden kann.

II.2.2.1.5.3 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Unter medikamentöser Therapie mit Neuroleptika kann es weiterhin zu unwillentlichen, abnormen Bewegungen der Gesichts- und Schlundmuskulatur sowie der Extremitäten kommen. Diese wurden über die Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS; Guy,

1976b) erfasst. Hierzu wurde der Patient beobachtet und befragt und musste einige Übungen ausführen – wie beispielsweise in einer bestimmten Position still sitzen, aufstehen, oder den Mund öffnen, um Zungenbewegungen feststellen zu können. Die Bewertung erfolgte auf einer fünffach abgestuften Skala (0 = unauffällig; 4 = schwere Ausprägung). Der maximale Punktwert auf der AIMS liegt bei 42 Punkten, welche einer extrem schweren Form der Akathisie entsprechen.

II.2.2 Neuropsychologische Diagnostik

Nachfolgend werden die neuropsychologischen Tests vorgestellt, die der Beurteilung des visuellen und verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und executiven Funktionen, des räumlichen Vorstellungsvermögens, der Wortflüssigkeit und des prämorbidem Intelligenzniveaus dienen. Diese Daten wurden sowohl mit den Patienten als auch den Kontrollprobanden erhoben. Die Tests sind in der Reihenfolge ihrer Durchführung beschrieben. Insgesamt dauerte die komplette neuropsychologische Untersuchung etwa 75 Minuten pro Teilnehmer.

II.2.2.1 Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R)

Aus der revidierten Fassung des Wechsler Gedächtnistests (Wechsler Memory Scale – Revised, WMS-R) von Wechsler (1987) wurden die Untertests Visuelle Wiedergabe I und II sowie Logisches Gedächtnis (Textreproduktion) I und II eingesetzt.

II.2.2.1.1 Visuelle Wiedergabe I und II

Der Subtest Visuelle Wiedergabe I besteht aus vier Stimuluskarten mit unterschiedlich komplexen Figuren ansteigenden Schwierigkeitsgrades. Dem Teilnehmer wurden diese vier Karten für je 10 Sekunden dargeboten. Er wurde gebeten, die jeweilige Figur direkt im Anschluss an die Darbietung frei nachzuzeichnen. Nach Zeichnung der letzten Figur wurde er darauf aufmerksam gemacht, dass er nach einer halben Stunde nochmals zu den Figuren befragt werde und diese nicht vergessen sollte. 30 Minuten später erfolgte die verzögerte Abfrage der Figuren (Visuelle Wiedergabe II). Für die Auswertung befinden sich detaillierte Kriterien mit Beispielen im Anhang des Testmanuals, wobei jeder Fehler einen Punkt Abzug bedeutet. Insgesamt konnten für die vier Figuren zusammen sowohl bei der sofortigen als auch bei der verzögerten Abfrage je 41 Punkte erreicht werden.

II.2.2.2.1.2 Logisches Gedächtnis I und II

Der Subtest Logisches Gedächtnis I (Textreproduktion I) besteht aus zwei Geschichten. Hierbei wurde der Untersuchungsteilnehmer gebeten, jede Geschichte direkt im Anschluss an das Vorlesen möglichst wortwörtlich und detailgenau nachzuerzählen. Nach Wiedergabe der zweiten Geschichte wurde er darauf aufmerksam gemacht, dass er nach einer halben Stunde nochmals zu den Geschichten befragt werde und diese nicht vergessen sollte. 30 Minuten später erfolgte die verzögerte Abfrage der Geschichten (Logisches Gedächtnis II). Die Antworten wurden jeweils wortwörtlich protokolliert und anhand genauer Auswertungsrichtlinien im Anhang des Testmanuals ausgewertet, wobei jede richtige Aussageeinheit 1 Punkt erhielt. Insgesamt konnten für beide Geschichten zusammen sowohl bei der sofortigen als auch bei der verzögerten Abfrage je 50 Punkte erreicht werden.

Im Testmanual der deutschen Adaptation der WMS-R von Härting et al. (2000) sind Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Untertests angegeben. Sie stammen aus einer Stichprobe von 210 Personen im Alter von 15 bis 74 Jahren, die in sieben Altersklassen à 30 Personen unterteilt wurden. Hieraus lässt sich entnehmen, dass gesunde Personen im Alter der hier untersuchten Stichproben im Mittel etwa 36 Punkte bei der Visuellen Wiedergabe I, 33.5 Punkte bei der Visuellen Wiedergabe II, 28 Punkte beim Logischen Gedächtnis I und 24 Punkte beim Logischen Gedächtnis II erzielen. Die weiterhin im Manual angeführten Normwerte können nicht zum Vergleich herangezogen werden, da sie sich auf Kombinationen mehrerer Untertests beziehen.

Die Retest-Reliabilität der Untertests liegt mit .47 und .42 für die Visuelle Wiedergabe I und II eher im unteren Bereich, für das Logische Gedächtnis I und II ist sie jedoch mit je .79 sehr zufriedenstellend. Die Interrater-Reliabilität beträgt für die Visuelle Wiedergabe .97 und für das Logische Gedächtnis .99, womit die Auswertungsobjektivität als hoch zu beurteilen ist.

Bezüglich der Validität wurde von den Autoren unter anderem eine Untersuchung an Patienten mit beginnender Demenz und solchen mit einer Depression durchgeführt. Hierbei lag der Gesamtwert der Demenz-Patienten drei Standardabweichungen und der der Depressions-Patienten eine Standardabweichung unter dem Mittelwert der Normalverteilung. Somit ist mittels der WMS-R eine Abgrenzung einer beginnenden Demenz gegenüber kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen einer Depression gelungen.

II.2.2.2.2 Trail Making Test A und B (TMT)

Der Trail Making Test (TMT; Reitan, 1959) untergliedert sich in zwei Teile. Teil A dient der Erhebung der Aufmerksamkeit in Bezug auf Symbolerfassung und Überblicksgewinnung. Nach einem Übungsdurchgang wurde dem Probanden ein DIN A 4-Blatt vorgelegt, auf dem sich eingekreiste Zahlen von 1 bis 25 in zufälliger Anordnung befanden. Diese sollten in ihrer numerischen Reihenfolge so schnell wie möglich mit einer Linie verbunden werden (von der „1“ zur „2“, von der „2“ zur „3“ usw.). Teil B dient der Erfassung executiver Funktionen, indem neben der Aufmerksamkeit auch die Umstellfähigkeit des Probanden getestet wird. Es wurde nach einem Übungsdurchgang wiederum ein DIN A 4-Blatt mit 25 Kreisen vorgelegt. Hier sollten zufällig angeordnete Zahlen und Buchstaben abwechselnd durch eine Linie verbunden werden (von der „1“ zum „A“, vom „A“ zur „2“, von der „2“ zum „B“ usw.). Bei beiden Bedingungen wurde die Zeit gemessen und der Proband wurde sofort auf Fehler aufmerksam gemacht, die er verbessern musste, ohne dass die Zeitmessung gestoppt wurde. Die Zeit wurde erst gestoppt, wenn alle Kreise fehlerfrei verbunden waren, d.h. es wurden keine Aussagen über die Fehlerrate, sondern über die für jeden Teil benötigte Zeit getroffen. Der beschriebene Ablauf der Testdurchführung und –auswertung entspricht dem Vorgehen nach Spreen & Strauss (1991). Neben den Zeitscores für Teil A und B wurde ebenfalls die Differenz der benötigten Zeit zwischen den Testteilen berücksichtigt (B minus A), da diese die Fähigkeit zum flexiblen Wechseln zwischen Zahlen und Buchstaben (eine Form der reaktiven kognitiven Flexibilität) abbildet (Spreen & Strauss, 1991).

Für beide Teile des TMT liegen Normdaten einer Stichprobe von 861 gesunden Personen im Alter von 15-79 Jahren vor, die in sechs Altersgruppen unterteilt wurden (Davies, 1968). Die Bearbeitungsdauer lässt sich hierüber in Perzentile umrechnen.

Die Retest-Reliabilität für Teil A liegt bei gesunden Probanden bei .98 und für Teil B bei .67 (Lezak, 1983). Bezüglich der Validität scheint der TMT eine gute Differenzierungsfähigkeit zwischen hirngeschädigten Personen und Kontrollprobanden zu besitzen (z.B. Hegenscheidt & Cohen, 1972).

II.2.2.2.3 Leistungsprüfsystem (LPS) – mentale Rotation

Aus dem Leistungsprüfsystem (LPS; Horn, 1983) wurde der Untertest 7 „mentale Rotation“ eingesetzt. Dieser besteht aus einem DIN-A-4-Blatt, auf dem sich 40 Reihen mit je fünfmal der gleichen Zahl oder dem gleichen Buchstaben befinden (z.B. 1 1 1 1 1). Die Zeichen in einer Reihe sind jeweils um unterschiedliche Winkel gedreht und sollen in der Vorstellung gerade gerückt werden. Eines der Zeichen ist spiegelverkehrt abgedruckt, dieses ist vom Probanden durchzustreichen. Als gesamte Bearbeitungsdauer wurden

zwei Minuten vorgegeben. Jede innerhalb dieser Zeit richtig gelöste Zeile erhielt einen Punkt; die Gesamtpunktzahl konnte dementsprechend zwischen 0 und 40 liegen.

Im Manual sind Normwerte angegeben, welche sich auf eine Kombination der Untertests 7 – 10 beziehen. Diese vier Skalen werden als Tests für technische Begabung zusammengefasst. Aus den Angaben zur Reliabilität lässt sich jedoch entnehmen, dass 91 gesunde erwachsene Männer im Mittel 13.8 Punkte (SD 5.7) im Untertest 7 erzielten.

Die Retest-Reliabilität des Untertests „mentale Rotation“ kann mit .61 als zufriedenstellend betrachtet werden. Bezüglich der Validität erfolgte ein Vergleich mit dem Intelligenz Struktur Test (IST) von Amthauer (1955) als Außenkriterium. Die Untertests 7 – 10 korrelierten .75 mit dem Gesamtwert des IST.

II.2.2.2.4 Controlled Oral Word Association (COWA)

Über den Controlled Oral Word Association (COWA; Benton & Hamsher, 1989) – auch FAS genannt – wird die Wortflüssigkeit erhoben. Der Proband sollte innerhalb einer Minute so viele Wörter wie möglich produzieren, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen. Dabei waren Eigennamen, wie beispielsweise die von Personen oder Städten, ausgeschlossen. Wiederholungen desselben Wortstamms waren ebenfalls nicht gestattet. Es wurden nacheinander die Buchstaben F, A und S vorgegeben und der Untersuchsleiter protokollierte die genannten Wörter. Jedes richtige Wort erhielt einen Punkt und die Scores der drei Buchstaben wurden zu einem Gesamtwert aufaddiert.

In einer Studie von Yeudall et al. (1986) lag der Gesamtwert bei 225 gesunden Frauen und Männern im Alter von 15 – 40 Jahren im Mittel bei 45 Punkten (SD 5.8).

Die Retest-Reliabilität belief sich bei gesunden Erwachsenen nach wiederholter Messung innerhalb von drei bis sechs Wochen auf .88. Bezüglich der faktoriellen Validität schien der Test vorwiegend auf einem Faktor „verbales Wissen“ zu laden.

II.2.2.2.5 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B; Lehrl, 1976) misst das allgemeine Intelligenzniveau und ist dabei weitgehend unabhängig von psychischen Störungen. Mit dem Ergebnis lassen sich Aussagen über das prämorbid Intelligenzniveau treffen. Der Test besteht aus zwei DIN-A-4-Seiten mit insgesamt 37 Zeilen. In jeder Zeile befindet sich ein bekanntes Wort unter vier ähnlichen, aber sinnlosen Wörtern (z.B. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna). Die Wortzeilen steigen in ihrer Schwierigkeit an. Der Proband sollte jeweils das richtige Wort herausfinden und durchstreichen. Dafür hatte er beliebig

viel Zeit. Für jede richtige Zeile wurde ein Punkt vergeben; die Gesamtpunktzahl konnte somit 0 – 37 betragen.

Im Manual sind die Normen einer repräsentativen Zufallsstichprobe von 1952 Erwachsenen der BRD im Alter von 20 – 64 Jahren angegeben, die als Prozentrang, Intelligenzquotient oder Standardwert abgelesen werden können. Weiterhin findet sich dort auch eine Unterteilung der Intelligenzstufen (Tabelle 23).

Tabelle 23: Intelligenzstufen des MWT-B

Gesamtpunktzahl	Intelligenzstufe	Intelligenzquotient
0 – 5	sehr niedrige Intelligenz	≤ 72
6 – 20	niedrige Intelligenz	73 – 90
21 – 30	durchschnittliche Intelligenz	91 – 109
31 – 33	hohe Intelligenz	110 – 127
34 – 37	sehr hohe Intelligenz	≥ 128

Legende: MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (Lehrl, 1976)

Der Autor berichtet von einer guten Reliabilität und Validität des MWT-B, ohne jedoch genauere Angaben hierzu zu machen.

II.2.2.2.6 Computerisierter Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstest (CGT-M)

Mit Hilfe zweier Subtests des Computerisierten Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstests (CGT-M; Satzger & Engel, 1996) wurden die visuelle Aufmerksamkeit und das visuelle Gedächtnis erfasst.

II.2.2.2.6.1 Visuelle Aufmerksamkeit (Parallelförm I)

Der Test besteht aus insgesamt 72 Items. Pro Item werden gleichzeitig ein Zielbild in der linken Bildschirmhälfte und vier Auswahlbilder in der rechten Bildschirmhälfte dargeboten. Sie sind von 1 bis 4 durchnummeriert. Eines der Auswahlbilder entspricht der linken Vorlage, die anderen drei unterscheiden sich in Farbe, Größe oder Inhalt. Der Proband soll über die Tastatur die Zahl des entsprechenden Bildes eingeben. Bei richtigem Tastendruck verschwindet das Item sofort; bei fehlerhaftem Tastendruck kann sich der Proband bis zu viermal verbessern. Die maximale Darbietungsdauer pro Item beträgt 30 Sekunden. Es werden automatisch sowohl die sofort richtig beantworteten Items als auch die Fehler und die Reaktionszeiten protokolliert.

II.2.2.2.6.2 Visuelles Gedächtnis (Parallelförm I)

Dieser Test besteht aus insgesamt 36 Items. Pro Item wird zunächst ein Zielbild für 4 Sekunden in der linken Bildschirmhälfte gezeigt. Danach wird der Bildschirm für 15 Sekunden schwarz und in dieser Zeit werden hohe (700 Hz) und tiefe (300 Hz) Töne zur Ablenkung dargeboten. Anschließend erscheinen in der rechten Bildschirmhälfte vier Auswahlbilder. Der weitere Ablauf und die Auswertung entsprechen dem Visuellen Aufmerksamkeitsstest (s.o.).

Während der Durchführung werden für jeden der beiden Tests automatisch zwei Ergebnisdateien angelegt. Eine enthält das Protokoll der Reaktionen auf jedes einzelne Item. Die zweite enthält die Mittelwerte der sofort richtig beantworteten Items, der Fehler, der fehlenden Reaktionen und der Reaktionszeit. Des Weiteren wird in dieser Datei ein Standardwert für die sofort richtig beantworteten Items und ein Standardwert für die Reaktionszeit angegeben.

Diese Standardwerte werden anhand der Daten einer Normstichprobe aus 102 gesunden Probanden im Alter von 18 – 85 Jahren (Mittelwert: 49 Jahre) berechnet. Die Stichprobe ist in sechs Altersklassen unterteilt.

Anhand dieser Normstichprobe wurde auch die Retest-Reliabilität für die Reaktionszeiten überprüft: sie lag bei .85 für die visuelle Aufmerksamkeit und bei .79 für das visuelle Gedächtnis. Bezüglich der Validität weisen beide Tests für die Reaktionszeiten mittlere Korrelationen mit Tests zu komplexen und schnellen visumotorischen Entscheidungen auf (z.B. Trail Making Test A und B).

II.2.2.3 Erhebung der Bildgebungs-Daten

Nachfolgend sind die Änderungen gegenüber der Pilotstudie im Ablauf der MR-Untersuchung aufgeführt. Dieser Untersuchungsteil dauerte etwa 30 Minuten.

II.2.2.3.1 Stimulusmaterial

Aufgrund von Vortests an Patienten mit Schizophrenie wurden die Wortlisten von 22 auf 19 Wörter pro Liste gekürzt, da die Patienten erwartungsgemäß weniger Wörter reproduzierten als die Kontrollprobanden aus der Pilotstudie. Für stabile Ergebnisse in einem event-related-Design ist es jedoch notwendig, dass etwa ein Drittel der Scans einer Bedingung zugeordnet werden können. Mit der Kürzung der Wortlisten sollte sichergestellt werden, dass die Patienten im Mittel mindestens ein Drittel und die Kontrollpro-

banden höchstens zwei Drittel der zu lernenden Wörter wiedergeben können. Die Darbietungszeit jedes Stimulus wurde von 2.4 auf 2.7 Sekunden erhöht.

II.2.2.3.2 Aufgabe

Vor dem Betreten des Scanners wurde mit jedem Teilnehmer ein Übungsdurchgang durchgeführt, um die Probanden mit dem Ablauf vertraut zu machen und eventuell vorhandene Fragen klären zu können. Hierzu wurde eine Wortliste aus zehn Wörtern dargeboten, welche nicht in den späteren Listen verwendet wurden. Die Teilnehmer sollten diese Wörter lernen und anschließend wiedergeben. Bezüglich der Lernstrategie wurden keine Vorgaben gemacht.

Neben der sofortigen Abfrage der zu lernenden Wörter und der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten erfolgte zusätzlich eine verzögerte Abfrage nach 24 Stunden. Damit bietet sich die Möglichkeit, neben der encodierungsbezogenen Aktivierung für die sofortige Abfrage auch eine Aussage über das relevante Aktivierungsmuster für langzeitliches Behalten zu treffen.

II.2.2.3.3 Ablauf der Datenerhebung

Innerhalb der fMRT bestand jeder der neun Runs nach Kürzung der Wortlisten aus 43 Stimuli bzw. Volumen inklusive des Countdowns und der Danksagung. Alle 2.7 Sekunden wurde ein komplettes Volumen aufgezeichnet und jedes Volumen bestand aus 30 horizontalen Schichten. Die Repititionszeit (TR) verlängerte sich dementsprechend von 2.4 auf 2.7 s. Insgesamt wurde ein sagittaler Hirnausschnitt von 13.2 cm abgebildet. Die Bildgröße (field of view: FOV) wurde auf 23 cm heraufgesetzt. Damit resultierte eine Voxelgröße von 3.6 x 3.6 x 4.0 mm. Durch Erhöhung der Anzahl der Schichten und Heraufsetzung des FOV konnte gewährleistet werden, dass bei jedem Probanden das komplette Cerebrum und Cerebellum aufgezeichnet wurden.

II.2.2.4 Datenauswertung

Zur Auswertung der neuropsychologischen sowie der Verhaltens- und Bildgebungs-Daten wurde jeweils die neueste Software eingesetzt. Die Auswertung der neuropsychologischen und Verhaltensdaten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5 (SPSS Incorporated, Chicago, USA) und zur Auswertung der Bildgebungs-Daten wurde das Statistical Parametric Mapping SPM2 verwendet (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

II.2.2.4.1 Neuropsychologische Daten

Zur Prüfung auf Abweichung der neuropsychologischen Daten von der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test und zur Prüfung auf Abweichung von der Varianzhomogenität wurde der Levene-Test herangezogen.

Für die Bestimmung der mittleren Testwerte aus der neuropsychologischen Diagnostik wurden jeweils für die Patienten- und die Kontrollgruppe arithmetische Mittel berechnet.

Zur Prüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der Leistung in den neuropsychologischen Tests wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit der Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor und den Testwerten als abhängige Variablen berechnet. Die Anpassung des Konfidenzintervalls erfolgte über eine Bonferroni-Korrektur. Zusätzlich wurden Gruppenunterschiede in den einzelnen Tests mit Hilfe nachfolgender T-Tests für unabhängige Stichproben analysiert.

Zur Erstellung eines neuropsychologischen Testprofils bezüglich selektiver kognitiver Defizite wurden analog des Vorgehens von Saykin et al. (1991) die neuropsychologischen Testwerte der Patienten unter Verwendung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollgruppe z-transformiert.

Zur Berechnung der Zusammenhänge zwischen den aus der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) extrahierten Symptomdimensionen und den Ergebnissen der neuropsychologischen Testdiagnostik in der Patientengruppe wurde der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) herangezogen. Aufgrund der multiplen Vergleiche wurden ausschließlich Korrelationen mit einem Signifikanzniveau $p < .01$ als signifikant betrachtet.

II.2.2.4.2 Verhaltensdaten

Die Behaltensleistung der Wörter wurde getrennt für die sofortige Abfrage, die verzögerte Abfrage nach 30 Minuten sowie die verzögerte Abfrage nach 24 Stunden ausgewertet. Die Auswertung erfolgte sowohl für die mittlere Gesamtanzahl behaltener Wörter zu allen drei Abfragezeitpunkten als auch für die einzelnen Wortlisten.

Zur Prüfung auf Abweichung der Behaltensleistung von der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test und zur Prüfung auf Abweichung von der Varianzhomogenität wurde der Levene-Test herangezogen.

Für die Bestimmung der mittleren Anzahl behaltener Wörter bei der sofortigen und verzögerten Abfrage nach 30 Minuten bzw. 24 Stunden wurden jeweils für die Patienten- und die Kontrollgruppe arithmetische Mittel berechnet.

Zur Prüfung von Gruppenunterschieden hinsichtlich der Behaltensleistung wurden getrennt für die drei Abfragezeitpunkte eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit der Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor und der Gesamt-Behaltensleistung als abhängige Variable berechnet. Die Anpassung des Konfidenzintervalls erfolgte über eine Bonferroni-Korrektur. Zusätzlich wurden Gruppenunterschiede in der Gesamt-Behaltensleistung zu den drei Abfragezeitpunkten mit Hilfe nachfolgender T-Tests für unabhängige Stichproben analysiert.

Zur Überprüfung von Differenzen in der Behaltensleistung zwischen den einzelnen Wortlisten wurden innerhalb der Gruppen getrennt für die Abfragezeitpunkte einfaktorielle multivariate Varianzanalysen mit Messwiederholung auf dem Faktor „Wortliste“ berechnet und paarweise Vergleiche für sämtliche zu lernende Listen sowie die letzte zu lesende Liste mit unerwarteter Abfrage durchgeführt. Die Anpassung des Konfidenzintervalls erfolgte über eine Bonferroni-Korrektur.

Gruppenvergleiche hinsichtlich der sofortigen und verzögerten Abfrage nach 30 Minuten zur Bestimmung möglicher Interaktionen zwischen Gruppenzugehörigkeit, Wortlistenposition und Abfragezeitpunkt erfolgten über eine zweifaktorielle multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den Faktoren „Wortliste sofortige Abfrage“ und „Wortliste verzögerte Abfrage“. Die Gruppenzugehörigkeit diente als Zwischensubjektfaktor. Die Anpassung des Konfidenzintervalls erfolgte über eine Bonferroni-Korrektur.

Zur Berechnung der Zusammenhänge zwischen den aus der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) extrahierten Symptomdimensionen und den Ergebnissen der Behaltensleistung zu allen drei Abfragezeitpunkten in der Patientengruppe wurde der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) herangezogen. Aufgrund der multiplen Vergleiche wurden ausschließlich Korrelationen mit einem Signifikanzniveau $p < .01$ als signifikant betrachtet.

Zusammenhänge der neuropsychologischen Testwerte und der Ergebnisse der Behaltensleistung zu allen drei Abfragezeitpunkten wurden getrennt für die Patienten- und die Kontrollgruppe über die Berechnung des Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) überprüft. Aufgrund der multiplen Vergleiche wurden ausschließlich Korrelationen mit einem Signifikanzniveau $p < .01$ als signifikant betrachtet.

II.2.2.4.3 Vorverarbeitung der Bilddaten

Nach Ausschluss des Countdowns und der Danksagung resultierten noch 38 Volumen pro Wortliste. Es haben sich verschiedene Änderungen in der Vorverarbeitung unter SPM2 gegenüber SPM99 ergeben.

Das slice timing entsprach weitgehend dem Vorgehen unter SPM99. Die Parameter hierzu finden sich in Anhang B.

Für die Bewegungskorrektur wurde die Option „Realign & Unwarp“ gewählt. Diese bietet zusätzlich die Möglichkeit der „Entzerrung“ (Unwarp), da ein Objekt in einem Magnetfeld Inhomogenität des Feldes bewirkt und dadurch verzerrt erscheint. Bei Bewegung ändern sich diese Verzerrungen – ähnlich den Bewegungen vor einem Zerrspiegel. Werden jetzt von diesen unterschiedlichen Positionen Aufnahmen gemacht, so reicht die Neuorientierung der Bilder auf das erste Volumen alleine nicht aus. Aus diesem Grund wurde zusätzlich die residuale bewegungskorrelierte Varianz modelliert. Die Parameter des Realignment und Unwarping finden sich in Anhang B.

Die Normalisierung und das Smoothing wurden analog dem Vorgehen unter SPM99 durchgeführt. Die Parameter hierzu finden sich in Anhang B.

II.2.2.4.4 Modellbildung

Die SPM-Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte nur für die sofortige Abfrage, da sowohl bei der 30-Minuten- als auch bei der 24-Stunden-Abfrage seitens der Patienten zu wenig Wörter wiedergegeben wurden, um stabile Ergebnisse zu erhalten. Es wurde jeweils innerhalb der Kontroll- und der Patientengruppe die Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens, d.h. des Lernens später behaltener gegenüber vergessenen Wörtern (behalten > vergessen) und während des erfolglosen Encodierens (Lernintention), d.h. vergessene gegenüber gelesenen Wörtern (vergessen > Baseline) bestimmt. Weiterhin wurden die Gruppen direkt bezüglich des erfolgreichen Encodierens (Kontrollprobanden > Patienten: behalten; Patienten > Kontrollprobanden: behalten) und des erfolglosen Encodierens (Kontrollprobanden > Patienten: vergessen; Patienten > Kontrollprobanden: vergessen) verglichen. Die Vergleiche innerhalb der Gruppen erfolgten über T-Tests für eine Stichprobe (one sample t-tests), für die Vergleiche zwischen den Gruppen wurden zunächst einfaktorielle univariate Varianzanalysen (one way ANOVA) mit nachfolgenden F-Kontrasten berechnet. Diese sind ungerichtet, d.h. sie zeigen die Aktivierung innerhalb einer Gruppe, welche im Vergleich zu der anderen Gruppe zusätzlich oder weniger aufgetreten ist. Durch nachfolgende gerichtete T-Kontraste sowie T-Tests für unabhängige Stichproben (two sample t-tests) wurde spezifiziert, welche Aktivierungsmuster einer Mehr- und welche einer Minderperfusion entsprachen. Weiterhin erfolgten Korrelationen der neuropsychologischen Testergebnisse und der Behaltensleistung mit den Daten aus der funktionellen Bildgebung.

Insgesamt wurden folglich 14 verschiedene Analysen durchgeführt (Tabelle 24).

Tabelle 24: Übersicht über die durchgeführten Analysen

	erfolgreiches Encodieren	erfolgloses Encodieren
Kontrollpersonen	1. one-sample t-test (behalten > vergessen)	5. one-sample t-test (vergessen > Baseline)
Patienten	2. one-sample t-test (behalten > vergessen)	6. one-sample t-test (vergessen > Baseline)
Kontrollpersonen > Patienten	3. two-sample t-test (behalten)	7. two-sample t-test (vergessen)
Patienten > Kontrollpersonen	4. two-sample t-test (behalten)	8. two-sample t-test (vergessen)
Mentale Rotation (LPS)	9. simple regression Kontrollpersonen (behalten > vergessen) 10. simple regression Patienten (behalten > vergessen)	
Wortflüssigkeit (FAS)	11. simple regression Kontrollpersonen (behalten > vergessen) 12. simple regression Patienten (behalten > vergessen)	
Behaltensleistung	13. simple regression Kontrollpersonen (behalten > vergessen) 14. simple regression Patienten (behalten > vergessen)	

II.2.2.4.5 Statistische Analyse der Bilddaten

Auch in der statistischen Analyse der Bilddaten haben sich unter SPM2 Neuerungen gegenüber SPM99 ergeben. Es wird weiterhin das Allgemeine lineare Modell verwendet, wobei sich die Art der Parameterschätzung unterscheidet. SPM99 verwendete Kleinste-Quadrate-Schätzer, welche unter der Voraussetzung gleichverteilter und unabhängiger Fehler (Sphärität) den Maximum-Likelihood-Schätzern entsprechen. SPM2 verwendet nun begrenzte Maximum-Likelihood-Schätzer (restricted maximum likelihood: ReML), um Abweichungen von der Voraussetzung der Sphärität zuzulassen. Die Schätzer der Nicht-Sphärität werden dann genutzt, um Maximum-Likelihood-Schätzer auf Basis gewichteter kleinster Quadrate zu bilden. Dieses Vorgehen erhöht den Geltungsbereich der Daten und ermöglicht effizientere und präzisere Parameterschätzungen (Quelle: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm2.html>).

Wie bereits unter SPM99 wird für jedes Voxel eine t-Statistik erstellt. Ebenso wie bei der Pilotstudie werden im Rahmen dieses explorativen Designs auch nicht-korrigierte Ergeb-

nisse berichtet, die bei einer Signifikanzkorrektur entfallen wären, aber auf wichtige Aktivierungen hinweisen können. Als Signifikanzniveau der Aktivierungsstärke wurde ein Wert von $p < .001$ (unkorrigiert) zugrunde gelegt, wobei Cluster von mindestens 10 zusammenhängenden Voxeln als signifikant aktiviert betrachtet wurden.

Für alle Auswertungsstrategien wurde jeweils eine random-effects Analyse berechnet, welche Rückschlüsse auf die Population, aus der die Stichprobe stammt, erlaubt (s. „1.2.3.6 Statistische Analyse der Bilddaten“). Die Parameter der Modellbildung für die Einzelprobanden- und Gruppenanalysen befinden sich in Anhang B.

II.3 Ergebnisse

Nach Beschreibung der klinischen Variablen (Symptomausprägung und medikamentöse Nebenwirkungen in der Patientengruppe) werden im folgenden zunächst die Ergebnisse der neuropsychologischen Datenerhebung sowie die Verhaltensdaten, d.h. die Behaltensleistung der Probanden, dargestellt. Im Anschluss daran erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der funktionellen Bildgebung.

II.3.1 Klinische Variablen

Die aktuelle Symptomatik der Patienten wurde mittels der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Fiszbein & Opler, 1987), der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall & Gorham, 1962), der Clinical Global Impression (CGI; Guy, 1976a) und der Global Assessment of Functioning Scale (GAF-S) aus dem Diagnostischen und Statistischen Manual IV (DSM-IV; Saß et al., 1998) erfasst. Diese Skalen sind unter „II.2.2.1.3 Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS)“ und „II.2.2.1.4 Allgemeine Krankheitseinschätzung“ detailliert beschrieben. Die klinischen Variablen zur Symptomausprägung (Skalen der PANSS, BPRS, CCI und GAF-S) waren normalverteilt (s. Anhang D), der Kolmogoroff-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung wurde nicht signifikant. Die Skalenwerte der Patienten befinden sich zur Übersicht in Tabelle 25. Auf der Positivskala der PANSS hatten die Patienten einen Mittelwert von 12.6 Punkten (SD 5.1) mit einer Spannweite von 7 bis 26 Punkten. Dieser Mittelwert liegt, den dem Bewertungsleitfaden zu entnehmenden Normwerten, zwischen dem 15. und 20. Perzentil und entspricht damit einer niedrigen Symptomausprägung auf der Positivskala. Auf der Negativskala hatten die Patienten einen Mittelwert von 12.9 Punkten (SD 5.8) mit einer Spannweite von 7 bis 24 Punkten. Dieser Mittelwert liegt beim 10. Perzentil der Normdaten und entspricht damit einer niedrigen Symptomausprägung auf der Negativskala. Der Differenzwert der Positiv- minus Negativskala betrug im Mittel -0.2 Punkte (SD 7.1) mit einer Spannweite von -13 bis $+11$ Punkten; es schien demzufolge in der gesamten Patientengruppe keine Symptomdimension vorzuherrschen. Der Mittelwert der Psychopathologischen Globalskala belief sich auf 27.6 Punkte (SD 7.4) mit einer Spannweite von 16 bis 48 Punkten. Dieser Mittelwert liegt beim 15. Perzentil der Normdaten und entspricht damit einer niedrigen Symptomausprägung auf der Psychopathologischen Gobalskala. Der PANSS-Gesamtwert nach Addition der Werte aus der Positiv-, Negativ- und Globalskala betrug im Mittel 52.9 Punkte (SD 14.1) mit einer Spannweite von 34 bis 92 Punkten. Für die PANSS wurden nach einer faktorenanalytischen Lösung von Müller et al. (2004) zusätzlich die Werte auf einer Desorganisationsskala bestimmt, welche sich aus den

Items P2 (Formale Denkstörungen) und P4 (Erregung) der Positivskala sowie N5 (Er-schwertes abstraktes Denkvermögen) der Negativskala zusammensetzt. Die Patienten hatten auf dieser Desorganisationsskala einen Mittelwert von 6.1 (SD 2.0) mit einer Spannweite von 3 bis 10 Punkten. Nach Extraktion der Desorganisations-Items betrug der Mittelwert der Patienten auf der Positivskala 8.8 Punkte (SD 4.1) mit einer Spannweite von 5 bis 19 Punkten; für die Negativskala ergab sich ein Mittelwert von 10.7 Punkten (SD 4.8) mit einer Spannweite von 6 bis 20 Punkten. Hinsichtlich der BPRS hatten die Patienten einen Mittelwert von 32.6 Punkten (SD 9.7) mit einer Spannweite von 22 bis 59 Punkten. Auf der BPRS können maximal 126 Punkte erreicht werden, welche einer extrem starken Symptomausprägung entsprechen. Der Mittelwert der Patienten lag demzufolge im unteren Bereich. Der Mittelwert der aktuellen Symptomatik auf der CGI betrug 3.7 Punkte (SD 1.0) mit einer Spannweite von 2 bis 5 Punkten. Ein Punktwert von 3 auf der CGI entspricht einer „leichten Erkrankung“, ein Punktwert von 4 einer „mäßigen Erkrankung“; maximal können 7 Punkte („extrem schwere Erkrankung“) erreicht werden. Das aktuelle Funktionsniveau auf der GAF-S lag im Mittel bei 65.5 Punkten (SD 14.3) mit einer Spannweite von 38 bis 90 Punkten. Ein Punktwert von 61 – 70 entspricht „einigen leichten Symptomen oder einigen Schwierigkeiten im Zurechtkommen in mehreren Bereichen“; der Maximalscore liegt bei 100 Punkten, welche vollkommene Gesundheit reflektieren.

Tabelle 25: Symptomausprägung in der Patientengruppe (N = 18)

	Mittelwert	(SD)	Minimum	Maximum
PANSS positiv	12.61	(5.10)	7	26
PANSS negativ	12.94	(5.82)	7	24
PANSS positiv minus negativ	-.17	(7.09)	-13	11
PANSS global	27.56	(7.37)	16	48
PANSS gesamt	52.94	(14.13)	34	92
PANSS Desorganisation	6.11	(2.03)	3	10
PANSS positiv ohne Desorganisation	8.78	(4.11)	5	19
PANSS negativ ohne Desorganisation	10.67	(4.84)	6	20
BPRS	32.61	(9.71)	22	59
CGI aktuell	3.72	(.96)	2	5
GAF-S aktuell	65.50	(14.25)	38	90

(Legende: N = Anzahl; SD = Standardabweichung; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; GAF-S = Global Assessment of Functioning Scale)

Bezüglich der unter „II.2.2.1.5 Nebenwirkungsskalen“ beschriebenen Skalen für medikamentöse Nebenwirkungen hatten die Patienten einen Mittelwert von .32 (SD .28) auf der Extrapyramidalen Symptom-Skala (EPS; Chouinard et al., 1980) mit einer Spannweite von .00 bis 1.10 Punkten. Der mögliche Maximalpunktwert der EPS liegt bei 4.0 Punkten, welcher den ausgeprägtesten Schweregrad der Symptomatik anzeigt – der vorliegende Mittelwert der Patientengruppe ist als minimale Ausprägung der Extrapyramidal-symptomatik zu beurteilen. Auf der Barnes Akathisie-Skala (BAS; Barnes, 1989) hatten die Patienten einen Mittelwert von 1.1 (SD 1.6) Punkten mit einer Spannweite von 0 bis 5 Punkten. Der höchste zu erreichende Wert für die BAS liegt bei 5 Punkten, welche einer schweren Akathisie entsprechen. Hinsichtlich der Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS; Guy, 1976b) lag der Mittelwert der Patienten bei 0.9 Punkten (SD 1.6) mit einer Spannweite von 0 bis 5 Punkten. Auf dieser Skala können maximal 42 Punkte erreicht werden, welche die schwerste Form unwillentlicher Bewegungen reflektieren.

II.3.2 Neuropsychologie

Hinsichtlich der mittels des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B; Lehrl, 1976) erhobenen prämorbidem Intelligenz erzielten die Patienten einen Punktwert von 24.9 (SD = 5.2) und die Kontrollpersonen einen Wert von 26.7 (SD = 4.1); die Gruppennittelwerte unterschieden sich nicht signifikant ($T_{31} = 1.1$; $p = .29$). Gemäß der im Testmanual des MWT-B angegebenen Normwerte entsprechen diese Punktzahlen einem Intelligenzquotienten von 95 – 100 und damit einem durchschnittlichen Intelligenzniveau (s. „II.2.2.2.5 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)“).

Tabelle 26 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der Patienten- und Kontrollgruppe in folgenden neuropsychologischen Tests: Wechsler Memory Scale - Revised visuelles Kurzzeitgedächtnis (WMS-R visuell I), visuelles Langzeitgedächtnis (WMS-R visuell II), verbales Kurzzeitgedächtnis (WMS-R Text I), verbales Langzeitgedächtnis (WMS-R Text II), Trail Making Test A Aufmerksamkeit (TMT A Zeit in Sekunden), und B executive Funktionen (TMT B Zeit in Sekunden und Differenzwert aus TMT B minus A), Leistungsprüfsystem mentale Rotation (LPS mentale Rotation), FAS Wortflüssigkeit (FAS gesamt) sowie den mittleren Standardwert der richtigen Antworten des Computerisierten Aufmerksamkeitstests (CGT-M Aufmerksamkeit richtige), den mittleren Standardwert der Zeit des Computerisierten Aufmerksamkeitstests (CGT-M Aufmerksamkeit Zeit), den mittleren Standardwert der richtigen Antworten des Computerisierten Gedächtnistests (CGT-M Gedächtnis richtige) und den mittleren Standardwert der Zeit des Computerisierten Gedächtnistests (CGT-M Gedächtnis Zeit).

Tabelle 26: Neuropsychologische Testwerte der Patienten- und Kontrollgruppe

	Patienten- gruppe (N = 18) Mittelwert (SD)		Kontroll- gruppe (N = 15) Mittelwert (SD)	
WMS-R visuell I	33.56	(5.87)	37.07	(2.66)
WMS-R visuell II	30.22	(6.95)	35.27	(3.13)
WMS-R Text I	19.89	(6.50)	24.73	(7.42)
WMS-R Text II	14.94	(6.31)	20.53	(7.14)
TMT A Zeit (Sekunden)	43.39	(15.48)	27.87	(7.91)
TMT B Zeit (Sekunden)	119.06	(64.50)	57.13	(24.56)
TMT B minus A	75.67	(55.55)	29.27	(20.83)
LPS mentale Rotation	10.44	(6.00)	21.53	(6.61)
FAS gesamt	25.06	(10.68)	38.47	(9.05)
CGT-M Aufmerksamkeit (SW richtige)	96.33	(6.85)	100.53	(6.20)
CGT-M Aufmerksamkeit (SW Zeit)	87.67	(14.16)	102.80	(4.90)
CGT-M Gedächtnis (SW richtige)	90.50	(7.23)	99.80	(9.09)
CGT-M Gedächtnis (SWZeit)	90.28	(12.52)	101.20	(5.85)

(Legende: N = Anzahl; SD = Standardabweichung; WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; TMT = Trail Making Test; LPS = Leistungsprüfsystem; FAS = Wortflüssigkeit; CGT-M = Computerisierter Gedächtnistest München; SW = Standardwert)

Die Werte aller neuropsychologischen Tests waren normalverteilt; der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung war nicht signifikant (s. Anhang D). Für die Mehrzahl der Tests war die Voraussetzung der Varianzhomogenität erfüllt; der Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen ergab lediglich Abweichungen von der Varianzhomogenität für das visuelle Kurz- und Langzeitgedächtnis der Wechsler Memory Scale – Revised, den Trail Making Test und die Standardwerte der Bearbeitungszeit des Computerisierten Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests (s. Anhang D). Die genannten Abweichungen von der Varianzhomogenität sind vermutlich auf die große Streuung dieser Testwerte in der Patientengruppe zurückzuführen; die Abbildungen hierzu finden sich im Anhang D. Gemäß Bortz (1993) sind bei gleich großen Stichproben dennoch robuste Ergebnisse zu erwarten.

Die multivariate Varianzanalyse (MANOVA; Tabelle 27) mit Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor und den Testwerten als abhängige Variablen ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Gruppe“ ($F_{(12,20)} = 2.36, p = .04$). Da der Test der Zwischensubjekteffekte dem T-Test für unabhängige Stichproben entspricht, wurden in der Tabelle 27 zusätzlich die T-Werte eingefügt, um Aussagen über das Signifikanzniveau bei fehlender Varianzhomogenität treffen zu können. Der Test der Zwischensubjekteffekte ergab hoch signifikante Gruppenunterschiede für das visuelle Langzeitgedächtnis aus der WMS-R, den Trail Making Test, die mentale Rotation, die Wortflüssigkeit und den Standardwert der Bearbeitungszeit des Computerisierten Aufmerksamkeitsstests sowie die Standardwerte der richtigen Antworten und der Bearbeitungszeit des Computerisierten Gedächtnistests ($p \leq .01$). Weiterhin ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede

hinsichtlich des visuellen Kurz- sowie verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses aus der WMS-R ($p \leq .05$). Der Gruppenunterschied bezüglich des Standardwertes der richtigen Antworten aus dem Computerisierten Aufmerksamkeitstest war tendenziell signifikant ($p \leq .10$). Wie der Tabelle 26 zu entnehmen ist, waren sämtliche Gruppenunterschiede auf niedrigere Testwerte bzw. längere Bearbeitungszeiten seitens der Patienten zurückzuführen. Die Werte der Kontrollgruppe lagen jeweils im Normbereich der in den Testmanualen angegebenen Daten (s. II.2.2.2).

Tabelle 27: MANOVA: Tests der Zwischensubjekteffekte (Quelle: Gruppe)

Abhängige Variable	Quadratsumme vom Typ III	F-Werte (Signifikanz)	T-Werte (Signifikanz)
WMS-R visuell I	100.86	$F_{(1,31)} = 4.56^*$; ($p = .04$)	$T_{(24.6)} = 2.27^*$; ($p = .03$)
WMS-R visuell II	208.20	$F_{(1,31)} = 6.74^{**}$; ($p = .01$)	$T_{(24.5)} = 2.76^{**}$; ($p = .01$)
WMS-R Text I	192.02	$F_{(1,31)} = 4.00^*$; ($p = .05$)	$T_{(31)} = 2.00^*$; ($p = .05$)
WMS-R Text II	255.56	$F_{(1,31)} = 5.70^*$; ($p = .02$)	$T_{(31)} = 2.39^*$; ($p = .02$)
TMT A Zeit (Sekunden)	1971.32	$F_{(1,31)} = 12.34^{**}$; ($p = .00$)	$T_{(24.2)} = -3.71^{**}$; ($p = .00$)
TMT B Zeit (Sekunden)	31372.05	$F_{(1,31)} = 12.28^{**}$; ($p = .00$)	$T_{(22.6)} = -3.76^{**}$; ($p = .00$)
TMT B minus A	17615.13	$F_{(1,31)} = 9.33^{**}$; ($p = .00$)	$T_{(22.4)} = -3.23^{**}$; ($p = .00$)
LPS mentale Rotation	1006.06	$F_{(1,31)} = 25.48^{**}$; ($p = .00$)	$T_{(31)} = 5.05^{**}$; ($p = .00$)
FAS gesamt	1471.56	$F_{(1,31)} = 14.79^{**}$; ($p = .00$)	$T_{(31)} = 3.85^{**}$; ($p = .00$)
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert richtige)	144.33	$F_{(1,31)} = 3.35$; ($p = .08$)	$T_{(31)} = 1.83$; ($p = .08$)
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert Zeit)	1873.78	$F_{(1,31)} = 15.51^{**}$; ($p = .00$)	$T_{(21.7)} = 4.24^{**}$; ($p = .00$)
CGT-M Gedächtnis (Standardwert richtige)	707.65	$F_{(1,31)} = 10.73^{**}$; ($p = .00$)	$T_{(31)} = 3.28^{**}$; ($p = .00$)
CGT-M Gedächtnis (Standardwert Zeit)	976.05	$F_{(1,31)} = 9.63^{**}$; ($p = .00$)	$T_{(25.0)} = 3.30^{**}$; ($p = .00$)

(Legende: WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; TMT = Trail Making Test; LPS = Leistungsprüfsystem; FAS = Wortflüssigkeit; CGT-M = Computerisierter Gedächtnistest München; * = signifikanter Gruppenunterschied; ** = hoch signifikanter Gruppenunterschied)

Zur Erstellung eines neuropsychologischen Testprofils bezüglich selektiver kognitiver Defizite wurden analog des Vorgehens von Saykin et al. (1991) die neuropsychologischen Testwerte der Patienten unter Verwendung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollgruppe z-transformiert. Abbildung 29 enthält die auf diese Weise z-transformierten Testwerte der Patienten im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe, welche einem Mittelwert von $z = 0$ ($SD = 1$) entspricht. Für die Bearbeitungszeiten des Trail Making Tests (TMT) wurde jeweils das Vorzeichen umgekehrt, so dass eine längere Bearbeitungszeit seitens der Patienten in einem negativen z-Wert resultierte. Aus Abbildung 29

wird ersichtlich, dass die Leistung der Patienten im Mittel 0.71 (WMS-R Text I) bis 3.16 (CGT-M Aufmerksamkeit Zeit) z-Werte unter der der Kontrollpersonen lag. Weiterhin lässt sich der Abbildung 29 entnehmen, dass die Patienten in der sofortigen und verzögerten visuellen Wiedergabe (WMS-R visuell I und II), dem Trail Making Test (TMT) sowie den Bearbeitungszeiten des CGT-M Aufmerksamkeit und Gedächtnis eine große Streuung hinsichtlich ihrer Leistung aufwiesen. Die auf die Kontrollgruppe z-transformierten Mittelwerte und Standardabweichungen der Patienten befinden sich in tabellarischer Übersicht in Anhang D.

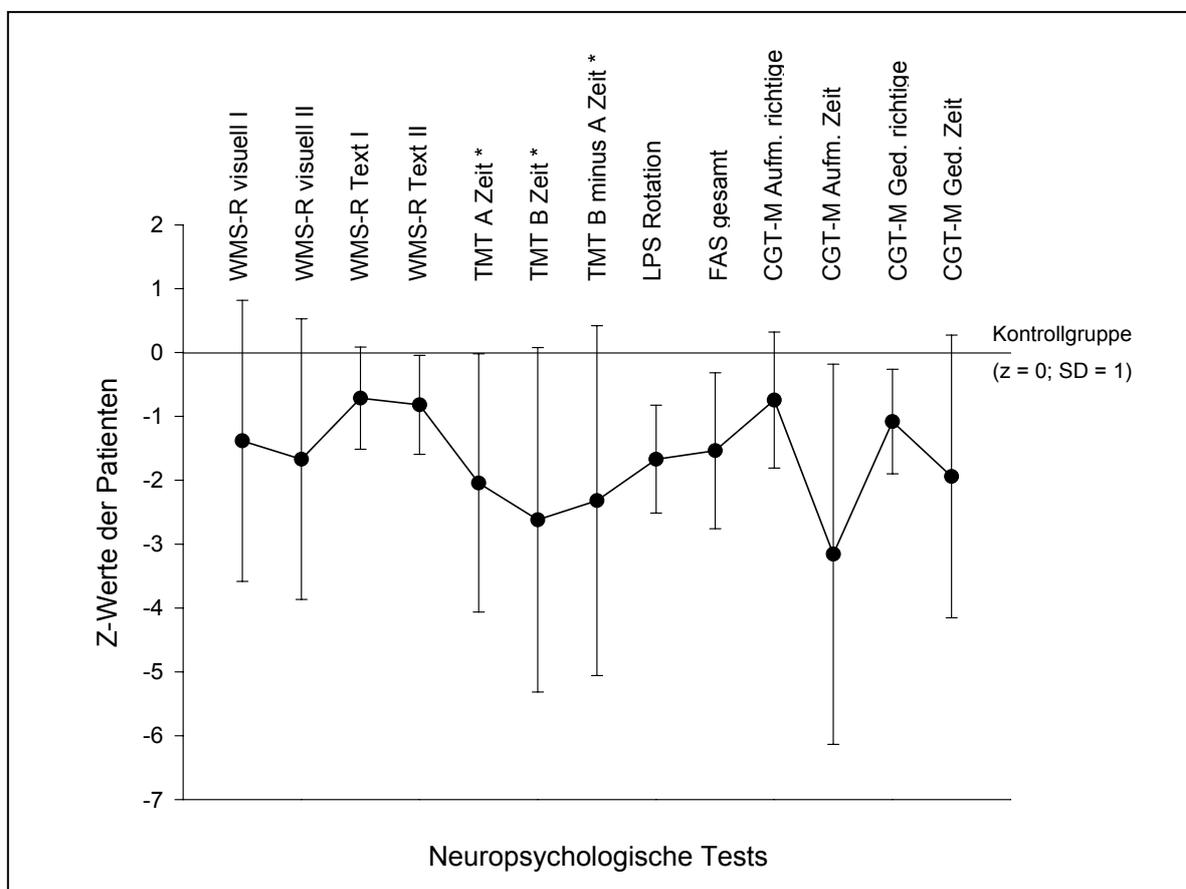


Abbildung 29: Neuropsychologisches Testprofil der Patienten

(auf Basis der Mittelwerte und Streuung der Kontrollgruppe z-transformierte Werte)

(Legende: WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; TMT = Trail Making Test; LPS = Leistungsprüfsystem; FAS = Wortflüssigkeit; CGT-M = Computerisierter Gedächtnistest München; * = Vorzeichen umgekehrt)

II.3.2.1 Korrelationen der Symptomatik mit neuropsychologischen Testwerten

Über die Berechnung des Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) wurden Zusammenhänge zwischen den aus der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) extrahierten Symptomdimensionen und den Ergebnissen der neuropsychologischen Testdiagnostik für die Patientengruppe überprüft. Aufgrund der multiplen Vergleiche werden an dieser Stelle nur hoch signifikante Korrelationen ($p < .01$) berichtet. Die gesamte Korrelationsmatrix befindet sich in Anhang D.

Für die Negativ-Skala der PANSS ergaben sich hoch signifikante positive Zusammenhänge zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test A ($r = .73$; $p = .00$), Trail Making Test B ($r = .79$; $p = .00$) sowie Trail Making Test B minus A ($r = .71$, $p = .00$). Diese sind in Abbildung 30 bis Abbildung 32 grafisch dargestellt. Die positiven Zusammenhänge der Negativ-Symptomatik zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test A und B blieben nach Extraktion der Desorganisations-Items aus der Negativ-Skala weiterhin auf hoch signifikantem Niveau bestehen ($r = .73$; $p = .00$ für Trail Making Test A bzw. $r = .68$; $p = .00$ für Trail Making Test B).

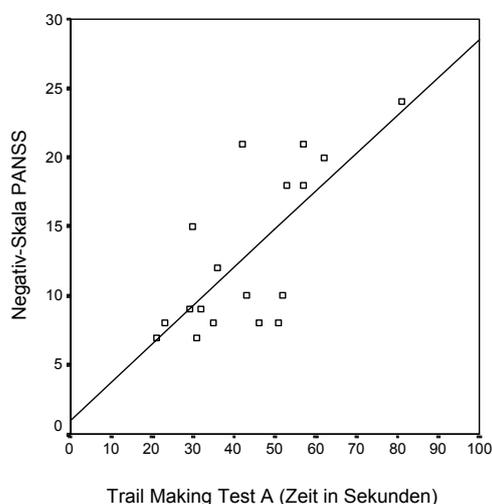


Abbildung 30: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Negativ-Symptomatik aus der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test A in der Patientengruppe ($r = .73$, $p = .00$)

Abbildung 30 verdeutlicht den hoch signifikanten positiven Zusammenhang der Negativ-Symptomatik zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test A. Die positive Korrelation blieb nach Ausschluss des Patienten mit mehr als 80 Sekunden Bearbeitungszeit auf hoch signifikantem Niveau erhalten ($r = .63$; $p = .01$).

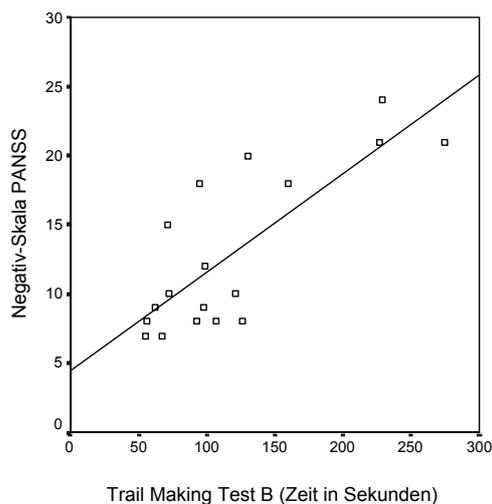


Abbildung 31: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Negativ-Symptomatik aus der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B in der Patientengruppe ($r = .79$, $p = .00$)

Abbildung 31 verdeutlicht den hoch signifikanten positiven Zusammenhang der Negativ-Symptomatik zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B. Die positive Korrelation blieb nach Ausschluss der drei Patienten mit mehr als 200 Sekunden Bearbeitungszeit auf signifikantem Niveau erhalten ($r = .53$; $p = .05$).

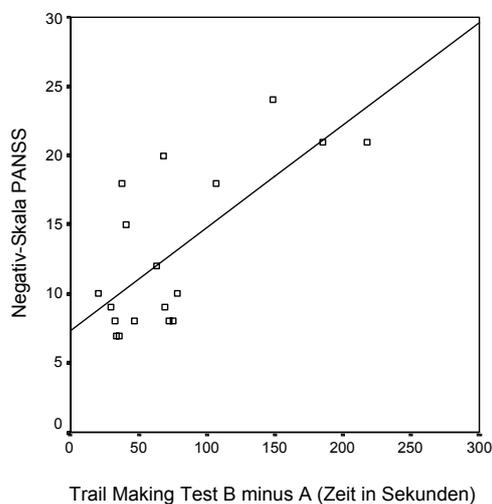


Abbildung 32: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Negativ-Symptomatik aus der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B minus A in der Patientengruppe ($r = .71$, $p = .00$)

Abbildung 32 verdeutlicht den hoch signifikanten positiven Zusammenhang der Negativ-Symptomatik zur Differenz der Bearbeitungszeit des Trail Making Test (B minus A). Diese positive Korrelation war auf drei Patienten mit jeweils mehr als 150 Sekunden Differenz in der Bearbeitungszeit zurückzuführen; sie blieb nach Ausschluss dieser drei Patienten nicht erhalten ($r = .33$; $p = .23$).

Für die Desorganisations-Skala der PANSS ergaben sich hoch signifikante negative Zusammenhänge zur sofortigen ($r = -.65$; $p = .00$) und verzögerten ($r = -.67$; $p = .00$) visuellen Reproduktion der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R visuell I und II). Weiterhin resultierten hoch signifikante positive Zusammenhänge zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test A ($r = .60$; $p = .01$) und Trail Making Test B ($r = .61$; $p = .01$). Des Weiteren ergaben sich hoch signifikante negative Zusammenhänge zu den Standardwerten der Bearbeitungszeit des Computerisierten Aufmerksamkeits- ($r = -.60$; $p = .01$) und Gedächtnistests ($r = -.63$; $p = .00$). Diese Korrelationen sind in Abbildung 33 bis Abbildung 38 grafisch dargestellt.

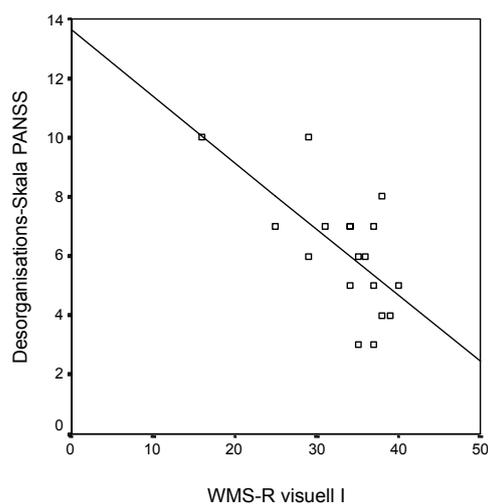


Abbildung 33: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zum visuellen Kurzzeitgedächtnis der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) in der Patientengruppe ($r = -.65$, $p = .00$)

Abbildung 33 verdeutlicht den hoch signifikanten negativen Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik zur sofortigen visuellen Wiedergabe aus der Wechsler Memory Scale - Revised. Die negative Korrelation blieb nach Ausschluss des Patienten mit weniger als 20 Punkten in der sofortigen visuellen Wiedergabe auf signifikantem Niveau erhalten ($r = -.50$; $p = .04$).

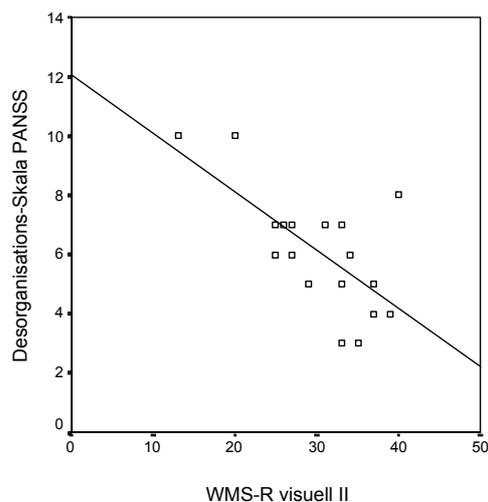


Abbildung 34: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) zum visuellen Langzeitgedächtnis der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) in der Patientengruppe ($r = -.67$, $p = .00$)

Abbildung 34 verdeutlicht den hoch signifikanten negativen Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik zur verzögerten visuellen Wiedergabe aus der Wechsler Memory Scale - Revised. Die negative Korrelation blieb nach Ausschluss des Patienten mit weniger als 20 Punkten in der verzögerten visuellen Wiedergabe auf signifikantem Niveau erhalten ($r = -.55$; $p = .02$).

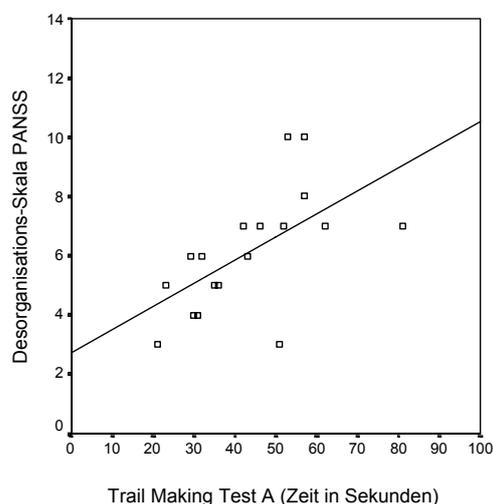


Abbildung 35: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test A in der Patientengruppe ($r = .60$, $p = .01$)

Abbildung 35 verdeutlicht den hoch signifikanten positiven Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test A. Die Punktwolke lässt erkennen, dass diese positive Korrelation nicht auf Extremwerte in der Bearbeitungszeit und/oder der Symptomausprägung der Patienten zurückzuführen ist.

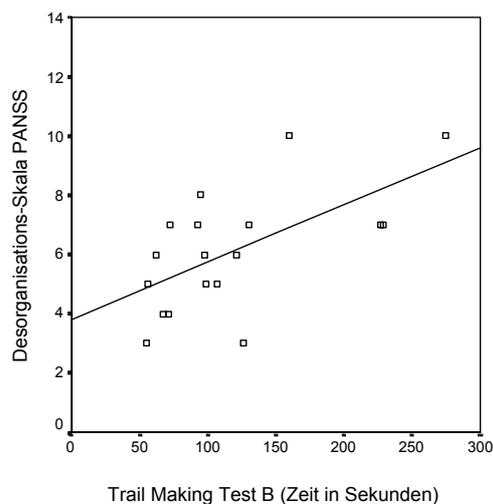


Abbildung 36: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B in der Patientengruppe ($r = .61$, $p = .01$)

Abbildung 36 verdeutlicht den hoch signifikanten positiven Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B. Die positive Korrelation blieb nach Ausschluss der drei Patienten mit mehr als 200 Sekunden Bearbeitungszeit auf signifikantem Niveau erhalten ($r = .51$; $p = .05$).

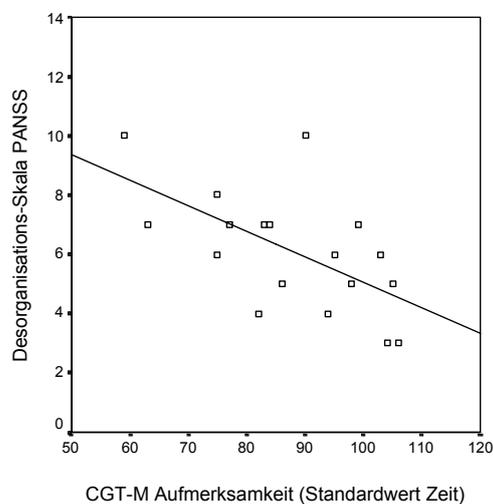


Abbildung 37: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Computerisierten Aufmerksamkeits-tests (CGT-M) in der Patientengruppe ($r = -.60$, $p = .01$)

Abbildung 37 verdeutlicht den hoch signifikanten negativen Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik zu den Standardwerten der Bearbeitungszeit des Computerisierten Aufmerksamkeits-tests. Die negative Korrelation blieb nach Ausschluss der beiden Patienten mit einem Standardwert von weniger als 70 Punkten in der Bearbeitungszeit tendenziell signifikant erhalten ($r = -.47$; $p = .07$).

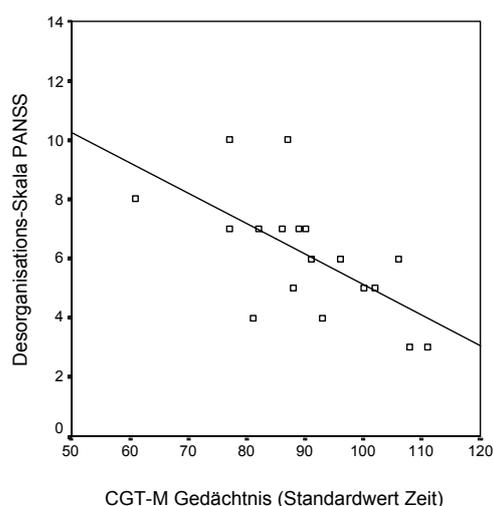


Abbildung 38: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Computerisierten Gedächtnistests (CGT-M) in der Patientengruppe ($r = -.63$, $p = .00$)

Abbildung 38 verdeutlicht den hoch signifikanten negativen Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik zu den Standardwerten der Bearbeitungszeit des Computerisierten Gedächtnistests. Die negative Korrelation blieb nach Ausschluss des Patienten mit einem Standardwert von weniger als 70 Punkten in der Bearbeitungszeit auf hoch signifikantem Niveau erhalten ($r = -.63$; $p = .01$).

II.3.3 Verhaltensdaten

Nachfolgend werden die Verhaltensdaten für die während der magnetresonanztomografischen Untersuchung zu lernenden Wortlisten dargestellt, welche die Behaltensleistung der Patienten und Kontrollprobanden bei der sofortigen Abfrage, bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten und bei der verzögerten Abfrage nach 24 Stunden umfasst. Die Gesamt-Behaltensleistung war zu allen drei Zeitpunkten normalverteilt; der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung wurde lediglich für die Patientengruppe bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten signifikant ($K-S-Z = 1.40$; $p = .04$) (s. Anhang D). Die Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten war ebenfalls zu allen drei Abfragezeitpunkten normalverteilt; der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung wurde lediglich für die Patientengruppe bei unerwarteten Abfrage nach der zweiten zu lesenden Liste in der verzögerten Abfrage nach 24 Stunden signifikant ($K-S-Z = 1.47$; $p = .03$) (s. Anhang D). Die Voraussetzung der Varianzhomogenität war für die Gesamt-Behaltensleistung zu allen drei Zeitpunkten erfüllt; der Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen ergab keine Abweichungen von der Varianz-

homogenität (s. Anhang D). Für die einzelnen Wortlisten ergab sich lediglich für die erste zu lernende Liste eine signifikante Abweichung von der Varianzhomogenität bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten ($F_{1,29} = 9.86$; $p = .00$) (s. Anhang D).

II.3.3.1 Sofortige Abfrage

Bei der sofortigen Abfrage gaben die Patienten von den insgesamt 133 zu lernenden Wörtern im Mittel 40.44 Wörter (SD 16.14) wieder. Die mittlere Behaltensleistung der Kontrollpersonen lag für die sofortige Abfrage bei 50.60 Wörtern (SD 11.32). Dieser Gruppenunterschied war signifikant ($T_{31} = 2.10$; $p = .049$). Zwei der 18 Patienten hatten aus technischen Gründen nur sechs statt sieben zu lernende Listen dargeboten bekommen. Nach Ausschluss dieser beiden Patienten von der Analyse resultierten für die Patientengruppe im Mittel 41.56 behaltene Wörter (SD 16.66) bei der sofortigen Abfrage. Diese Leistung war tendenziell signifikant niedriger als die der Kontrollpersonen ($T_{29} = 1.754$; $p = .09$). Die Reduktion des Signifikanzniveaus lässt sich weniger auf Verringerung der Mittelwertunterschiede als auf Verkleinerung der Stichprobengröße zurückführen.

Die mittlere Behaltensleistung innerhalb der einzelnen Wortlisten belief sich bei der sofortigen Abfrage für die Patientengruppe ($N = 16$) auf 5.00 bis 7.00 Wörter (Abbildung 39). Die einfaktorielle multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor „Wortliste“ ergab bei den paarweisen Vergleichen für sämtliche zu lernende Listen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der sofortigen Behaltensleistung ($.40 \leq p \leq 1.0$). Bei der für die Probanden unerwarteten Abfrage nach der zweiten zu lesenden Liste (Baseline 2) hatten die Patienten im Mittel 1.69 Wörter (SD = 1.62) wiedergegeben. Hierfür resultierten hoch signifikante Unterschiede gegenüber den Mittelwerten aller zu lernenden Wortlisten ($.00 < p < .01$) (Abb. 37).

Die mittlere Behaltensleistung innerhalb der einzelnen Wortlisten belief sich bei der sofortigen Abfrage für die Kontrollgruppe auf 6.00 bis 8.67 Wörter (Abbildung 39). Die einfaktorielle multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor „Wortliste“ ergab bei den paarweisen Vergleichen für die Listen 2 – 8 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der sofortigen Behaltensleistung ($.10 \leq p \leq 1.0$). Lediglich Liste 1 und 3 unterschieden sich hoch signifikant ($p = .00$). Bei der für die Probanden unerwarteten Abfrage nach der zweiten zu lesenden Liste (Baseline 2) hatten die Kontrollpersonen im Mittel 2.27 Wörter (SD = 1.83) wiedergegeben. Hierfür resultierten hoch signifikante Unterschiede gegenüber den Mittelwerten aller zu lernenden Wortlisten ($p = .00$) (Abbildung 39).

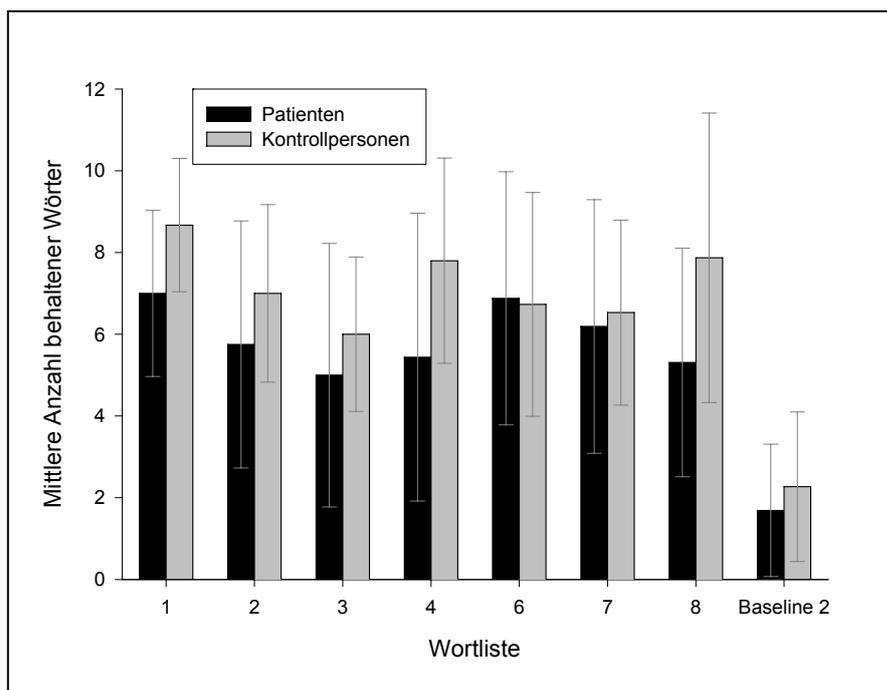


Abbildung 39: Mittlere Anzahl und Streuung (SD) der behaltene Wörter pro Liste bei sofortiger Abfrage in der Patienten- und der Kontrollgruppe (Liste 5 = Baseline 1 ohne Abfrage; Baseline 2 = mit unerwarteter Abfrage)

II.3.3.2 Verzögerte Abfrage nach 30 Minuten

Bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten gaben die Patienten von den insgesamt 133 zu lernenden Wörtern im Mittel 13.83 Wörter (SD 11.48) wieder. Die mittlere Behaltensleistung der Kontrollpersonen lag für die verzögerte Abfrage nach 30 Minuten bei 22.73 Wörtern (SD 10.58). Dieser Gruppenunterschied war signifikant ($T_{31} = 2.30$; $p = .03$). Zwei der 18 Patienten hatten aus technischen Gründen nur sechs statt sieben zu lernende Listen dargeboten bekommen. Nach Ausschluss dieser beiden Patienten von der Analyse resultierten für die Patientengruppe im Mittel 14.94 behaltene Wörter (SD 11.68) bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten. Diese Leistung war tendenziell signifikant niedriger als die der Kontrollpersonen ($T_{29} = 1.94$; $p = .06$). Die Reduktion des Signifikanzniveaus lässt sich weniger auf Verringerung der Mittelwertunterschiede als auf Verkleinerung der Stichprobengröße zurückführen.

Die mittlere Behaltensleistung innerhalb der einzelnen Wortlisten belief sich bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten für die Patientengruppe ($N = 16$) auf 1.50 bis 2.81 Wörter (Abbildung 40). Die einfaktorielle multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor „Wortliste“ ergab bei den paarweisen Vergleichen für sämtliche zu lernende Listen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der verzögerten Behaltensleistung nach 30 Minuten ($.30 \leq p \leq 1.0$). Bei der für die Probanden unerwar-

teten Abfrage nach der zweiten zu lesenden Liste (Baseline 2) hatten die Patienten im Mittel 1.06 Wörter (SD = 1.53) wiedergegeben. Hierfür resultierten keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Mittelwerten aller zu lernenden Wortlisten ($.62 < p < 1.00$) (Abbildung 40).

Die mittlere Behaltensleistung innerhalb der einzelnen Wortlisten belief sich bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten für die Kontrollgruppe auf 2.27 bis 4.67 Wörter (Abbildung 40). Die einfaktorielle multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor „Wortliste“ ergab bei den paarweisen Vergleichen für sämtliche zu lernende Listen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der verzögerten Behaltensleistung nach 30 Minuten ($.23 \leq p \leq 1.0$). Bei der für die Probanden unerwarteten Abfrage nach der zweiten zu lesenden Liste (Baseline 2) hatten die Kontrollpersonen im Mittel 1.40 Wörter (SD = 1.40) wiedergegeben. Hierfür resultierte ein signifikanter Unterschied gegenüber dem Mittelwert der vierten zu lernenden Liste ($p = .03$) sowie ein tendenziell signifikanter Unterschied gegenüber dem Mittelwert der siebten zu lernenden Liste ($p = .06$). Gegenüber den restlichen zu lernenden Listen ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Behaltensleistung ($.17 < p < 1.00$) (Abbildung 40).

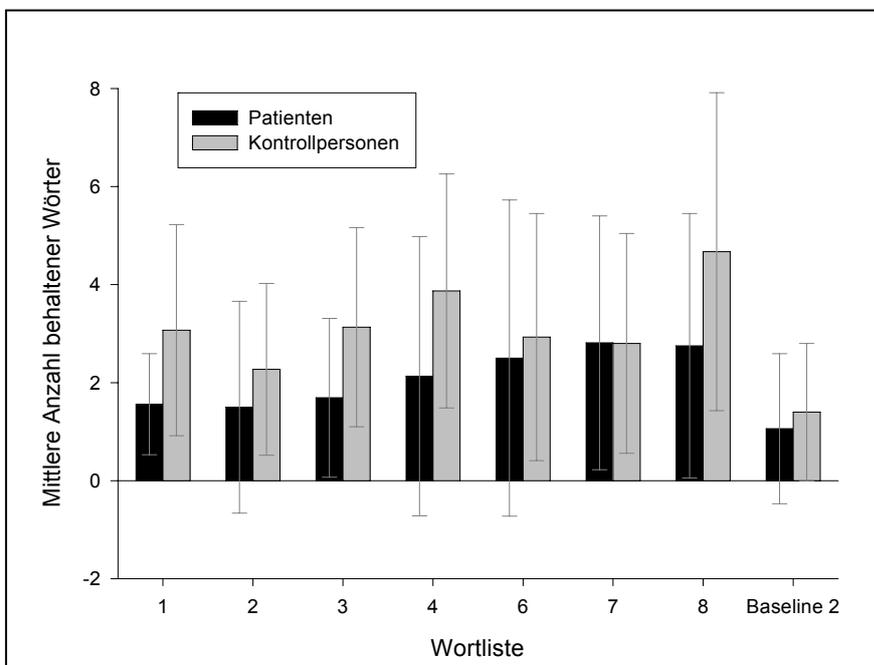


Abbildung 40: Mittlere Anzahl und Streuung (SD) der behaltene Wörter pro Liste bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten in der Patienten- und der Kontrollgruppe (Liste 5 = Baseline 1 ohne Abfrage; Baseline 2 = mit unerwarteter Abfrage)

II.3.3.3 Verzögerte Abfrage nach 24 Stunden

Aus Gründen der Erreichbarkeit konnten nach 24 Stunden nur 16 der 18 Patienten und 12 der 15 gesunden Kontrollprobanden befragt werden. Bei dieser Abfrage nach 24 Stunden gaben die 16 Patienten von den insgesamt 133 zu lernenden Wörtern im Mittel 12.00 Wörter (SD 9.99) wieder. Die mittlere Behaltensleistung der 12 Kontrollpersonen lag für die verzögerte Abfrage nach 24 Stunden bei 16.58 Wörtern (SD 10.62). Dieser Gruppenunterschied war nicht signifikant ($T_{26} = 1.17$; $p = .25$). Zwei der 16 Patienten hatten aus technischen Gründen nur sechs statt sieben zu lernende Listen dargeboten bekommen. Nach Ausschluss dieser beiden Patienten von der Analyse resultierten für die Patientengruppe im Mittel 12.50 behaltene Wörter (SD 10.63) bei der verzögerten Abfrage nach 24 Stunden. Dieser Unterschied war weiterhin nicht signifikant ($T_{24} = 0.98$; $p = .34$). Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse bedingt durch die reduzierte Stichprobengröße bei der 24-Stunden-Abfrage wurden in den nachfolgenden Analysen lediglich die sofortige und die verzögerte Abfrage nach 30 Minuten eingeschlossen.

II.3.3.4 Gruppenvergleiche der sofortigen und verzögerten Abfrage nach 30 Minuten

Die zweifaktorielle multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor „Wortliste“ und der Gruppe als Zwischensubjektfaktor ergab einen tendenziell signifikanten Haupteffekt des Faktors „Gruppe“ ($F_{1,29} = 3.56$; $p = .07$). Wie bereits unter II.3.2.1 und II.3.2.2 beschrieben, hatten die Patienten sowohl bei der sofortigen als auch bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten weniger Wörter als die Kontrollpersonen wiedergegeben. Weiterhin wurde der Messwiederholungsfaktor „Zeit“ hoch signifikant ($F_{1,29} = 519.42$; $p = .00$). Abbildung 41 ist zu entnehmen, dass in beiden Gruppen für sämtliche Wortlisten bei der 30-Minuten-Abfrage weniger Wörter wiedergegeben wurden als bei der sofortigen Abfrage. Darüber hinaus ergab sich eine hoch signifikante Interaktion „Zeit x Wortliste“ ($F_{6,24} = 7.01$; $p = .00$), welche einem linearen Trend unterlag ($F_{1,29} = 22.22$; $p = .00$). Abbildung 41 lässt erkennen, dass über die Gruppen hinweg die Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage für die letzten zu lernenden Listen niedriger als für die ersten Listen war, wohingegen bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten die Behaltensleistung für die letzten zu lernenden Listen höher als für die ersten war. Der Faktor „Wortliste“ allein wurde jedoch nicht signifikant, ebenso wie die restlichen Interaktionen.

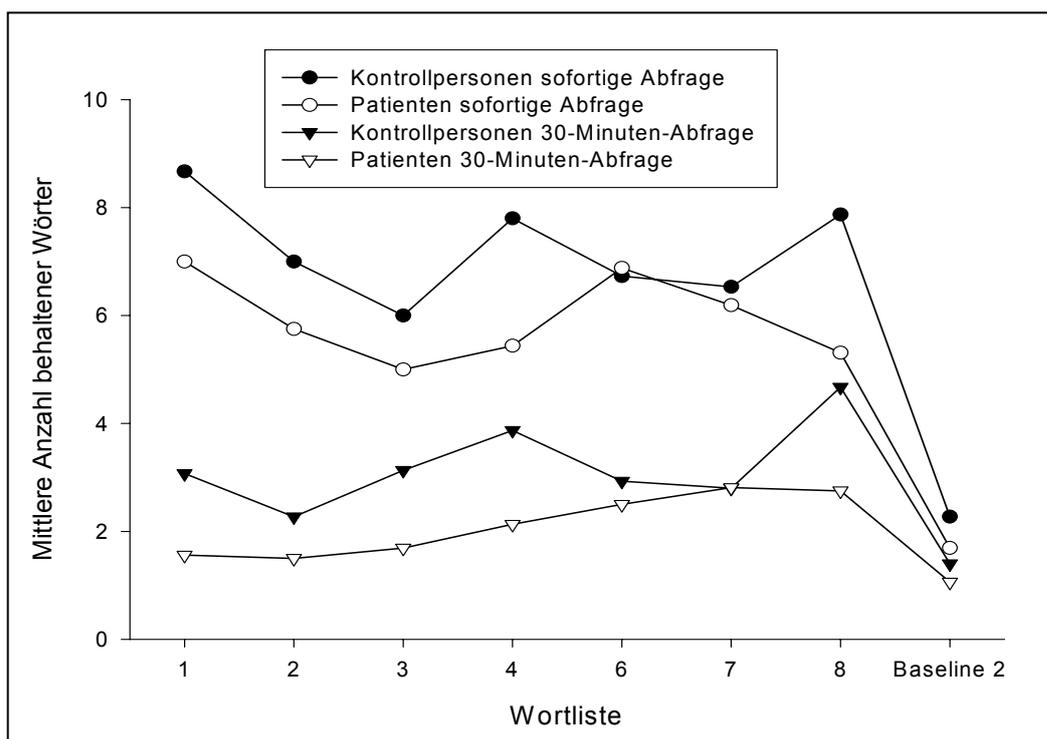


Abbildung 41: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste bei der sofortigen und verzögerten Abfrage nach 30 Minuten in der Patienten- und der Kontrollgruppe (Liste 5 = Baseline 1 ohne Abfrage; Baseline 2 = mit unerwarteter Abfrage)

II.3.3.5 Korrelationen der Symptomatik mit der Behaltensleistung

Über die Berechnung des Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) wurden Zusammenhänge zwischen den aus der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) extrahierten Symptomdimensionen und den Ergebnissen der Behaltensleistung zu allen drei Abfragezeitpunkten für die Patientengruppe überprüft. Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge der klinischen Symptomatik zur Behaltensleistung bei der sofortigen sowie verzögerten Abfrage nach 30 Minuten und 24 Stunden.

II.3.3.6 Korrelationen der neuropsychologischen Testwerte mit der Behaltensleistung

Über die Berechnung des Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) wurden Zusammenhänge zwischen den neuropsychologischen Testwerten und den Ergebnissen der Behaltensleistung zu allen drei Abfragezeitpunkten für die Patientengruppe überprüft. Es ergab sich ein signifikanter positiver Zusammenhang der verzögerten verbalen Reproduktion aus der Wechsler Memory Scale – Revised mit der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage ($r = .48$; $p = .046$). Diese Korrelation ist in

Abbildung 42 grafisch dargestellt. Für die restlichen neuropsychologischen Tests resultierte in der Patientengruppe kein signifikanter Zusammenhang mit der Behaltensleistung zu einem der drei Abfragezeitpunkte.

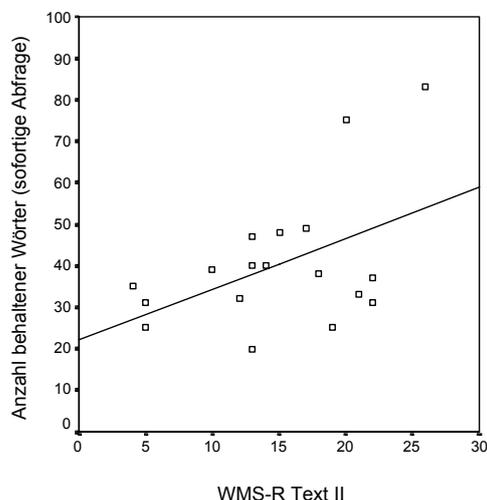


Abbildung 42: Signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur verzögerten verbalen Reproduktion aus der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R Text II) in der Patientengruppe ($r = .48$, $p = .05$)

Abbildung 42 verdeutlicht den signifikanten positiven Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur verzögerten verbalen Wiedergabe aus der Wechsler Memory Scale - Revised. Die positive Korrelation blieb nach Ausschluss des Patienten mit mehr als 25 Punkten in der verzögerten verbalen Wiedergabe nicht erhalten ($r = .28$; $p = .28$).

Es wurden weiterhin über die Berechnung des Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) Zusammenhänge zwischen den neuropsychologischen Testwerten und den Ergebnissen der Behaltensleistung zu allen drei Abfragezeitpunkten für die Kontrollgruppe überprüft. Aufgrund der multiplen Vergleiche werden an dieser Stelle nur hoch signifikante Korrelationen ($p < .01$) berichtet. Darüber hinaus werden nachfolgend ausschließlich die Zusammenhänge der neuropsychologischen Testwerte zur Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage dargestellt, da sich hieraus weitere Hypothesen für Zusammenhänge der Aktivierungsmuster während des erfolgreichen Lernens zu den Ergebnissen der Neuropsychologie ergeben können. Für die verzögerte 30-Minuten- und 24-Stunden-Abfrage ist dies nicht möglich, da aufgrund der reduzierten Behaltensleistung in beiden Gruppen keine event-related Auswertung der magnetresonanztomografischen Daten möglich ist. Die gesamte Korrelationsmatrix der Zusammenhänge neuropsychologischer Testwerte zur Behaltensleistung bei allen drei Abfragezeitpunkten befindet sich in Anhang D.

Innerhalb der Kontrollgruppe ergab sich ein hoch signifikant negativer Zusammenhang der Bearbeitungszeit des Trail Making Test B (TMT B) mit der Behaltensleistung für die Wörter bei der sofortigen Abfrage ($r = -.63$; $p = .01$). Weiterhin resultierte ein hoch signifikant positiver Zusammenhang für den Untertest „mentale Rotation“ aus dem Leistungsprüfsystem (LPS) und die Behaltensleistung der Wörter bei der sofortigen Abfrage ($r = .70$; $p = .00$). Darüber hinaus ergab sich ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang mit der Wortflüssigkeit (FAS gesamt) und der Behaltensleistung für die Wörter bei der sofortigen Abfrage ($r = .64$; $p = .01$). Diese Korrelationen sind in Abbildung 43 bis Abbildung 45 grafisch dargestellt.

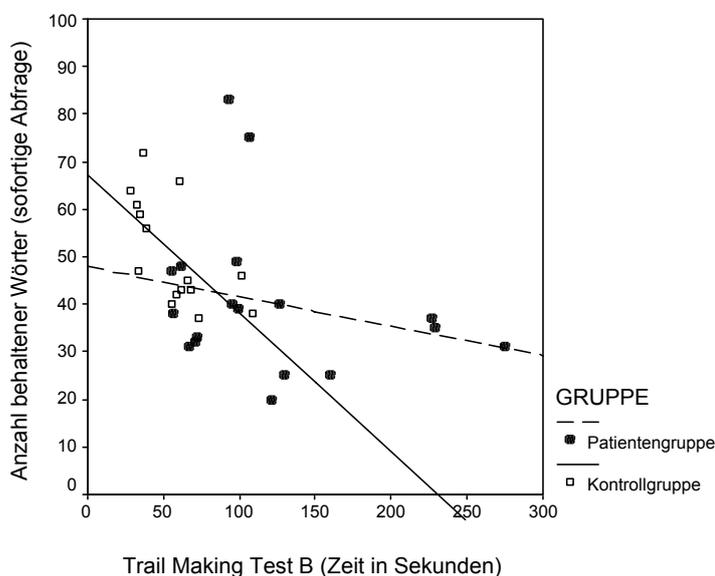


Abbildung 43: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B in der Kontrollgruppe ($r = -.63$, $p = .01$) und fehlender Zusammenhang in der Patientengruppe ($r = -.25$, $p = .32$)

Abbildung 43 verdeutlicht den hoch signifikanten negativen Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B in der Kontrollgruppe. Die Punktwolke lässt erkennen, dass diese negative Korrelation nicht auf Extremwerte in der Behaltensleistung und/oder der Bearbeitungszeit der Kontrollprobanden zurückzuführen ist. Aus der Punktwolke der Patientengruppe wird ersichtlich, dass bei ihnen kein Zusammenhang zwischen der Leistung im Trail Making Test B und der Behaltensleistung für die Wörter besteht.

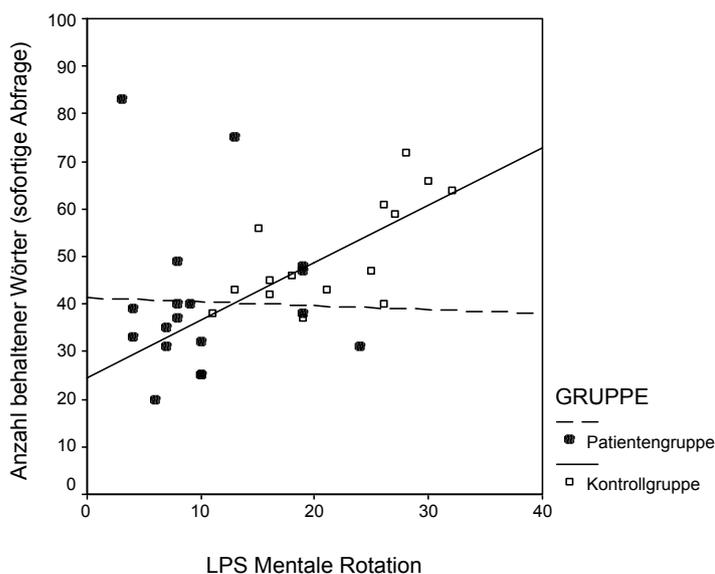


Abbildung 44: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur mentalen Rotation des Leistungsprüfsystems (LPS) in der Kontrollgruppe ($r = .70$, $p = .00$) und fehlender Zusammenhang in der Patientengruppe ($r = -.03$, $p = .90$)

Abbildung 44 verdeutlicht den hoch signifikanten positiven Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur mentalen Rotation des Leistungsprüfsystems (LPS) in der Kontrollgruppe. Die Punktwolke lässt erkennen, dass diese positive Korrelation nicht auf Extremwerte in der Behaltensleistung und/oder der Testwerte im LPS der Kontrollprobanden zurückzuführen ist. Aus der Punktwolke der Patientengruppe wird ersichtlich, dass bei ihnen kein Zusammenhang zwischen der Leistung in der Mentalen Rotation (LPS) und der Behaltensleistung für die Wörter besteht.

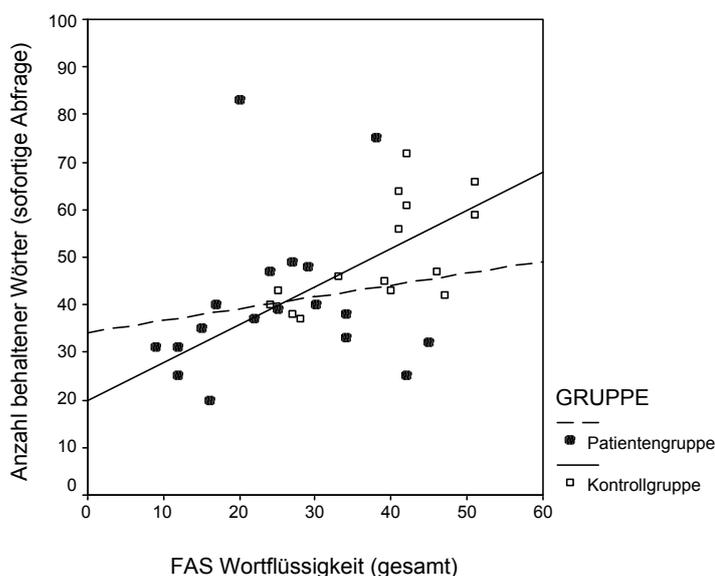


Abbildung 45: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur Wortflüssigkeit (FAS) in der Kontrollgruppe ($r = .64$, $p = .01$) und fehlender Zusammenhang in der Patientengruppe ($r = .16$, $p = .52$)

Abbildung 45 verdeutlicht den hoch signifikanten positiven Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur Wortflüssigkeit (FAS) in der Kontrollgruppe. Die Punktwolke lässt erkennen, dass diese positive Korrelation nicht auf Extremwerte in der Behaltensleistung und/oder der Testwerte im FAS der Kontrollprobanden zurückzuführen ist. Aus der Punktwolke der Patientengruppe wird ersichtlich, dass bei ihnen kein Zusammenhang zwischen der Leistung in der Wortflüssigkeit (FAS) und der Behaltensleistung für die Wörter besteht.

II.3.4 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

Die Darstellung der Ergebnisse aus der funktionellen Bildgebung gliedert sich nachfolgend in die encodierungsbezogene Aktivierung der Kontrollprobanden und Patienten während des erfolgreichen verbalen Encodierens, wobei sowohl die Aktivierungsmuster innerhalb der Gruppen (one sample t-tests) als auch Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen (two sample t-tests) dargestellt werden. Weiterhin erfolgt die Darstellung der encodierungsbezogenen Aktivierung der Kontrollprobanden und Patienten während des erfolglosen verbalen Encodierens, welche sich ebenfalls in Aktivierungsmuster innerhalb der Gruppen (one sample t-tests) als auch in Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen (two sample t-tests) unterteilt.

Darüber hinaus werden Korrelationen der Leistungen in ausgewählten neuropsychologischen Tests sowie der Behaltensleistung mit der Aktivierung während des erfolgreichen verbalen Encodierens innerhalb der Gruppen berichtet.

Sämtliche Analysen beziehen sich auf die sofortige Abfrage, da die Behaltensleistung für die verzögerte 30-Minuten- und 24-Stunden-Abfrage in beiden Gruppen zu gering war, um im Rahmen eines event-related-Design reliable Ergebnisse zu erhalten.

II.3.4.1 Erfolgreiches Encodieren

II.3.4.1.1 Kontrollgruppe

Die Berechnung der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens innerhalb der Kontrollgruppe erfolgte mittels eines t-Kontrasts für bei der sofortigen Abfrage wiedergegebenen gegenüber nicht wiedergegebenen Wörtern (behalten > vergessen). Das erfolgreiche verbale Encodieren ging innerhalb der Kontrollgruppe einher mit signifikanter Aktivierung in den nachfolgenden Regionen ($T > 3.79$; $p < .001$ unkorrigiert) (Tabelle 28, Abbildung 46). Die signifikanteste Aktivierung zeigte sich linkstemporal im Gyrus temporalis inferior/medius (BA 20). Weiterhin ergab sich signifikante Aktivierung des medialen Lobus paracentralis (BA 6) im Frontalcortex, des rechten Gyrus fusiformis (BA 37) im Temporalcortex, des rechten Lobus parietalis superior (BA 7) – welche das größte Aktivierungscluster umfasste – sowie des rechten Gyrus occipitalis medius (BA 19).

Tabelle 28: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)	T-Wert ($p < .001$, uncorr.)
<i>Frontallappen</i>				
Lobus paracentralis	Medial	BA 6	0 -30 66	3.40
<i>Temporallappen</i>				
Gyrus temporalis inferior / medius	Links	BA 20	-57 -45 -11	5.47
Gyrus fusiformis	Rechts	BA 37	46 -57 -16	4.37
<i>Parietallappen</i>				
Lobus parietalis superior	Rechts	BA 7	34 -71 48	5.33
<i>Occipitallappen</i>				
Gyrus occipitalis medius	Rechts	BA 19	48 -76 -6	4.71

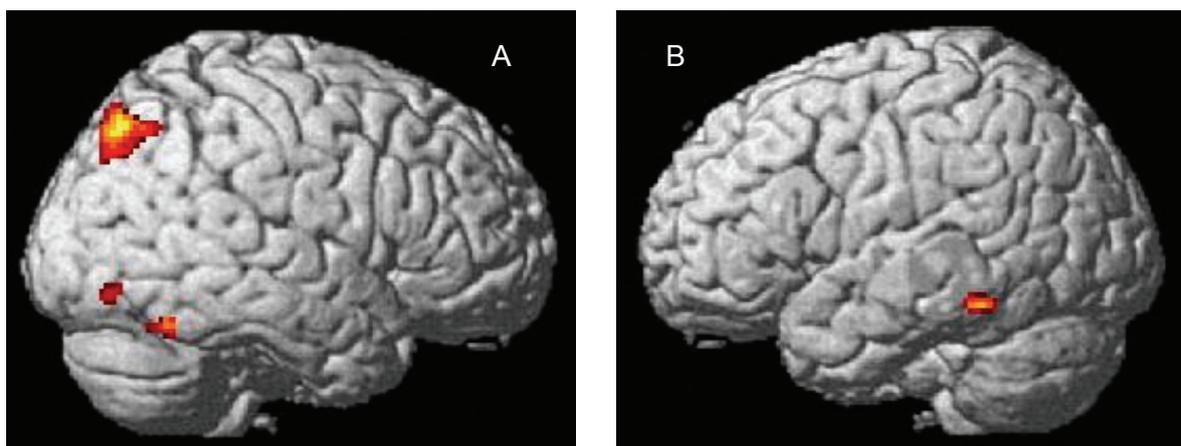


Abbildung 46: Signifikante Aktivierung des rechten Lobus parietalis superior (BA 7), Gyrus fusiformis (BA 37) und Gyrus occipitalis medius (BA 19) (A) sowie linken Gyrus temporalis inferior / medius (BA 20) (B) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Innerhalb der Kontrollgruppe resultierten keine signifikanten Korrelationen der während des erfolgreichen Encodierens aktivierten Cluster untereinander.

II.3.4.1.2 Patientengruppe

Die Berechnung der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens innerhalb der Patientengruppe erfolgte mittels eines t-Kontrasts für bei der sofortigen Abfrage wiedergegebenen gegenüber nicht wiedergegebenen Wörtern (behalten > vergessen). Das erfolgreiche verbale Encodieren ging innerhalb der Patientengruppe einher mit signifikanter Aktivierung in den nachfolgenden Regionen ($T > 3.65$; $p < .001$ unkorrigiert) (Tabelle 29, Abbildung 47). Linksfrontal zeigte sich signifikante Aktivierung des Gyrus frontalis superior (BA 10), des Gyrus frontalis inferior/medius (BA 11) sowie des anterioren Gyrus cinguli (BA 32) bis zum Gyrus frontalis medialis (BA 10). Weiterhin war frontal der rechte anteriore Gyrus cinguli (BA 32 bis BA 24) signifikant aktiviert. Linkstemporal resultierten drei signifikante Aktivierungscluster im Gyrus temporalis medius (eines in BA 37 und zwei in BA 21). Weiterhin zeigte sich linkshemisphärische signifikante Aktivierung des Lobus parietalis inferior (BA 40) und superior (BA 7).

Tabelle 29: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .001, uncorr.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis superior	Links	BA 10	-16	65	17	5.46
Gyrus frontalis inferior / medius	Links	BA 11	-34	34	-20	4.50
anteriorer Gyrus cinguli	Rechts	BA 32, 24	4	35	-5	4.67
anteriorer Gyrus cinguli / Gyrus frontalis medialis	Links	BA 32 BA 10	-14	23	-8	4.25
<i>Temporallappen</i>						
Gyrus temporalis medius	Links	BA 37	-55	-60	-2	6.20
Gyrus temporalis medius	Links	BA 21	-62	-32	-14	4.93
Gyrus temporalis medius	Links	BA 21	-55	-43	-3	4.18
<i>Parietallappen</i>						
Lobus parietalis inferior	Links	BA 40	-42	-46	54	4.35
Lobus parietalis superior	Links	BA 7	-24	-67	55	4.30

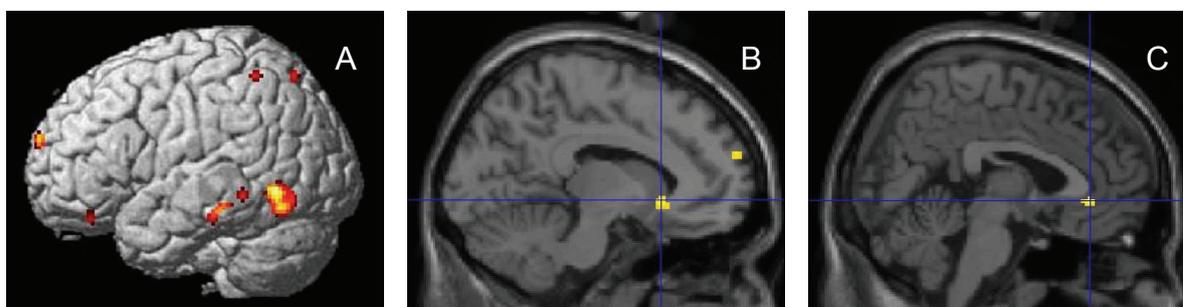


Abbildung 47: Signifikante linksfrontale, -temporale und -parietale Aktivierung (A) sowie Aktivierung des linken (B) und rechten (C) anterioren Gyrus cinguli (BA 32) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Innerhalb der Patientengruppe resultierte während des erfolgreichen Encodierens ein signifikanter positiver Zusammenhang ($r = .51$; $p = .03$) der Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis medius (BA 37) zur Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis medius (BA 21) (Abbildung 48). Sie blieb nach Ausschluss des Patienten mit einer Signalintensität der haemodynamischen Antwortfunktion von mehr als 2.0 in BA 37 nicht erhalten ($r = .29$; $p = .26$).

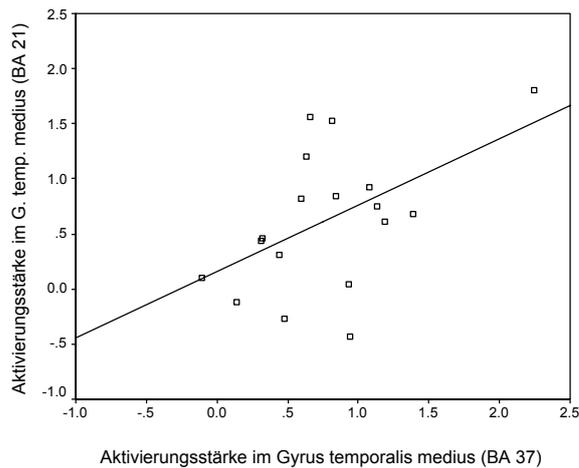


Abbildung 48: Signifikant positiver Zusammenhang der Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis medius (BA 37) zur Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis medius (BA 21) während des erfolgreichen Encodierens in der Patientengruppe ($r = .51$, $p = .03$)

Weiterhin resultierte innerhalb der Patientengruppe während des erfolgreichen Encodierens ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang ($r = .67$; $p = .00$) der Aktivierungsstärke im linken Lobus parietalis inferior (BA 40) zur Aktivierungsstärke im linken anterioren Gyrus cinguli (BA 32) (Abbildung 49). Sie blieb nach Ausschluss des Patienten mit einer Signalintensität der haemodynamischen Antwortfunktion von mehr als 2.0 in BA 32 auf hoch signifikantem Niveau erhalten ($r = .64$; $p = .01$).

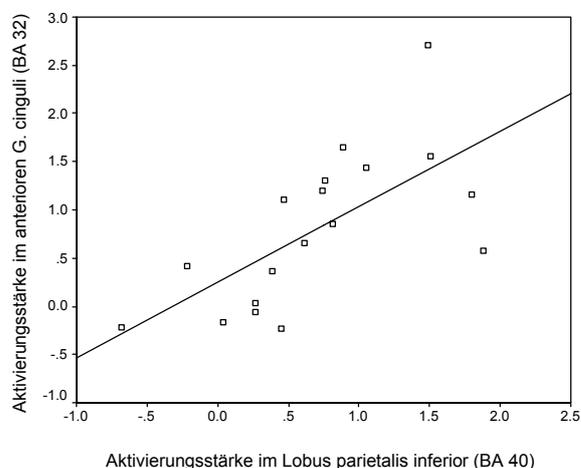


Abbildung 49: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Aktivierungsstärke im linken Lobus parietalis inferior (BA 40) zur Aktivierungsstärke im linken anterioren Gyrus cinguli (BA 32) während des erfolgreichen Encodierens in der Patientengruppe ($r = .67$, $p = .00$)

Darüber hinaus resultierte innerhalb der Patientengruppe während des erfolgreichen Encodierens ein signifikanter positiver Zusammenhang ($r = .53$; $p = .02$) der Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis medius (BA 21) zur Aktivierungsstärke im linken anterioren Gyrus cinguli (BA 32) (Abbildung 50). Sie wurde nach Ausschluss des Patienten mit einer Signalintensität der haemodynamischen Antwortfunktion in BA 32 von mehr als 2.0 hoch signifikant ($r = .61$; $p = .01$).

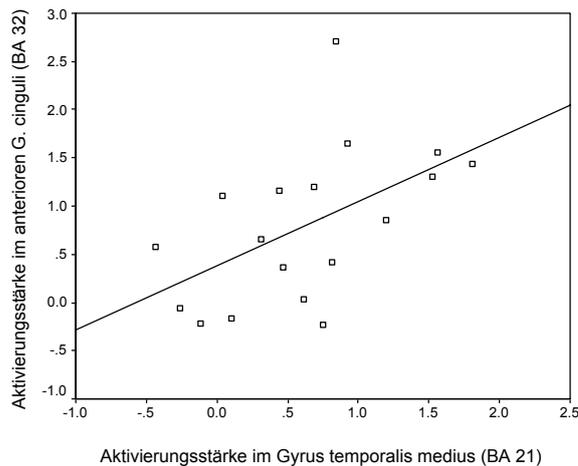


Abbildung 50: Signifikant positiver Zusammenhang der Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis medius (BA 21) zur Aktivierungsstärke im linken anterioren Gyrus cinguli (BA 32) während des erfolgreichen Encodierens in der Patientengruppe ($r = .53$, $p = .02$)

II.3.4.1.3 Kontrollpersonen versus Patienten

Im direkten Gruppenvergleich zeigten die Kontrollpersonen gegenüber den Patienten während des Encodierens später behaltener Wörter auf einem Signifikanzniveau von $T = 3.52$ ($p < .001$, unkorrigiert) zusätzliche Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 46), welche mit 2 Voxeln das Signifikanzniveau der Clustergröße von mindestens 10 Voxeln unterschritt (Abbildung 51).

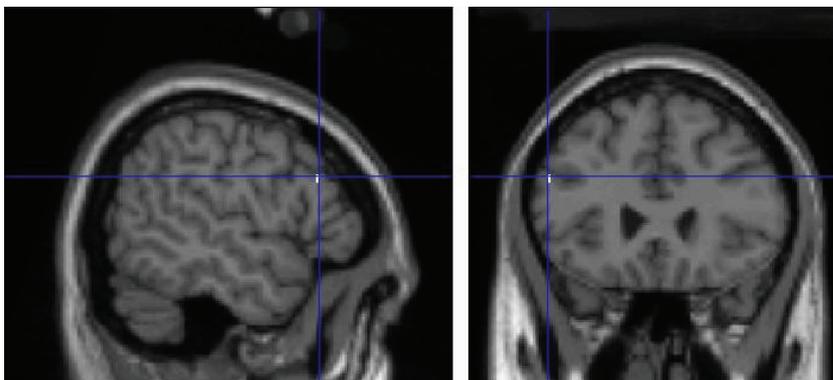


Abbildung 51: Tendenziell signifikante Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 46) während des erfolgreichen Encodierens bei Kontrollpersonen gegenüber Patienten: random-effects-Analyse (behaltene Wörter)

II.3.4.1.4 Patienten versus Kontrollpersonen

Im direkten Gruppenvergleich zeigten die Patienten gegenüber den Kontrollpersonen während des Encodierens später behaltener Wörter signifikante Aktivierung in den nachfolgenden Regionen ($T > 3.37$, $p < .001$ unkorrigiert) (Tabelle 30, Abbildung 52). Rechtshemisphärisch resultierte ein signifikantes Aktivierungscluster im posterioren Gyrus cinguli (BA 30). Weiterhin ergab sich bilaterale signifikante Aktivierung des Gyrus lingualis im Occipitalcortex (BA 18). Darüber hinaus war das linke Cerebellum (Culmen) signifikant aktiviert.

Tabelle 30: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Patienten gegenüber Kontrollpersonen: random-effects-Analyse (behaltene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)	T-Wert ($p < .001$, unkorrr.)
<i>Occipitallappen</i>				
posteriorer Gyrus cinguli	Rechts	BA 30	22 -56 8	3.91
Gyrus lingualis	Rechts	BA 18	12 -62 -2	3.82
Gyrus lingualis	Links	BA 18	-12 -70 0	3.77
<i>Cerebellum</i>				
Culmen	Links		-12 -61 -9	4.01

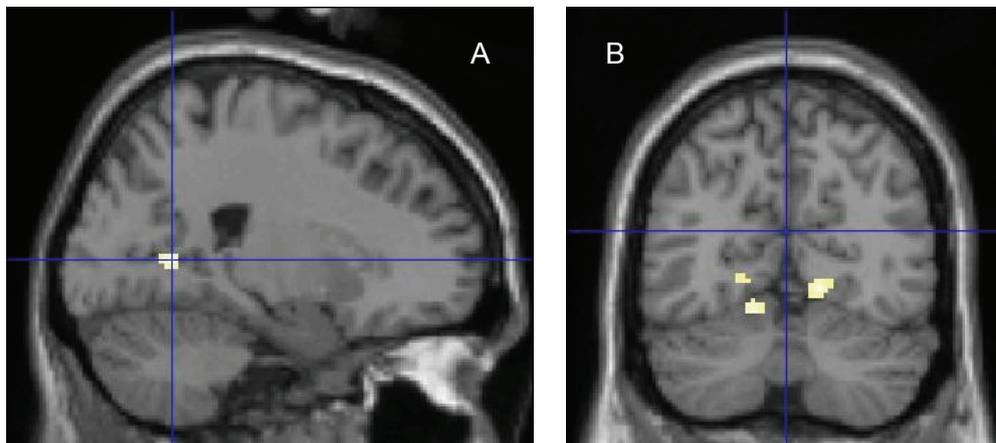


Abbildung 52: Signifikante Aktivierung des rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30) (A) sowie bilateralen Gyrus lingualis (BA 18) und linken Cerebellum (Culmen) (B) während des erfolgreichen Encodierens bei Patienten gegenüber Kontrollpersonen: random-effects-Analyse (behaltene Wörter)

II.3.4.2 Erfolgleses Encodieren

II.3.4.2.1 Kontrollgruppe

Die Berechnung der Aktivierung während des erfolglosen Encodierens (Lernintention) innerhalb der Kontrollgruppe erfolgte mittels eines t-Kontrasts für bei der sofortigen Abfrage nicht wiedergegebenen Wörtern gegenüber gelesenen Baseline-Wörtern (vergessen > lesen). Das erfolglose verbale Encodieren ging innerhalb der Kontrollgruppe einher mit signifikanter Aktivierung ($T > 3.79$; $p < .001$ unkorrigiert) im rechten Gyrus frontalis medius (BA 9) bis medialis (BA 8) sowie linken Gyrus temporalis medius (BA 20, BA 21) (Tabelle 31, Abbildung 53).

Tabelle 31: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (vergessene > gelesene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .001, unkor.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis medius / Gyrus frontalis medialis	Rechts	BA 9 BA 8	28	31	28	9.08
<i>Temporallappen</i>						
Gyrus temporalis medius	Links	BA 20, 21	-57	-36	-13	4.36

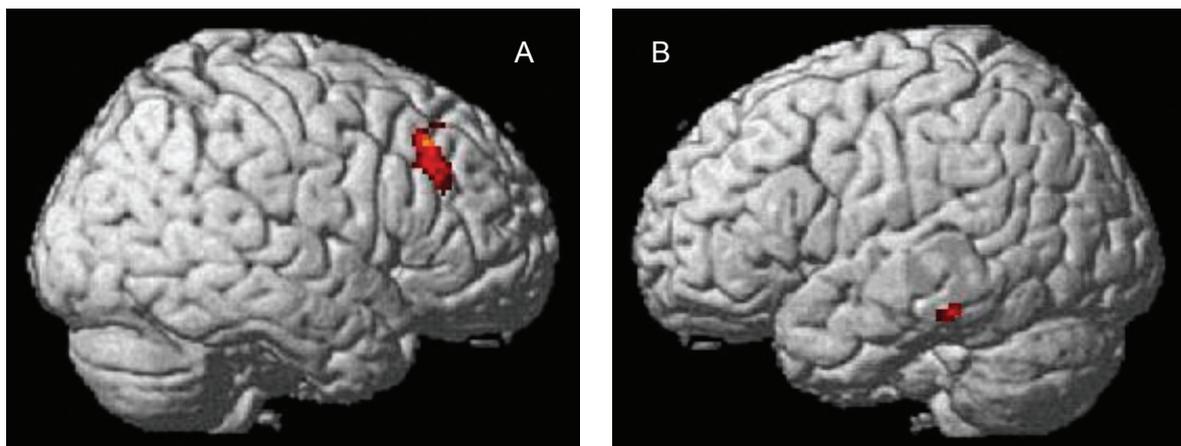


Abbildung 53: Signifikante Aktivierung des rechten Gyrus frontalis medius (BA 9) bis medialis (BA 8) (A) sowie linken Gyrus temporalis medius (BA 20 bis 21) (B) während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (vergessene > gelesene Wörter)

II.3.4.2.2 Patientengruppe

Die Berechnung der Aktivierung während des erfolglosen Encodierens (Lernintention) innerhalb der Patientengruppe erfolgte mittels eines t-Kontrasts für bei der sofortigen Abfrage nicht wiedergegebenen Wörtern gegenüber gelesenen Baseline-Wörtern (vergessen > lesen). Das erfolgreiche verbale Encodieren ging innerhalb der Patientengruppe einher mit signifikanter Aktivierung ($T > 3.65$; $p < .001$ unkorrigiert) im bilateralen anterioren Gyrus cinguli (BA 32), bilateralen Lobus parietalis superior (BA 7), rechten Lobus parietalis inferior (BA 40) sowie rechten Cuneus (BA 19) (Tabelle 32, Abbildung 54).

Tabelle 32: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (vergessene > gelesene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .001, unkorrr.)
<i>Frontallappen</i>						
anteriorer Gyrus cinguli	Rechts	BA 32	8	27	28	4.51
anteriorer Gyrus cinguli	Links	BA 32	-2	18	41	4.46
<i>Parietallappen</i>						
Lobus parietalis superior	Rechts	BA 7	34	-66	44	4.68
Lobus parietalis superior	Links	BA 7	-28	-62	44	4.01
Lobus parietalis inferior	Rechts	BA 40	40	-47	41	4.24
<i>Occipitallappen</i>						
Cuneus	Rechts	BA 19	18	-86	32	4.03

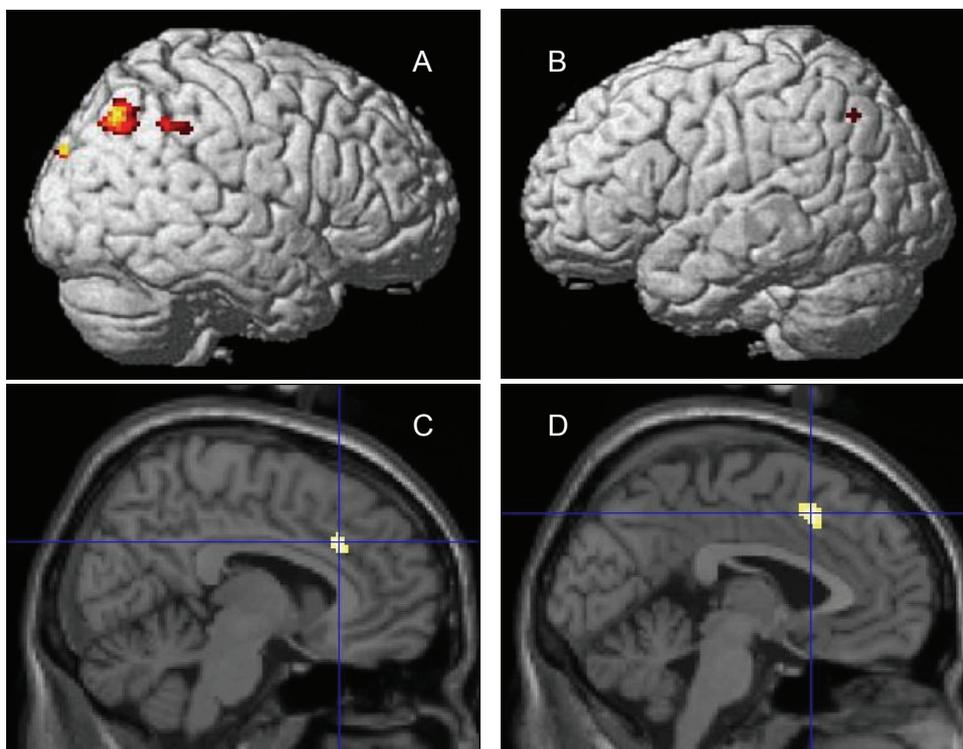


Abbildung 54: Signifikante Aktivierung des rechten Lobus parietalis superior (BA 7), inferior (BA 40) und des rechten Cuneus (BA 19) (A), des linken Lobus parietalis superior (BA 7) (B) sowie des rechten (C) und linken (D) anterioren Gyrus cinguli (BA 32) während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (vergessene > gelesene Wörter)

II.3.4.2.3 Kontrollpersonen versus Patienten

Im direkten Gruppenvergleich zeigten die Kontrollpersonen gegenüber den Patienten während des Encodierens später vergessener Wörter signifikante Aktivierung in den nachfolgenden Regionen ($T > 3.37$, $p < .001$ unkorrigiert) (Tabelle 33, Abbildung 55). Frontal resultierten zwei signifikante Aktivierungscluster im linken Gyrus frontalis superior (BA 10) und linken Gyrus frontalis medius (BA 10). Weiterhin ergab sich eine signifikante Aktivierung des linken Gyrus temporalis medius (BA 37).

Tabelle 33: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Kontrollpersonen gegenüber Patienten: random-effects-Analyse (vergessene Wörter)

Region	Latera- lisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach- Koordinaten (x, y, z)			T-Wert ($p < .001$, unkorr.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis superior	Links	BA 10	-22	56	25	3.78
Gyrus frontalis medius	Links	BA 10	-34	40	24	3.62
<i>Temporallappen</i>						
Gyrus temporalis medius	Links	BA 37	-55	-64	7	3.88

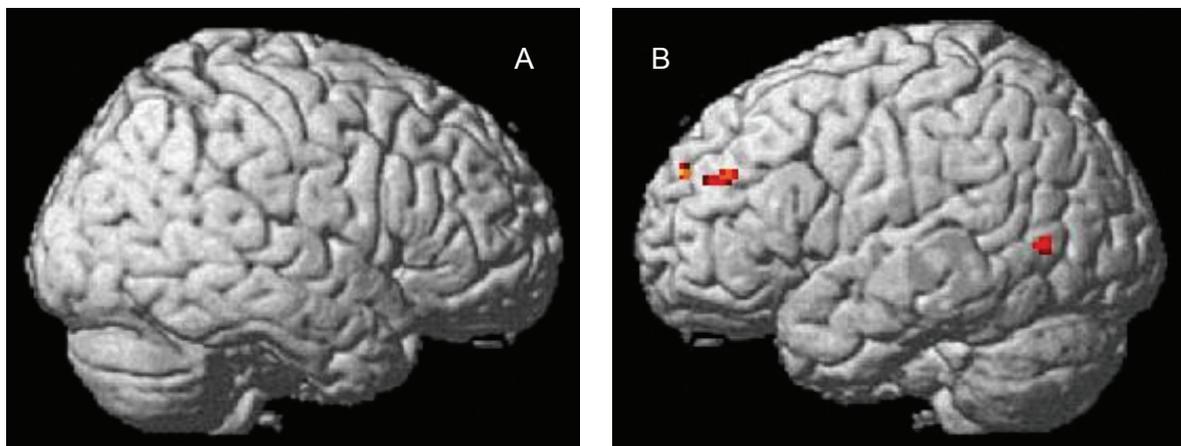


Abbildung 55: Signifikante Aktivierung des linken Gyrus frontalis superior und medius (BA 10) sowie linken Gyrus temporalis medius (BA 37) (B) während des erfolglosen Encodierens bei Kontrollpersonen gegenüber Patienten: random-effects-Analyse (vergessene Wörter)

II.3.4.2.4 Patienten versus Kontrollpersonen

Im direkten Gruppenvergleich zeigten die Patienten gegenüber den Kontrollpersonen während des Encodierens später vergessener Wörter signifikante Aktivierung in den nachfolgenden Regionen ($T > 3.37$, $p < .001$ unkorrigiert) (Tabelle 34, Abbildung 56). Parietal resultierte signifikante Aktivierung im rechten Lobus parietalis inferior (BA 40). Occipital war der linke Gyrus lingualis (BA 18, BA 19) signifikant aktiviert. Weiterhin ergab sich eine signifikante Aktivierung des rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30). Darüber hinaus zeigte sich subcortical eine signifikante bilaterale Aktivierung der Pons.

Tabelle 34: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Patienten gegenüber Kontrollpersonen: random-effects-Analyse (vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert ($p < .001$, unkorrr.)
<i>Parietallappen</i>						
Lobus parietalis inferior	Rechts	BA 40	50	-36	57	4.23
<i>Occipitallappen</i>						
Gyrus lingualis	Links	BA 18, 19	-18	-66	2	4.90
posteriorer Gyrus cinguli	Rechts	BA 30	22	-56	8	3.79
<i>subcortical</i>						
Pons	Rechts		16	-32	-24	4.50
Pons	Links		-14	-17	-19	3.76

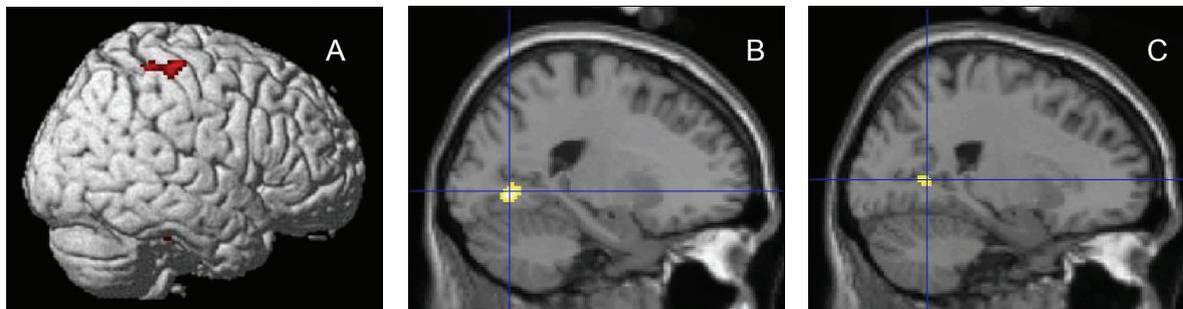


Abbildung 56: Signifikante Aktivierung des rechten Lobus parietalis inferior (BA 40) (A), linken Gyrus lingualis (BA 18 bis 19) (B) sowie rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30) (C) während des erfolglosen Encodierens bei Patienten gegenüber Kontrollpersonen: random-effects-Analyse (vergessene Wörter)

II.3.4.3 Korrelationen der neuropsychologischen Testergebnisse mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens

Im folgenden werden die Korrelationen der Ergebnisse im Untertest „Mentale Rotation“ des Leistungsprüfsystems (LPS) sowie der Wortflüssigkeit (FAS) mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens (behaltene > vergessene Wörter) innerhalb der Kontroll- und der Patientengruppe dargestellt. Diese neuropsychologischen Tests wurden ausgewählt, da sie innerhalb der Kontrollgruppe hoch signifikant positiv mit der Behaltensleistung für die Wörter bei der sofortigen Abfrage korrelierten. Da es sich bei beiden Tests nicht um Gedächtnismaße handelt, wurde aufgrund der inhaltlichen Heterogenität zur Behaltensleistung für Wörter das Signifikanzniveau aktivierter Cluster auf 30 Voxel erhöht ($p < .001$, unkorrigiert).

II.3.4.3.1 Korrelation der Ergebnisse des Untertests „Mentale Rotation“ aus dem Leistungsprüfsystem (LPS) mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens

Die Berechnung der Korrelation der Ergebnisse des Untertests „Mentale Rotation“ aus dem Leistungsprüfsystem (LPS) mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens erfolgte getrennt für die Gruppen mittels der „simple regression (correlation)“, innerhalb derer die Werte des LPS als Kovariate eingefügt wurden.

Innerhalb der Kontrollgruppe resultierte ein signifikanter positiver Zusammenhang der LPS-Werte mit Aktivierung ($T > 3.85$; $p < .001$ unkorrigiert) im rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45 und BA 47), linken Gyrus frontalis superior (BA 9, BA 10) sowie linken Gyrus angularis (BA 39) im Parietalcortex (Tabelle 35, Abbildung 57).

Tabelle 35: Signifikante Aktivierung der Areale, in denen die Leistung der „Mentalen Rotation“ (LPS) positiv mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe korrelierte: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .001, uncorr.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis inferior	Rechts	BA 45	55	22	8	5.43
Gyrus frontalis inferior	Rechts	BA 47	32	24	-18	5.40
Gyrus frontalis superior	Links	BA 9, 10	-20	57	19	5.32
<i>Parietallappen</i>						
Gyrus angularis	Links	BA 39	-40	-57	34	6.02

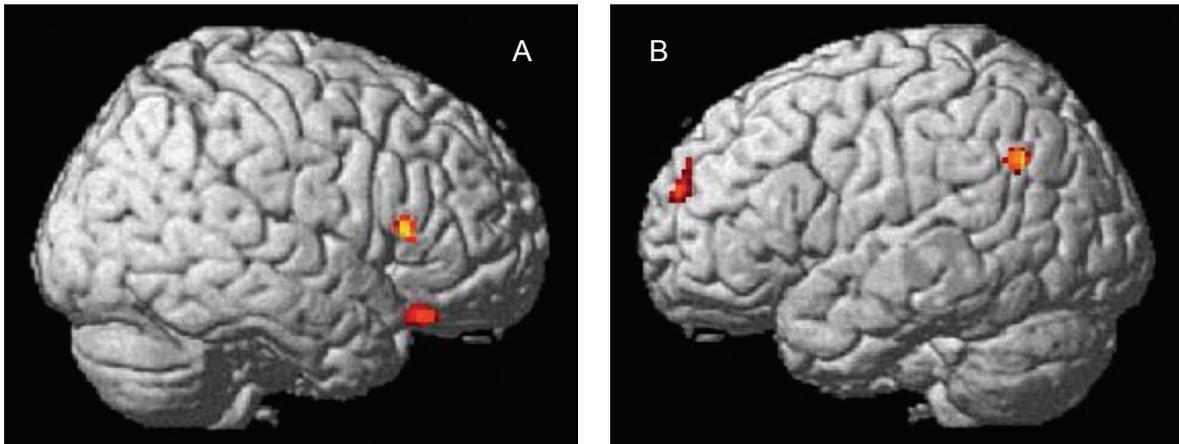


Abbildung 57: Signifikante Aktivierung der Areale, in denen die Leistung der „Mentalen Rotation“ (LPS) positiv mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe korrelierte: rechter Gyrus frontalis inferior (BA 45 und 47) (A) sowie linker Gyrus frontalis superior (BA 9 bis 10) und linker Gyrus angularis (BA 39) (B); random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Sämtliche der aktivierten Regionen wiesen einen hoch signifikant positiven Zusammenhang mit der Leistung in der „Mentalen Rotation“ (LPS) auf ($r > .83$; $p < .001$). Die Korrelation der LPS-Werte mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus angularis (BA 39) ist in Abbildung 58 grafisch dargestellt. Die Punktwolke lässt erkennen, dass diese positive Korrelation nicht auf Extremwerte in der Leistung im LPS und/oder der Signalintensität der haemodynamischen Antwortfunktion seitens der Kontrollprobanden zurückzuführen ist.

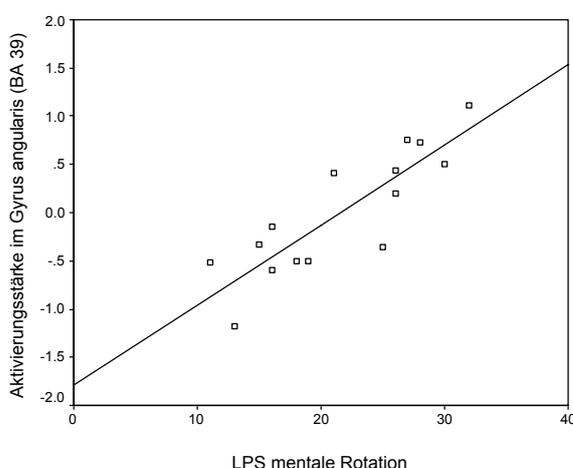


Abbildung 58: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Leistung im Untertest „Mentale Rotation“ des Leistungsprüfsystems (LPS) mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus angularis (BA 39) in der Kontrollgruppe ($r = .86$, $p = .00$)

Innerhalb der Patientengruppe resultierte ein positiver Zusammenhang der LPS-Werte mit Aktivierung ($T > 3.69$; $p < .001$ unkorrigiert) im rechten Precuneus (BA 31), welche mit 11 Voxeln das Signifikanzniveau der Clustergröße von mindestens 30 Voxeln unterschritt (Abbildung 59).

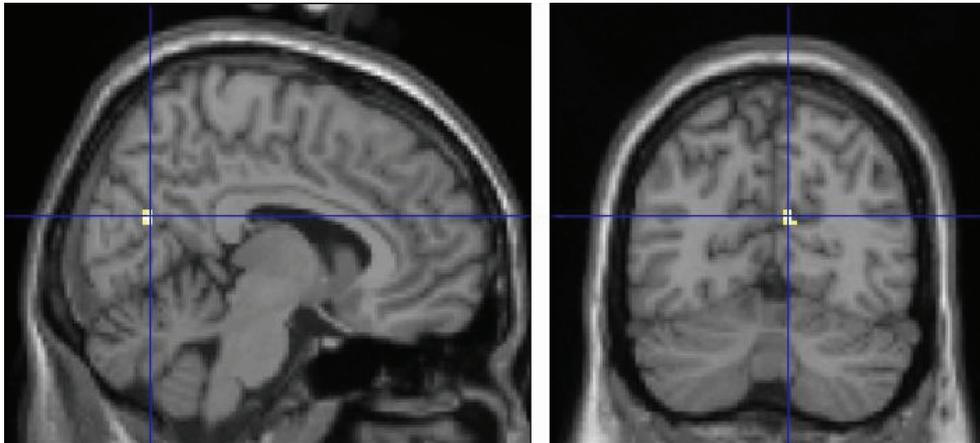


Abbildung 59: Signifikante Aktivierung des Areals, in dem die Leistung der „Mentalen Rotation“ (LPS) positiv mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe korrelierte: rechter Precuneus (BA 31); random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Die Aktivierungsstärke des rechten Precuneus (BA 31) wies einen hoch signifikant positiven Zusammenhang mit der Leistung in der „Mentalen Rotation“ (LPS) auf ($r = .76$; $p = .00$) (Abbildung 60). Die Punktwolke lässt erkennen, dass diese positive Korrelation nicht auf Extremwerte in der Leistung im LPS und/oder der Signalintensität der haemodynamischen Antwortfunktion seitens der Patienten zurückzuführen ist.

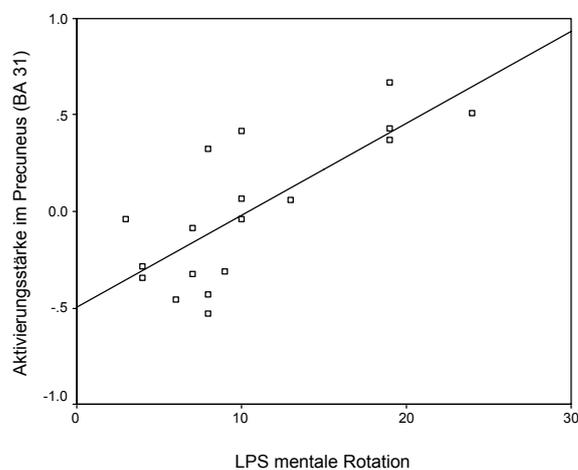


Abbildung 60: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Leistung im Untertest „Mentale Rotation“ des Leistungsprüfsystems (LPS) mit der Aktivierungsstärke im rechten Precuneus (BA 31) in der Patientengruppe ($r = .76$, $p = .00$)

II.3.4.3.2 Korrelation der Ergebnisse der Wortflüssigkeit (FAS) mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens

Die Berechnung der Korrelation der Ergebnisse der Wortflüssigkeit (FAS) mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens erfolgte getrennt für die Gruppen mittels der „simple regression (correlation)“, innerhalb derer die Werte des FAS als Kovariate eingefügt wurden.

Innerhalb der Kontrollgruppe resultierte ein signifikanter positiver Zusammenhang der FAS-Werte mit Aktivierung ($T > 3.85$; $p < .001$ unkorrigiert) im rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45), im linken Gyrus temporalis superior (BA 39), im linken Gyrus temporalis superior (BA 38), in der rechten Insula (BA 13) sowie im rechten Gyrus occipitalis medius (BA 37) (Tabelle 36, Abbildung 61).

Tabelle 36: Signifikante Aktivierung der Areale, in denen die Leistung der „Wortflüssigkeit“ (FAS) positiv mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe korrelierte: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert (p < .001, unkor.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis inferior	Rechts	BA 45	48	27	4	4.97
<i>Temporallappen</i>						
Gyrus temporalis superior	Links	BA 39	-50	-59	29	6.19
Gyrus temporalis superior	Links	BA 38	-32	11	-16	5.12
Insula	Rechts	BA 13	38	-17	12	6.44
<i>Occipitallappen</i>						
Gyrus occipitalis medius	Rechts	BA 37	38	-70	5	5.50

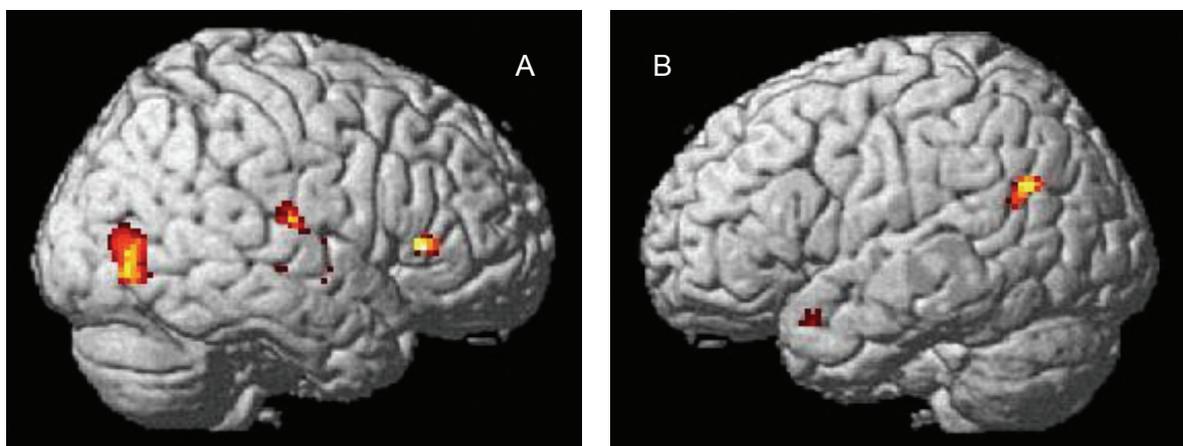


Abbildung 61: Signifikante Aktivierung der Areale, in denen die Leistung der „Wortflüssigkeit“ (FAS) positiv mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe korrelierte: rechtsfrontale, -temporale und -occipitale (A) sowie linkstemporale (B) Aktivierung; random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Sämtliche der aktivierten Regionen wiesen einen hoch signifikant positiven Zusammenhang mit der Leistung in der Wortflüssigkeit (FAS) auf ($r > .79$; $p < .001$). Die Korrelation der FAS-Werte mit der Aktivierungsstärke in der rechten Insula (BA 13) ist in Abbildung 62 grafisch dargestellt. Die Punktwolke lässt erkennen, dass diese positive Korrelation nicht auf Extremwerte in der Leistung im FAS und/oder der Signalintensität der haemodynamischen Antwortfunktion seitens der Kontrollprobanden zurückzuführen ist.

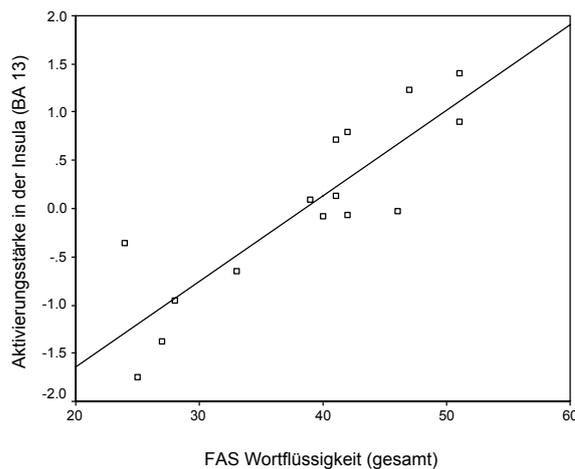


Abbildung 62: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Leistung in der Wortflüssigkeit (FAS) mit der Aktivierungsstärke in der rechten Insula (BA 13) in der Kontrollgruppe ($r = .87$, $p = .00$)

Innerhalb der Patientengruppe resultierte kein signifikanter positiver Zusammenhang der FAS-Werte mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens. Es ergab sich jedoch ein signifikanter negativer Zusammenhang der FAS-Werte mit Aktivierung ($T > 3.69$; $p < .001$ unkorrigiert) im linken Gyrus temporalis superior (BA 22 bis BA 42) (Abbildung 63).

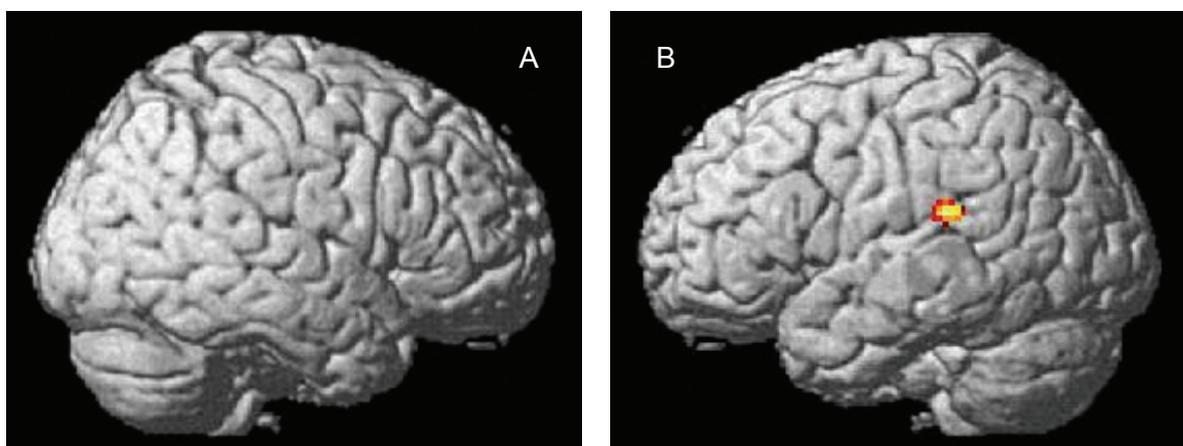


Abbildung 63: Signifikante Aktivierung des Areals, in dem die Leistung der „Wortflüssigkeit“ (FAS) negativ mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe korrelierte: linker Gyrus temporalis superior (BA 22 bis BA 42) (B); random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Die Aktivierungsstärke des linken Gyrus temporalis superior (BA 22 bis BA 42) wies einen hoch signifikant negativen Zusammenhang mit der Leistung in der Wortflüssigkeit (FAS) auf ($r = -.80$; $p = .00$) (Abbildung 64). Die Punktwolke lässt erkennen, dass diese negative Korrelation nicht auf Extremwerte in der Leistung im FAS und/oder der Signalintensität der haemodynamischen Antwortfunktion seitens der Patienten zurückzuführen ist.

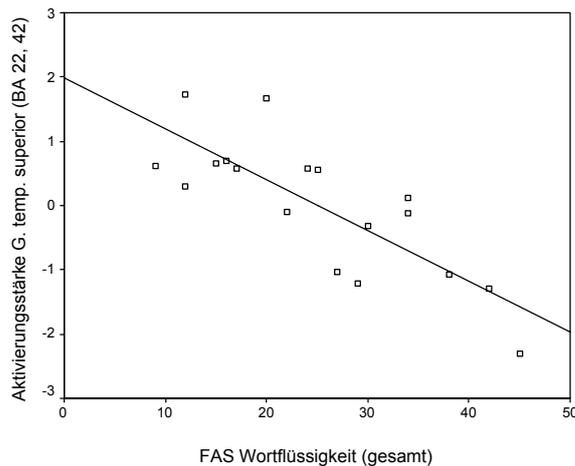


Abbildung 64: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Leistung in der Wortflüssigkeit (FAS) mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis superior (BA 22 bis BA 42) in der Patientengruppe ($r = -.80$, $p = .00$)

II.3.4.4 Korrelation der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens

Die Berechnung der Korrelation der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens erfolgte getrennt für die Gruppen mittels der „simple regression (correlation)“, innerhalb derer die Werte der Behaltensleistung als Kovariate eingefügt wurden.

Innerhalb der Kontrollgruppe resultierte ein signifikanter positiver Zusammenhang der Behaltensleistung mit Aktivierung ($T > 3.85$; $p < .001$ unkorrigiert) im linken Gyrus praecentralis (BA 6 und BA 4), rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45), bilateralen posterioren Gyrus cinguli bis Precuneus (BA 31), rechten Cuneus (BA 17, BA 18) sowie bilateralen Cerebellum (Tabelle 37, Abbildung 65).

Tabelle 37: Signifikante Aktivierung der Areale, in denen die Behaltensleistung positiv mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe korrelierte: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)	T-Wert (p < .001, unkorrt.)
<i>Frontallappen</i>				
Gyrus praecentralis	Links	BA 6	-44 -12 28	6.48
Gyrus frontalis inferior	Rechts	BA 45	50 25 4	6.02
Gyrus praecentralis	Links	BA 4	-34 -17 41	4.83
<i>Parietallappen</i>				
posteriorer Gyrus cinguli / Precuneus	Links	BA 31	-20 -47 26	5.25
posteriorer Gyrus cinguli / Precuneus	Rechts	BA 31	30 -67 18	4.89
<i>Occipitallappen</i>				
Cuneus	Rechts	BA 17, 18	18 -85 12	4.73
<i>Cerebellum</i>				
Tuber bis Pyramis	Links		-16 -85 -26	4.95
Tonsil	Rechts		18 -62 -31	4.86
Tonsil	Links		-12 -60 -29	4.71

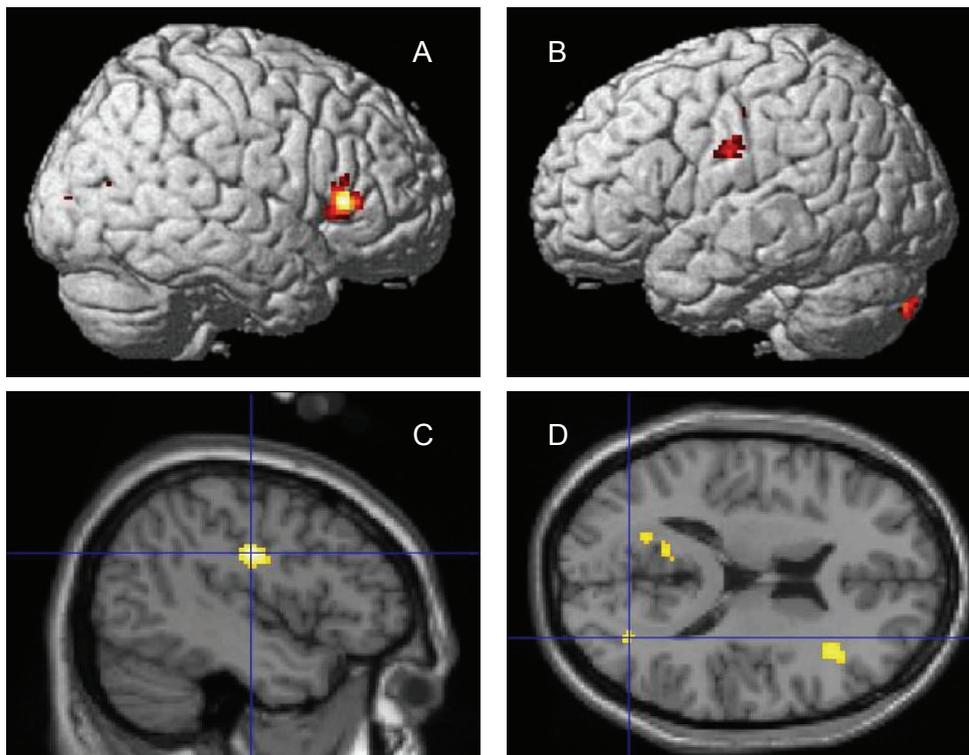


Abbildung 65: Signifikante Aktivierung der Areale, in denen die Behaltensleistung positiv mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe korrelierte: rechter Gyrus frontalis inferior (BA 45) (A), linker Gyrus praecentralis (BA 6 und BA 4) (B und C) sowie bilateraler posteriorer Gyrus cinguli bis Precuneus (BA 31) (D); random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Sämtliche der aktivierten Regionen wiesen einen hoch signifikant positiven Zusammenhang mit der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage auf ($r > .77$; $p < .001$). Die Korrelation der Behaltensleistung mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus praecentralis ist in Abbildung 66 grafisch dargestellt. Die Punktwolke lässt erkennen, dass diese positive Korrelation nicht auf Extremwerte in der Behaltensleistung und/oder der Signalintensität der haemodynamischen Antwortfunktion seitens der Kontrollprobanden zurückzuführen ist.

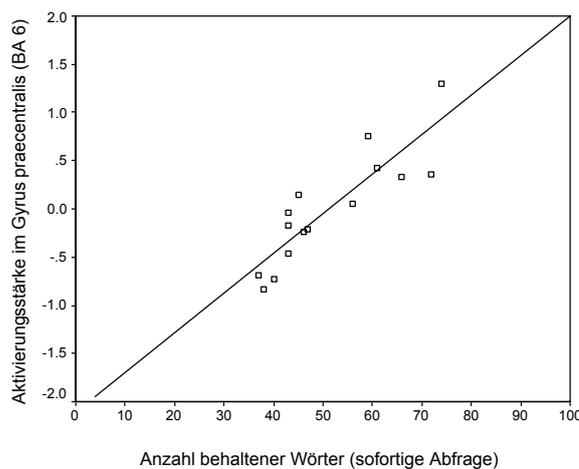


Abbildung 66: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei sofortiger Abfrage mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus praecentralis (BA 6) in der Kontrollgruppe ($r = .87$, $p = .00$)

Innerhalb der Patientengruppe resultierte ein signifikanter positiver Zusammenhang der Behaltensleistung mit Aktivierung ($T > 3.69$; $p < .001$ unkorrigiert) im rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30) bis Gyrus lingualis (BA 19), rechten Gyrus frontalis inferior (BA 9 bis BA 46) sowie linken Gyrus frontalis superior (BA 9) (Tabelle 38, Abbildung 67).

Tabelle 38: Signifikante Aktivierung der Areale, in denen die Behaltensleistung positiv mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe korrelierte: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Region	Lateralisierung	Brodman's Areal (BA)	Talairach-Koordinaten (x, y, z)			T-Wert ($p < .001$, unkor.)
<i>Frontallappen</i>						
Gyrus frontalis inferior	Rechts	BA 9, 46	57	11	23	4.84
Gyrus frontalis superior	Links	BA 9	-16	52	27	4.13
<i>Occipitallappen</i>						
posteriorer Gyrus cinguli / Gyrus lingualis	Rechts	BA 30 BA 19	20	-54	10	6.21

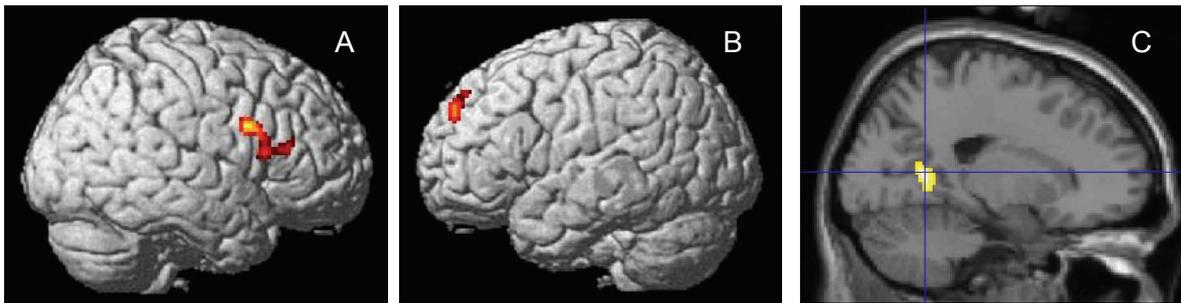


Abbildung 67: Signifikante Aktivierung der Areale, in denen die Behaltensleistung positiv mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe korrelierte: rechter Gyrus frontalis inferior (BA 9 bis 46) (A), linker Gyrus frontalis superior (BA 9) (B) sowie rechter posteriorer Gyrus cinguli (BA 30) bis Gyrus lingualis (BA 19) (C); random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)

Sämtliche der aktivierten Regionen wiesen einen hoch signifikant positiven Zusammenhang mit der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage auf ($r > .72$; $p < .001$). Die Korrelation der Behaltensleistung mit der Aktivierungsstärke im rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30) bis Gyrus lingualis (BA 19) ist in Abbildung 68 grafisch dargestellt. Die positive Korrelation blieb nach Ausschluß der beiden Patienten mit einer Behaltensleistung von mehr als 70 Wörtern tendenziell signifikant erhalten ($r = .44$; $p = .09$).

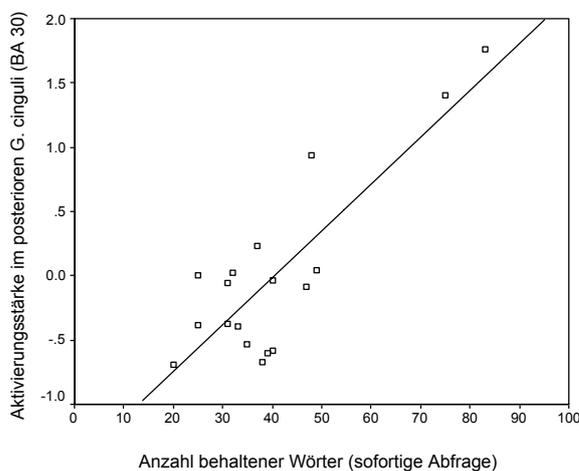


Abbildung 68: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei sofortiger Abfrage mit der Aktivierungsstärke im rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30) bis Gyrus lingualis (BA 19) in der Patientengruppe ($r = .84$, $p = .00$)

II.4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit diente der Untersuchung der encodierungsbezogenen neuronalen Aktivierung von Patienten mit Schizophrenie – welche häufig kognitive Defizite insbesondere bezüglich des verbalen Gedächtnisses aufweisen sowie sich durch Dysfunktionen des linken Frontal- und Temporalcortex auszeichnen – im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen während des Lernens von Wortlisten unter der Verwendung funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT). Nachfolgend werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Datenerhebung, der Behaltensleistung für die zu lernenden Wörter sowie der Aktivierungsmuster während des erfolgreichen und erfolglosen verbalen Encodierens diskutiert.

II.4.1 Neuropsychologie

Die im Rahmen der ersten Hypothese erwartete Leistungsbeeinträchtigung von Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen in neuropsychologischen Maßen zu Aufmerksamkeit, executiven Funktionen und Gedächtnis hat sich in der vorliegenden Untersuchung bestätigt, wobei jedoch keine selektiven Gedächtnisdefizite seitens der Patienten evident wurden.

In der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit Schizophrenie in sämtlichen neuropsychologischen Erhebungsinstrumenten zu verbalem und visuellem Kurz- und Langzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, executiven Funktionen, mentaler Rotation sowie Wortflüssigkeit schlechtere Leistungen auf als gesunde Kontrollpersonen. Hoch signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich hierbei für das visuelle Langzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit, die executiven Funktionen, die mentale Rotation und die Wortflüssigkeit, wobei in den beiden letztgenannten Bereichen die deutlichsten Gruppenunterschiede evident wurden. Hinsichtlich des visuellen Kurz- sowie verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses zeigten die Patienten signifikant geringere Leistungen als die Kontrollprobanden. Den auf Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollgruppe z-transformierten Testwerten der Patienten ließ sich entnehmen, dass die größten Mittelwertunterschiede in den Bereichen Aufmerksamkeit und executive Funktionen vorlagen, in denen die Patienten mit ihrer Leistung mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb der der Kontrollpersonen lagen. Aufgrund der großen Streuung der Patienten in diesen Maßen resultierte dennoch die deutlichste Beeinträchtigung in der Patientengruppe bezüglich der Bereiche mentale Rotation und Wortflüssigkeit, in denen die Leistung der Patienten im Mittel mehr als 1.5 Standardabweichungen unter der der Kontrollprobanden lag.

Mit den vorliegenden neuropsychologischen Ergebnissen konnten Befunde zu generellen kognitiven Defiziten von Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich Aufmerksamkeit, executiver Funktionen, verbalem und non-verbalem Kurz- und Langzeitgedächtnis, visuell-räumlicher Funktionen sowie Wortflüssigkeit repliziert werden (Sullivan et al., 1994; Mohamed et al., 1999; Bilder et al., 2000). Darüber hinaus wurden Resultate zu selektiv stärkeren Beeinträchtigungen des visuellen Gedächtnisses (Saykin et al., 1991; Censits et al., 1997; Riley et al., 2000), der Aufmerksamkeit (Saykin et al., 1994; Censits et al., 1997; Binder et al., 1998; Riley et al., 2000), der executiven Funktionen (Riley et al., 2000), der visuell-räumlichen Verarbeitung (Binder et al., 1998) und der Wortflüssigkeit (Riley et al., 2000) seitens Patienten mit Schizophrenie repliziert. Kognitive Defizite von Patienten mit Schizophrenie korrelieren häufig mit dem Schweregrad der Negativ-Symptomatik (Cuesta et al., 1996; Basso et al., 1998; Müller et al., 2004), was sich in der vorliegenden Studie für die Beeinträchtigung hinsichtlich der Aufmerksamkeit und executiver Funktionen ebenfalls bestätigt hat. Darüber hinaus wurden zum Teil Zusammenhänge der Desorganisations-Symptomatik mit kognitiven Beeinträchtigungen berichtet (Müller et al., 2004), welche in der vorliegenden Arbeit für das visuelle Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie Aufmerksamkeit und executive Funktionen ebenfalls evident wurden. Da sowohl die Ausprägung der Negativ- als auch der Desorganisations-Symptomatik über die gesamte Patientengruppe hinweg jedoch im klinisch unauffälligen Bereich lag, wäre dies eine Erklärungsmöglichkeit für die nicht vorhandene selektive Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses, welche anderen Autoren zufolge eines der spezifischen kognitiven Defizite bei Patienten mit Schizophrenie darstellt (Saykin et al., 1991, 1994; Censits et al., 1997; Binder et al., 1998). Es existieren jedoch ebenfalls Befunde, welche keine selektive Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses bei Patienten mit Schizophrenie widerspiegeln (Riley et al., 2000). Für die vorliegende Studie bleibt jedoch zu beachten, dass die Patienten dennoch signifikant geringere Leistungen des verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen aufwiesen – auch wenn das verbale Gedächtnis nicht der Bereich der stärksten kognitiven Defizite war. Die Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses seitens der Patienten hat sich in der vorliegenden Studie darüber hinaus in der Behaltensleistung für die im Rahmen der fMRT-Untersuchungen zu lernenden Wortlisten widergespiegelt (s. „II.4.2 Verhaltensdaten“).

II.4.2 Verhaltensdaten

Im Rahmen der ersten Hypothese wurde neben neuropsychologischen Defiziten zusätzlich von einer signifikant niedrigeren Behaltensleistung für die Wörter aus der fMRT-Untersuchung bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ausgegangen. Diese Hypothese hat sich für die sofortige Abfrage der Wörter und die verzögerte Abfrage nach 30 Minuten bestätigt.

Für die innerhalb der magnetresonanztomografischen Untersuchungen zu lernenden Wortlisten wiesen Patienten mit Schizophrenie sowohl während der sofortigen Abfrage als auch während der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten eine signifikant geringere Behaltensleistung auf als gesunde Kontrollpersonen. Die Patienten hatten bei der sofortigen Abfrage im Mittel insgesamt 32.9% der zu lernenden Wörter wiedergegeben; die Kontrollprobanden 38.0%. Bei der 30-Minuten-Abfrage hatten die Patienten im Mittel insgesamt 10.4% und die Kontrollpersonen 17.1% der zu lernenden Wörter wiedergegeben. Die Patienten zeichneten sich jedoch nicht durch einen signifikant stärkeren Abfall der Behaltensleistung über die Zeit als die Kontrollpersonen aus. Über beide Gruppen hinweg wurden in der 30-Minuten-Abfrage signifikant weniger Wörter wiedergegeben als bei der sofortigen Abfrage. Demzufolge konnte mit diesem Ergebnis für beide Gruppen der bereits im Rahmen der Pilotstudie diskutierte Rückgang der Behaltensleistung über die Zeit gemäß der Vergessenskurve von Ebbinghaus (1885; s. „I.4.1 Verhaltensdaten“) repliziert werden. Die dort anhand der Befunde von Wickelgren (1976) und Wixted & Ebbesen (1991) aufgestellte Hypothese, dass bei späteren Abfragen eine weniger starke Abnahme der Behaltensleistung auftreten würde, hat sich durch die Ergebnisse der 24-Stunden-Abfrage für beide Gruppen bestätigt. Hierbei gaben die Patienten im Mittel insgesamt 9.0% der Wörter und die Kontrollpersonen 12.5% der Wörter wieder.

Weder innerhalb der Patienten- noch innerhalb der Kontrollgruppe unterschied sich die Behaltensleistung zwischen den einzelnen Wortlisten bei der sofortigen bzw. der 30-Minuten-Abfrage – die einzelnen Listen schienen demnach einen vergleichbaren Schwierigkeitsgrad aufzuweisen. Im Rahmen der Pilotstudie resultierte für die erste zu lernende Liste eine signifikant höhere Behaltensleistung – dies wurde hinsichtlich einer möglicherweise höheren Speicherkapazität zu Beginn der Untersuchung und der Interferenz nachfolgender Listen mit vorangegangenen diskutiert (s. „I.4.1 Verhaltensdaten“). Die Einführung der nicht ausgewerteten Übungsliste im Rahmen der Hauptstudie könnte dazu beigetragen haben, eine höhere Behaltensleistung für die erste zu lernende Liste zu eliminieren.

Während der für die Probanden unerwarteten sofortigen Abfrage nach der letzten zu lesenden Baseline-Liste gaben sowohl die Patienten als auch die Kontrollpersonen

signifikant weniger Wörter wieder als für sämtliche zu lernende Listen. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Instruktion des Lesens in beiden Gruppen befolgt wurde. Hinsichtlich der 30-Minuten-Abfrage resultierten für die Baseline gegenüber der Mehrzahl der zu lernenden Listen in beiden Gruppen keine Unterschiede in der Behaltensleistung, was jedoch nicht darin begründet ist, dass nach der Baseline mehr Wörter behalten wurden, sondern es wurden für die zu lernenden Listen bei der verzögerten Abfrage weniger Wörter wiedergegeben und diese Behaltensleistung besaß eine große Streuung.

Innerhalb der Patientengruppe resultierten keine signifikanten Zusammenhänge der klinischen Symptomatik mit der Behaltensleistung für die Wortlisten zu einem der drei Abfragezeitpunkte. Ebenso resultierten in dieser Gruppe keine signifikanten Korrelationen der neuropsychologischen Testwerte mit der Behaltensleistung. Demgegenüber zeigten sich in der Kontrollgruppe hoch signifikante Zusammenhänge der executiven Funktionen (Bearbeitungszeit des Trail Making Test B), der räumlich-visuellen Verarbeitung (Untertest „Mentale Rotation“ aus dem Leistungsprüfsystem) sowie der Wortflüssigkeit (FAS) – welche ebenfalls als Maß für executive Funktionen interpretiert werden kann (Spree & Strauss, 1991) – zu der Behaltensleistung für Wörter bei der sofortigen Abfrage: bessere Testleistungen waren jeweils positiv mit der Anzahl behaltener Wörter korreliert. Nach Lezak (1995) umfassen executive Funktionen diejenigen Komponenten, welche die Aufrechterhaltung, Kontrolle und Modulation von Verhalten bzw. Informationen ermöglichen. Demzufolge ließe sich anhand des berichteten Zusammenhangs die bessere Behaltensleistung der Kontrollpersonen über höhere Fähigkeiten hinsichtlich der Aufrechterhaltung und Manipulation der Wörter erklären. Darüber hinaus könnte eine bessere räumlich-visuelle Vorstellungskraft der Wörter, wie sie über die Leistung im Untertest „Mentale Rotation“ des Leistungsprüfsystems (LPS) evident wurde, ebenfalls mit einer höheren Behaltensleistung in Zusammenhang stehen. Wie bereits im Rahmen der Pilotstudie diskutiert (s. „I.4.1 Verhaltensdaten“) geht die bildhafte Vorstellung verbalen Materials häufig mit einer höheren Behaltensleistung einher (Bower, 1972). So konnten McCauley et al. (1996) zeigen, dass junge Erwachsene bessere Leistungen in einem expliziten Gedächtnistest aufwiesen, wenn sie während der Vervollständigung von Wortstämmen eine bildhafte Vorstellung der Wörter anwendeten. Da sowohl die executiven Funktionen hinsichtlich der Wortflüssigkeit (FAS) als auch das räumlich-visuelle Vorstellungsvermögen (LPS) hoch signifikant positiv innerhalb der Kontrollgruppe mit der Behaltensleistung für die Wörter korrelierte, wurden die Ergebnisse aus den beiden Tests mit der Aktivierung während des erfolgreichen verbalen Encodierens innerhalb der Gruppen korreliert (s. „II.4.3.3 Korrelationen der neuropsychologischen Testergebnisse mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens“).

II.4.3 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

Bei der Auswertung der funktionellen Daten wurde lediglich die sofortige Abfrage der Wörter berücksichtigt, da die Behaltensleistung seitens der Patienten für die verzögerte Abfrage zu gering war, um im Rahmen eines event-related-Designs stabile Ergebnisse erwarten zu können. Hierfür wären mindestens ein Drittel der Scans pro Bedingung – behaltene bzw. vergessene Wörter – notwendig; diese Voraussetzung war für die verzögerte Abfrage aufgrund der geringen Behaltensleistung nicht gegeben.

Ein möglicher Kritikpunkt bezüglich fMRT-Studien an Patienten mit Schizophrenie ist deren im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Bewegungsrate während der Messung aufgrund von höherer Ängstlichkeit, medikamentöser Nebenwirkungen oder psychomotorischer Bewegungsstörungen. Dies kann zu einer Verminderung des Signal-Rauschen-Verhältnisses führen und erschwert aus diesem Grund die Entdeckung aufgabenbezogener Aktivierung. Für die vorliegende Arbeit ist jedoch zu beachten, dass die Patienten eigens hinsichtlich psychosozialer Belastbarkeit für eine halbstündige fMRT-Untersuchung rekrutiert wurden. Darüber hinaus lagen die Patienten bezüglich der Skalen zur Erfassung medikamentöser Nebenwirkungen im klinisch unauffälligen Bereich. Gleiches gilt für die Beurteilung psychomotorischer Symptomatik im Rahmen des klinischen Interviews. Dennoch wurden zur Korrektur für bewegungskorrelierte Varianz im Rahmen der Auswertung die Bewegungsparameter der Probanden als Regressoren mit modelliert, was keinerlei Änderungen in den Ergebnissen zwischen den Gruppen mit sich brachte.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt speziell an event-related-Designs ist die aufgrund der unterschiedlichen Behaltensleistung in die Gruppenanalysen eingeflossene Anzahl der Scans pro Bedingung (behalten, vergessen). Aus diesem Grund wurde innerhalb der Auswertung zusätzlich eine Kovarianzanalyse mit der Behaltensleistung als Kovariate durchgeführt. Diese Analyse erbrachte ebenfalls keinerlei Änderungen in den Ergebnissen zwischen den Gruppen mit sich.

Ein dritter grundsätzlicher Kritikpunkt betrifft die Tatsache, dass schnelle fMRT-Zeitreihen, wie sie im Rahmen funktioneller EPI-Scans erhoben werden, zeitlich miteinander korreliert sind und aus diesem Grund die Fehlerkomponenten nicht unabhängig voneinander verteilt sind – damit wäre die Voraussetzung der Sphärizität nicht gegeben. Aufgrund dessen wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, innerhalb derer die Option „correct for serial correlations (AR[1])“ gewählt wurde. Auch diese Analyse erbrachte keinerlei Änderungen in den Ergebnissen zwischen den Gruppen mit sich.

Für die berichteten Ergebnisse kann von daher geschlossen werden, dass sie nicht auf konfundierende bewegungskorrelierte Varianz seitens der Patienten, ungleiche Anzahl

der Scans für die Bedingungen „behalten“ und „vergessen“ zwischen den Gruppen oder zeitliche Korrelationen zwischen den Scans zurückzuführen sind.

II.4.3.1 Erfolgreiches Encodieren

In Abbildung 69 und Abbildung 70 sind zur Übersicht die Aktivierungen während des erfolgreichen Encodierens innerhalb der Kontroll- und der Patientengruppe sowie zwischen den Gruppen grafisch dargestellt.

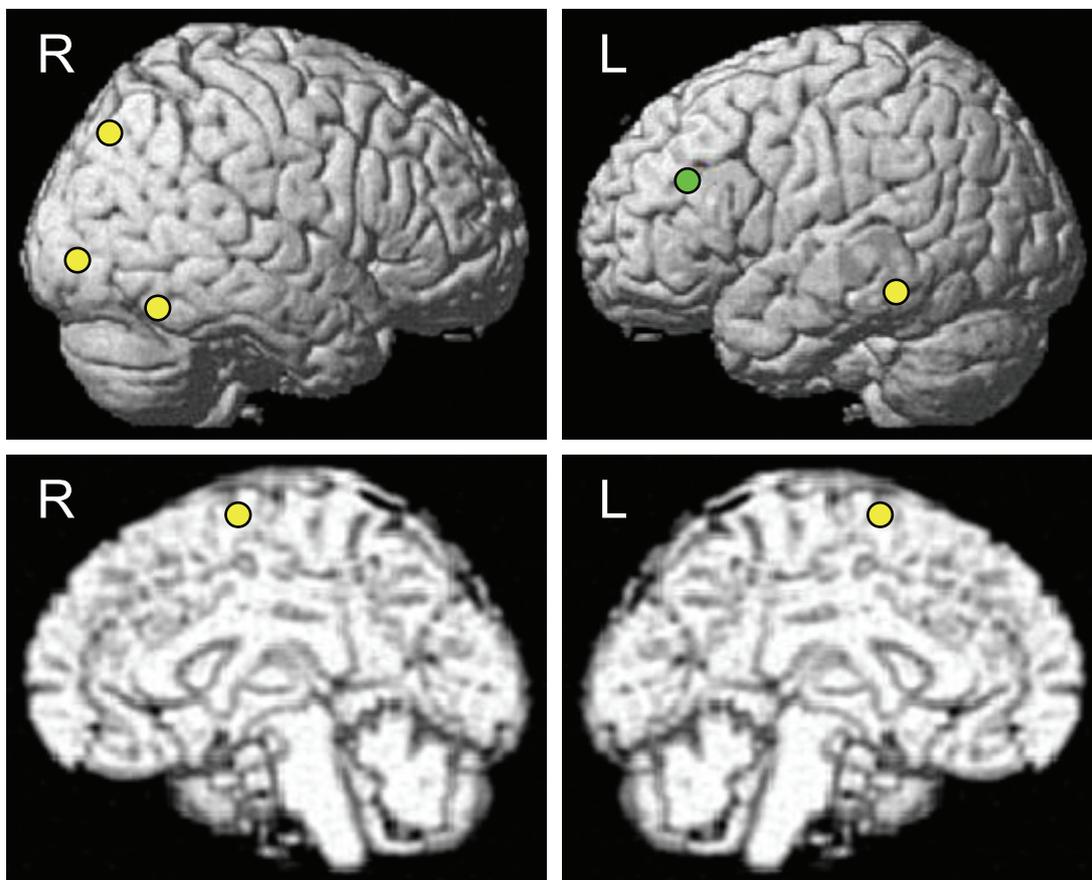


Abbildung 69: Grafische Darstellung der während des erfolgreichen Encodierens seitens der Kontrollpersonen aktivierten Hirnregionen

Legende: ● = Aktivierung innerhalb der Kontrollgruppe (behalten > vergessen)
● = stärkere Aktivierung seitens der Kontrollpersonen (Kontrollprobanden > Patienten)
R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre

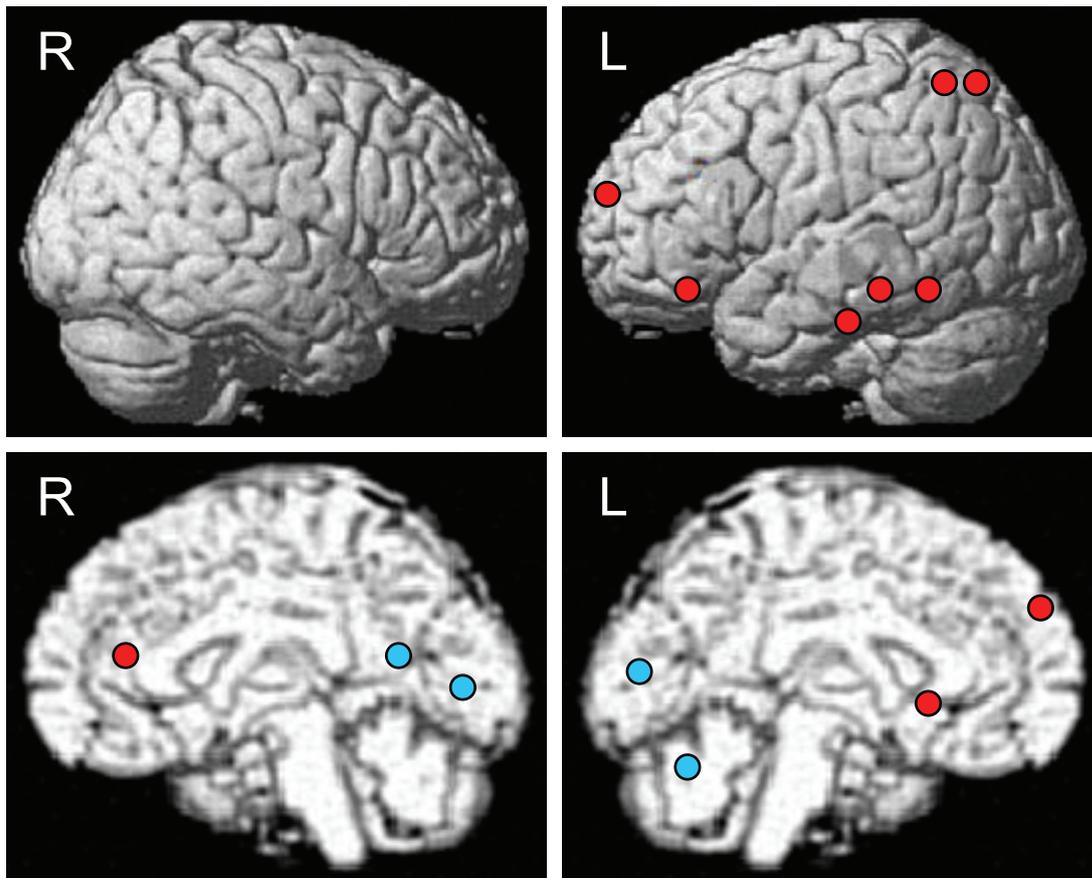


Abbildung 70: Grafische Darstellung der während des erfolgreichen Encodierens seitens der Patienten aktivierten Hirnregionen

Legende: ● = Aktivierung innerhalb der Patientengruppe (behalten > vergessen)
 ● = stärkere Aktivierung seitens der Patienten (Patienten > Kontrollprobanden)
 R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre

II.4.3.1.1 Kontrollgruppe

Das erfolgreiche verbale Encodieren ging innerhalb der Kontrollgruppe einher mit signifikanter Aktivierung des linken Gyrus temporalis inferior/medius (BA 20), medialen Lobus paracentralis (BA 6) sowie rechten Gyrus fusiformis (BA 37), Lobus parietalis superior (BA 7) und Gyrus occipitalis medius (BA 19).

Die stärkste Aktivierung resultierte hierbei im linken lateralen Temporalcortex (BA 20), einer Region, welche häufig während des verbalen Encodierens aktiviert ist und mit der Verarbeitung sprachlicher Informationen in Verbindung gebracht wird. So berichteten Lee et al. (2000) für das Encodieren von Buchstabenkombinationen, welche verbal verarbeitet werden sollten, gegenüber solchen, die visuell verarbeitet werden sollten, eine Aktivierung des linken Gyrus temporalis medius. Konsistent hierzu resultierte in einer Studie von Casasanto et al. (2002) Aktivierung in der genannten Region während des Encodierens von Sätzen im Vergleich zu einem non-verbalen Kontrollbild. Im Rahmen einer Untersuchung

von Otten et al. (2002) resultierte bilaterale Aktivierung des BA 20/21 während des erfolgreichen verbalen Encodierens (später behaltene gegenüber vergessenen Wörter).

Das größte Aktivierungscluster der Kontrollpersonen in der vorliegenden Untersuchung umfasste den rechten Lobus parietalis superior (BA 7), ein Areal, das bei der Verarbeitung räumlich-visueller Informationen eine bedeutende Rolle spielt. In einer Untersuchung von Fletcher et al. (1995a) war das BA 7 während des Abrufs bildhaft vorstellbarer Wortpaare gegenüber nicht bildhaft vorstellbaren Wortpaaren hoch signifikant aktiviert. Die zusätzlichen rechtshemisphärischen Aktivierungscluster in der vorliegenden Studie deuten ebenfalls auf eine räumlich-visuelle Verarbeitung der Wörter seitens der Kontrollpersonen während des erfolgreichen verbalen Encodierens hin – so resultierte in der genannten Untersuchung von Fletcher et al. (1995a) ebenfalls Aktivierung des rechten Gyrus fusiformis. Darüber hinaus berichteten Braver et al. (2001) von Aktivierung des rechten supplementär-motorischen Areals (BA 6) bei der Durchführung von Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses (n-back) sowohl bei der Verarbeitung von Wörtern als auch bei der Verarbeitung von Gesichtern.

Insgesamt deuten die Aktivierungsmuster der hier untersuchten Kontrollgruppe während des erfolgreichen verbalen Encodierens auf einen Zusammenhang der Aktivierung von Arealen visuell-räumlicher Verarbeitung mit einer höheren Behaltensleistung für Wörter. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Korrelation der Behaltensleistung mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens wieder, welche frontale und cerebelläre Areale der Sprachverarbeitung (Smith et al., 1998) sowie parietale und occipitale Regionen der räumlich-visuellen Verarbeitung (Fletcher et al., 1995a) umfasste.

II.4.3.1.2 Patientengruppe

Innerhalb der Patientengruppe ging das erfolgreiche verbale Encodieren einher mit Aktivierung des linken Gyrus frontalis superior (BA 10), Gyrus frontalis inferior/medius (BA 11) sowie des anterioren Gyrus cinguli (BA 32) bis zum Gyrus frontalis medialis (BA 10). Weiterhin war frontal der rechte anteriore Gyrus cinguli (BA 32 bis BA 24) aktiviert. Linkstemporal zeigte sich Aktivierung im Gyrus temporalis medius (BA 37 und BA 21). Darüber hinaus resultierte Aktivierung des linken Lobus parietalis inferior (BA 40) und superior (BA 7).

Aktivierung des BA 10 wurde von Shallice et al. (1994) bei gesunden Probanden während der Verarbeitung von Wortpaaren in Kombination mit einer motorischen Interferenz Aufgabe, welche als Distraktor das Lernen der Wortpaare erschwert, berichtet. Ebenso resultierte im Rahmen dieser Untersuchung eine Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli (BA 32) während des verbalen Encodierens. Demzufolge könnte die vorliegende Aktivie-

rung des BA 10 und BA 32 der Patienten mit erhöhter Anstrengung während des erfolgreichen verbalen Encodierens in Verbindung gebracht werden. Fu et al. (2002) berichten beispielsweise bei gesunden Probanden ansteigende Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli bei ansteigender Aufgabenschwierigkeit. Ebenso gelangten Kubicki et al. (2003) zu dem Resultat, dass Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen während des semantischen Encodierens von Wörtern eine signifikant stärkere Aktivierung des Gyrus cinguli aufwiesen und attribuierten dieses Ergebnis einer erhöhten Anstrengung seitens der Patienten.

Die Aktivierung des linken Gyrus temporalis medius seitens der Patienten während des erfolgreichen verbalen Encodierens entspricht zum Teil dem Aktivierungsmuster, welches für gesunde Kontrollpersonen bereits im Rahmen der Pilotstudie berichtet wurde (BA 37; s. „I.4.2.1.1 Erfolgreiches Encodieren“). Ebenso decken sich die Aktivierungscluster der Patienten im Lobus parietalis inferior (BA 40) und superior (BA 7) mit den innerhalb der Pilotstudie von den gesunden Kontrollpersonen aktivierten Regionen – wenngleich die Kontrollprobanden dort stärkere und größere Aktivierung aufwiesen. Wie bereits dort diskutiert, steht eine Aktivierung des BA 37 im Zusammenhang mit erfolgreichem verbalen Encodieren bei gesunden Probanden (Wagner et al., 1998) – gleiches gilt für BA 21 (Lee et al., 2000; Casasanto et al., 2002; Otten et al., 2002; s. „II.4.3.1.1 Kontrollgruppe“). Ebenso wurde parietale Aktivierung (BA 7, 40) von einigen Autoren für das verbale Encodieren bei gesunden Kontrollprobanden berichtet. Beispielsweise berichteten Casasanto et al. (2002) von einer positiven Korrelation der Behaltensleistung für aus vier Wörtern bestehende Sätze mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus supramarginalis (BA 40). Weiterhin berichten Otten et al. (2002) von Aktivierung des medialen Parietalcortex (BA 7 und 31) während des Encodierens von Wörtern, über die semantische Entscheidungen getroffen werden sollten, gegenüber Wörtern, über die phonologische Entscheidungen getroffen werden sollten. Bezüglich an Schizophrenie erkrankter Patienten korrelierte einer Untersuchung von Ragland et al. (2001) zufolge die Wiedererkennungslleistung für Wörter bei den Patienten positiv mit der Aktivierung des linken lateralen Temporalcortex (BA 37) sowie des linken Lobus parietalis inferior (BA 40) während des Encodierens der Wörter. Innerhalb dieser Studie wiesen die Patienten konsistent zu den vorliegenden Resultaten ausschließlich geringfügige frontale Aktivierung auf. Eine stärkere Aktivierung posteriorer Regionen von Patienten mit Schizophrenie könnte kompensatorische Strategien der Sprachverarbeitung widerspiegeln. Dies reflektieren auch die in der vorliegenden Arbeit berichteten positiven Korrelationen der Aktivierungsstärke des anterioren Gyrus cinguli mit der des Gyrus temporalis medius bzw. des Lobus parietalis superior.

Überraschenderweise zeigte sich in der Patientengruppe während des erfolgreichen Encodierens keine Korrelation der Aktivierungsstärke inferiorer und superiorer Frontal-

regionen mit Aktivierung der verbleibenden Regionen. Verschiedene Autoren berichteten eine verminderte synaptische Konnektivität im Präfrontalcortex von Patienten mit Schizophrenie, welche auf eine Kombination kleinerer Neurone mit kürzeren Axonen und Dendriten zurückzuführen zu sein scheint (Rajkowska et al., 1998; Glantz & Lewis, 2000; Kalus et al., 2000; Pierri et al., 2001). Eine Reihe von Befunden deutet darauf hin, dass Abweichungen in den thalamischen Projektionen eine der Hauptursachen für verringerte synaptische Konnektivität innerhalb des dorsolateralen Präfrontalcortex sein könnte. Beispielsweise wurde eine verringerte Zellanzahl im Nucleus anterior des Thalamus bei Patienten mit Schizophrenie berichtet, welcher in den Präfrontalcortex und den anterioren Gyrus cinguli projiziert (Popken et al., 2000; Young et al., 2000). Das vorliegende Ergebnis unkorrelierter frontaler Aktivierungsstärke mit Aktivierung der verbleibenden Regionen in der Patientengruppe unterstützt die Hypothese einer verminderten synaptischen Konnektivität im Präfrontalcortex von Patienten mit Schizophrenie.

II.4.3.1.3 Kontrollpersonen versus Patienten

Die im Rahmen der zweiten Hypothese formulierte Annahme, dass Patienten mit Schizophrenie während des erfolgreichen verbalen Encodierens quantitativ und qualitativ verringerte Aktivierung in links frontalen – speziell dorsolateral und inferior präfrontalen –, links temporalen und links parietalen Regionen aufweisen, hat sich zum Teil bestätigt.

Im direkten Gruppenvergleich zeigten die Kontrollpersonen gegenüber den Patienten während des Encodierens später behaltener Wörter eine Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 46), welche mit einer Größe von 2 Voxeln lediglich als tendenziell signifikant betrachtet werden kann. Diese Aktivierung liegt im dorsolateralen Präfrontalcortex – einer Region, die bedeutsam für Prozesse des Arbeitsgedächtnisses ist, d.h. der Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen (Levy & Goldman-Rakic, 2000), und ebenfalls während des verbalen Encodierens bei gesunden Probanden eine Rolle spielt (Dolan & Flechter, 1997; Fletcher et al., 1998b; Lepage et al., 2000). Bei Patienten mit Schizophrenie finden sich hier häufig Volumenreduktionen der grauen Substanz (Goldstein et al., 1999; Gur et al., 2000a) sowie verminderte Aktivierung während des Lernens von Wortlisten (Fletcher et al., 1998a). Es ist davon auszugehen, dass die vorliegende tendenziell stärkere Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalcortex der Kontrollpersonen gegenüber den Patienten während des erfolgreichen verbalen Encodierens bei einem größeren Stichprobenumfang signifikant geworden wäre.

In weiteren Hirnregionen – speziell dem linken lateralen Temporalcortex – zeigte sich keine signifikant stärkere Aktivierung seitens der Kontrollpersonen während des erfolgreichen verbalen Encodierens. Dies könnte auf die weiter oben diskutierte (s. „II.4.3.1.1

Kontrollgruppe“) angenommene visuell-räumliche Lernstrategie der Kontrollprobanden zurückzuführen sein, welche mit rechtshemisphärischen Aktivierungsclustern assoziiert war. Im augenscheinlichen Vergleich der Aktivierungsmuster der Patienten zu dem der gesunden Kontrollpersonen aus der Pilotstudie zeigten die Patienten dennoch weniger Aktivierungscluster im linken Frontalcortex sowie kleinere und schwächere Aktivierungen im linken Temporal- und Parietalcortex. Ein direkter statistischer Vergleich mit dieser Kontrollgruppe ist jedoch nicht möglich, da die Personen bezüglich Alter, Geschlecht und Bildung nicht an die Patientengruppe angepasst waren und darüber hinaus im Rahmen der Hauptstudie die Wortlisten von 22 auf 19 Wörter pro Liste gekürzt wurden.

II.4.3.1.4 Patienten versus Kontrollpersonen

Im direkten Gruppenvergleich zeigten die Patienten gegenüber den Kontrollpersonen während des Encodierens später behaltener Wörter Aktivierung des rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30), des bilateralen Gyrus lingualis (BA 18) sowie des linken Cerebellums (Culmen).

Der posteriore Gyrus cinguli wurde bei gesunden Probanden mit der inzidentellen Verarbeitung verbaler Informationen in Zusammenhang gebracht, denen keine fokussierte Aufmerksamkeit zugewandt wird. In einer Arbeit von Tracy et al. (2003) war der posteriore Gyrus cinguli (BA 30, 23) während des Encodierens von in eine Erzählung eingestreuten Wörtern gegenüber dem Encodieren der alleinigen Erzählung bei gesunden Probanden aktiviert. Dieses Resultat wurde als Aktivierung eines nicht-executiven Kontrollsystems bei der Überwachung der Wörter interpretiert. Übereinstimmend hierzu bezeichnete Raichle (1998) den posterioren Gyrus cinguli und angrenzenden Precuneus als Region, die der Überwachung und Repräsentation von Umgebungsfaktoren dient – unabhängig von ihrer tatsächlichen Relevanz. Dies konnte ebenfalls im Rahmen von Tierstudien bestätigt werden, in denen die neuronale Antwort des posterioren Gyrus cinguli von der Komplexität der Stimuli moduliert wurde, und nicht von ihrer Aufgabenrelevanz (Vogt et al., 1992). Da der posteriore Gyrus cinguli bei den Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen ebenfalls während des erfolglosen Encodierens aktiviert war (s. „II.4.3.2.4 Patienten versus Kontrollpersonen“), könnte dieses Aktivierungsmuster seitens der Patienten auch in der vorliegenden Studie eine generell höhere nicht-fokussierte Aufmerksamkeit reflektieren, welche unabhängig vom Erfolg zu sein scheint. Lediglich die Stärke der Aktivierung des posterioren Gyrus cinguli korrelierte positiv mit der Behaltensleistung in der Patientengruppe.

Der darüber hinaus in der Patientengruppe aktivierte Gyrus lingualis gehört zusammen mit dem frontalen Broca-Areal (BA 44), dem temporalen Wernicke-Areal (BA 22/42) sowie

dem parietalen Gyrus angularis (BA 39) zum Netzwerk der Sprachverarbeitung (Petersen et al., 1988) – er wird mit der visuellen Formverarbeitung sowie der orthographischen Analyse in Verbindung gebracht (Petersen & Fiez, 1993). Price et al. (1996a) zeigten, dass der Gyrus lingualis bei gesunden Probanden während des subvocalen Lesens von Wörtern aktiviert war, unabhängig von der Präsentationsrate und –dauer der Wörter. Ergebnissen von Hagoort et al. (1999) zufolge war der Gyrus lingualis bei gesunden Personen ebenfalls während des lautlosen Lesens von Wörtern im Vergleich zur Betrachtung eines Fixationskreuzes aktiviert. Kuo et al. (2003) berichteten, dass das Lesen seltener chinesischer Schriftzeichen gegenüber häufig vorkommenden Schriftzeichen bei gesunden Kontrollprobanden mit einer erhöhten Aktivierung in einer Vielzahl von Hirnregionen – darunter der linguale Cortex – einherging. Für Patienten mit Schizophrenie berichteten Gaser et al. (1999) neben anderen Regionen eine signifikante Volumenreduktion des linken Gyrus lingualis sowie linken Cerebellums. Franck et al. (2002) berichteten, dass das Ausmaß von Erstrang-Symptomen (Wahn, Halluzinationen) negativ mit der Stärke des Baseline-Blutflusses im Gyrus lingualis von Patienten mit Schizophrenie korreliert war. Darüber hinaus wurde Aktivierung in dieser Region bei Phobikern mit einer Aufmerksamkeitszuwendung in Verbindung gesetzt (Schienle et al., 2003). Da in der vorliegenden Untersuchung der Gyrus lingualis bei den Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen sowohl während des erfolgreichen als auch während des erfolglosen Encodierens aktiviert war (s. „II.4.3.2.4 Patienten versus Kontrollpersonen“), könnte dieses Aktivierungsmuster seitens der Patienten eine generell erhöhte Hinwendung zu den Wörtern auf einem frühen Niveau der visuellen Sprachverarbeitung darstellen, welche unabhängig vom Erfolg zu sein scheint.

II.4.3.2 Erfolgreiches Encodieren

II.4.3.2.1 Kontrollgruppe

Das erfolglose verbale Encodieren ging innerhalb der Kontrollgruppe einher mit Aktivierung des rechten Gyrus frontalis medius (BA 9) bis medialis (BA 8) sowie linken Gyrus temporalis medius (BA 20, BA 21).

Die rechtsfrontale Aktivierung der Kontrollpersonen reichte bis in die Region des dorso-lateralen Präfrontalcortex und könnte daher mit Prozessen des visuellen Arbeitsgedächtnisses in Verbindung gebracht werden. Im Rahmen einer Untersuchung von Lee et al. (2000) war das rechte BA 9 während des Encodierens von Buchstabenkombinationen, welche visuell verarbeitet werden sollten, gegenüber dem rein verbalen Encodieren der Items aktiviert. Braver et al. (2001) berichteten eine Aktivierung des rechten BA 9 und BA 46 während der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben (n-back) bei der Verarbeitung von Gesichtern gegenüber Wörtern. Eine ausgedehnte Aktivierung des rechten Frontalcortex resultierte ebenfalls in einer Studie von Golby et al. (2001) für das Encodieren abstrakter Muster. Die alleinige Aktivierung rechtsfrontaler Areale des Arbeitsgedächtnisses in Verbindung mit der linkstemporalen Region des verbalen Encodierens (BA 20/21: Lee et al., 2000; Casasanto et al., 2002; Otten et al., 2002; s. „II.4.3.1.1 Kontrollgruppe“) scheint jedoch nicht ausreichend für erfolgreiches Behalten der Wörter zu sein. Konsistent mit dieser Annahme berichteten Fletcher et al. (2003) von Aktivierung des rechten Präfrontalcortex während des oberflächlichen Encodierens von Wörtern (Sind zwei unterstrichene Buchstaben in dem Wort in alphabetischer Reihenfolge?) im Vergleich zu tiefem Encodieren (Ist dieser Begriff angenehm oder unangenehm?). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass neben Regionen des Arbeitsgedächtnisses und der Sprachverarbeitung vor allem die während des erfolgreichen Encodierens seitens der Kontrollprobanden aktivierten rechts-temporalen und –parietalen Regionen zur Behaltensleistung räumlich-visuell verarbeiteter Wörter beitragen.

II.4.3.2.2 Patientengruppe

Das erfolglose verbale Encodieren ging innerhalb der Patientengruppe einher mit Aktivierung des bilateralen anterioren Gyrus cinguli (BA 32), bilateralen Lobus parietalis superior (BA 7), rechten Lobus parietalis inferior (BA 40) sowie rechten Cuneus (BA 19).

Die Aktivierung anterior cingulärer Regionen seitens der Patienten entsprach der im Rahmen der dritten Hypothese aufgestellten Annahme. Patienten mit Schizophrenie weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen häufig ein vermindertes Volumen des Gyrus cinguli (Goldstein et al., 1999; Sowell et al., 2000; Sigmundsson et al., 2001) sowie

eine reduzierte Furchenbildung in dieser Region auf (Yücel et al., 2002). Demgegenüber war Aktivierungsstudien zufolge der Schweregrad der Desorganisations-Symptomatik signifikant mit erhöhtem regionalen Blutfluss im anterioren Gyrus cinguli und angrenzenden medialen Frontalcortex korreliert (Liddle et al., 1992; Ebmeier et al., 1993; Yuasa et al., 1995). Darüber hinaus zeigen Patienten mit Schizophrenie zum Teil eine stärkere Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli als gesunde Kontrollpersonen während des verbalen Encodierens, was als erhöhte Anstrengung seitens der Patienten interpretiert wird (Fu et al., 2002; Kubicki et al., 2003; s. „II.4.3.1.2 Patientengruppe“). Dies scheint wiederum relativ unabhängig vom Encodierungserfolg, da der anteriore Gyrus cinguli in der Patientengruppe sowohl während des erfolgreichen als auch während des erfolglosen Encodierens aktiviert war. Möglicherweise handelt es sich um eine kompensatorisch erhöhte Aktivierung aufgrund struktureller Abweichungen, welche die Motivation der Patienten widerspiegeln könnte, die Wörter zu lernen.

Die darüber hinaus in der Patientengruppe aktivierten – vorwiegend rechtshemisphärischen – parietalen und occipitalen Regionen deuten auch in dieser Gruppe auf den Versuch einer visuell-räumlichen Verarbeitung der Wörter (Fletcher et al., 1995a; s. „II.4.3.1.1 Kontrollgruppe“). Es lässt sich jedoch vermuten, dass diese Strategie zu komplex war, da die Aktivierung nicht mit erfolgreicher Behaltensleistung assoziiert war.

II.4.3.2.3 Kontrollpersonen versus Patienten

Im direkten Gruppenvergleich zeigten die Kontrollpersonen gegenüber den Patienten während des Encodierens später vergessener Wörter Aktivierung des linken Gyrus frontalis superior (BA 10), linken Gyrus frontalis medius (BA 10) sowie linken Gyrus temporalis medius (BA 37).

Einer Untersuchung von Reber et al. (2002) zufolge ging das erfolglose Encodieren (vergessene > behaltene Wörter) bei gesunden Probanden ebenfalls mit der Aktivierung des linken Gyrus frontalis superior einher. Darüber hinaus war in dieser Studie grundsätzlich bei der Instruktion, die Wörter zu behalten – unabhängig vom Erfolg –, der linke Gyrus temporalis medius (BA 37) aktiviert. Das hier vorliegenden Resultat scheint dementsprechend spezifisch für gesunde Personen zu sein, da dieses Aktivierungsmuster im direkten Vergleich mit der Patientengruppe resultierte. Dieses Aktivierungsmuster könnte die Bemühung der Kontrollpersonen reflektieren, die Wörter zu lernen. Konsistent mit dieser Annahme berichteten Shallice et al. (1994) Aktivierung des BA 10 bei gesunden Probanden während der Verarbeitung von Wortpaaren in Kombination mit einer motorischen Interferenzaufgabe, welche als Distraktor das Lernen der Wortpaare erschwert.

II.4.3.2.4 Patienten versus Kontrollpersonen

Im direkten Gruppenvergleich zeigten die Patienten gegenüber den Kontrollpersonen während des Encodierens später vergessener Wörter Aktivierung des rechten Lobus parietalis inferior (BA 40), linken Gyrus lingualis (BA 18, BA 19) sowie rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30).

Wie bereits unter „II.4.3.2.2 Patientengruppe“ diskutiert, könnte die rechtsparietale Aktivierung mit dem erfolglosen Versuch der Anwendung einer visuell-räumlichen Strategie in Verbindung gebracht werden (Fletcher et al., 1995a). Die Aktivierung des rechten posterioren Gyrus cinguli sowie linken Gyrus lingualis zeigte sich bereits im Vergleich des erfolgreichen Encodierens gegenüber der Kontrollgruppe und scheint aufgrund dessen eine grundsätzlich erhöhte Aufmerksamkeit seitens der Patienten widerzuspiegeln, welche unabhängig vom Encodierungserfolg ist (s. „II.4.3.1.4 Patienten versus Kontrollpersonen“). Lediglich die Stärke der Aktivierung des posterioren Gyrus cinguli korrelierte positiv mit der Behaltensleistung in der Patientengruppe.

II.4.3.3 Korrelationen der neuropsychologischen Testergebnisse mit der Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens

Für die Korrelation mit Aktivierungsmustern während des erfolgreichen Encodierens wurden die neuropsychologischen Ergebnisse der visuell-räumlichen Verarbeitung (Untertest „Mentale Rotation“ des Leistungsprüfsystems LPS) und der Wortflüssigkeit (FAS) ausgewählt, da sich in diesen Maßen sowohl hoch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Leistung zeigten, als auch innerhalb der Kontrollgruppe hoch signifikant positive Korrelationen mit der Behaltensleistung für die Wörter bei der sofortigen Abfrage resultierten. Die im Rahmen der vierten Hypothese aufgestellte Annahme, dass Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden einen weniger starken positiven Zusammenhang der neuropsychologischen Leistungen mit der Aktivierung während des erfolgreichen verbalen Encodierens aufweisen, hat sich sowohl für die Mentale Rotation als auch für die Wortflüssigkeit bestätigt.

Innerhalb der Kontrollgruppe resultierte ein positiver Zusammenhang der LPS-Werte (Mentale Rotation) mit Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45 und BA 47), linken Gyrus frontalis superior (BA 9, BA 10) sowie linken Gyrus angularis (BA 39). Bessere Leistungen hinsichtlich des visuell-räumlichen Vorstellungsvermögens für verbales Material (Buchstaben und Zahlen) scheint demzufolge bei gesunden Probanden indirekt in Zusammenhang mit der Aktivierung frontaler Regionen des Arbeitsgedächtnisses (Levy & Goldman-Rakic, 2000; Braver et al., 2001) sowie parietaler Sprachverarbei-

tungsareale während des erfolgreichen verbalen Encodierens zu stehen. Konsistent hierzu berichteten Horwitz et al. (1998) von Aktivierung des Gyrus angularis bei gesunden Kontrollpersonen während des Lesens von Pseudowörtern.

Innerhalb der Patientengruppe resultierte ein tendenziell positiver Zusammenhang der LPS-Werte (Mentale Rotation) mit Aktivierung des rechten Precuneus (BA 31) während des erfolgreichen Encodierens. Diese an den posterioren Gyrus cinguli (BA 30) angrenzende Region wird von Raichle (1998) als Region bezeichnet, die der Überwachung und Repräsentation von Umgebungsfaktoren unabhängig von deren Relevanz dient. Die räumliche Nähe dieser Aktivierung zu dem während des erfolgreichen und erfolglosen Encodierens aktivierten posterioren Gyrus cinguli deutet erneut auf eine generell erhöhte ungerichtete Aufmerksamkeit der Patienten hin.

Innerhalb der Kontrollgruppe resultierte ein positiver Zusammenhang der FAS-Werte (Wortflüssigkeit) mit Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45), linken Gyrus temporalis superior (BA 39), linken Gyrus temporalis superior (BA 38), der rechten Insula (BA 13) sowie des rechten Gyrus occipitalis medius (BA 37) während des erfolgreichen Encodierens. Das BA 45 entspricht derselben Region, die bereits in der Korrelation mit den LPS-Werten resultierte und kann wiederum mit Prozessen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses in Verbindung gebracht werden. Die aktivierte Region des linken Gyrus temporalis superior (BA 39) entspricht nahezu dem in der Korrelation mit den LPS-Werten aktivierten Gyrus angularis und scheint daher die visuelle Sprachverarbeitung zu reflektieren. Der darüber hinaus aktivierte Temporalpol (BA 38) wird als bedeutend für semantische Verarbeitung angesehen; Aktivierung in diesem Bereich wurde beispielsweise von Fletcher et al. (1995b) als wichtig für das Verstehen von Geschichten berichtet. Ein Neuronenverlust in dieser Region tritt Mummery et al. (2000) zufolge bei semantischer Demenz auf. Weiterhin zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Korrelation der FAS-Werte mit Aktivierung des BA 37, welche den posterioren Gyrus fusiformis einschloss. Dieser war bereits im alleinigen Kontrast des erfolgreichen Encodierens seitens der Kontrollpersonen aktiviert (s. „II.4.3.1.1 Kontrollgruppe“) und könnte in Zusammenhang mit visuell-räumlicher Verarbeitung stehen.

Innerhalb der Patientengruppe resultierte kein positiver Zusammenhang der FAS-Werte (Wortflüssigkeit) mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens; es ergab sich jedoch ein negativer Zusammenhang der Wortflüssigkeit zur Aktivierung des linken Gyrus temporalis superior (BA 22 bis 42). Der linke Gyrus temporalis superior weist bei Patienten mit Schizophrenie häufig ein reduziertes Volumen der grauen Substanz auf (Hirayasu et al., 1998; Shapleske et al., 1999), welches zum Teil negativ mit der Gedächtnisleistung korreliert ist (Nestor et al., 1993). Hofer et al. (2003a) berichteten für das Lernen von Wortlisten signifikant verringerte Aktivierung des BA 22 bei Patienten mit Schizophrenie

im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die hier aktivierte Region entspricht dem Wernicke-Sprachareal, welches eine Rolle beim Verstehen des Bedeutungsgehalts sprachlicher Informationen spielt (Price et al., 1996b). Demzufolge könnte eine negative Korrelation mit den FAS-Werten in der Patientengruppe bedeuten, dass Patienten mit einer verminderten verbalen Flüssigkeit während des Encodierens der Wörter mehr Anstrengung für das Verständnis ihrer Bedeutung aufbringen mussten.

II.4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit Schizophrenie nicht das erwartete Ausmaß einer verminderten Aktivierung linksfrontaler und –temporaler Hirnregionen während des verbalen Encodierens im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Lediglich im Bereich des linken dorsolateralen Präfrontalcortex resultierte eine tendenziell signifikant geringere Aktivierung seitens der Patienten während des erfolgreichen Encodierens, welche bei einem größeren Stichprobenumfang vermutlich signifikant geworden wäre. Grundsätzlich ist dennoch von einem frontalen Defizit der hier untersuchten Patienten auszugehen, da diese deutlich geringere Leistung in neuropsychologischen Tests zu Aufmerksamkeit und executiven Funktionen als gesunde Kontrollprobanden aufwiesen. Darüber hinaus zeigten die Patienten während des erfolgreichen verbalen Encodierens lediglich geringfügige linksfrontale Aktivierung, deren Stärke nicht mit der verbleibenden Aktivierungsareale korreliert war. Dieser Befund könnte eine Beeinträchtigung der synaptischen Konnektivität innerhalb des Frontallappens der Patienten reflektieren. Weiterhin war die Wortflüssigkeit der Patienten, welche als Maß frontaler Exekutivfunktionen gilt, nicht mit Aktivierung des Frontalcortex während des erfolgreichen Encodierens assoziiert.

Grundsätzlich aktivierten die Patienten in der vorliegenden Studie sowohl während des erfolgreichen als auch während des erfolglosen verbalen Encodierens den anterioren Gyrus cinguli, was auf eine erhöhte Anstrengung seitens der Patienten deutet. Darüber hinaus zeigte sich im direkten Vergleich gegenüber der Kontrollgruppe eine Aktivierung des rechten posterioren Gyrus cinguli sowie bilateralen Gyrus lingualis in der Patientengruppe, welche unabhängig vom Encodierungserfolg auftrat. Lediglich die Stärke der posterior cingulären Aktivierung war positiv mit der Behaltensleistung korreliert. Hieraus lässt sich eine generell erhöhte ungerichtete Aufmerksamkeit der Patienten schlussfolgern.

Problematisch an den vorliegenden Ergebnissen ist die geringe linkstemporale und fehlende linksfrontale Aktivierung innerhalb der Kontrollgruppe während des erfolgreichen verbalen Encodierens. Dies wird im Zusammenhang mit der rechtshemisphärischen

Aktivierung vor allem in parietalen Regionen als visuell-räumliche Verarbeitung der Wörter interpretiert. Das rechtslateralisierte Aktivierungsmuster innerhalb der Kontrollgruppe erschwert jedoch den direkten Vergleich mit den Aktivierungen in der Patientengruppe. Für zukünftige Untersuchungen wäre daher zu überlegen, eine Vorgabe hinsichtlich des Lernens über eine Wiederholungsstrategie einzuführen, um die Aktivierungsmuster vergleichbarer zu gestalten.

Abweichungen der neuronalen Korrelate des verbalen Lernens von Patienten mit Schizophrenie bedürfen weiterer Evaluation. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt, dass Patienten mit Schizophrenie in der Lage sind, von kognitivem Training zu profitieren (Bark et al., 2003) – ein Effekt, der über einen halbjährigen Nachuntersuchungszeitraum stabil zu sein scheint (Bell et al., 2003; Wykes et al., 2003) – ist davon auszugehen, dass die corticalen Aktivierungsmuster der Patienten nach einem kognitiven Training ebenfalls einen Trend zur Normalisierung aufweisen könnten. Im Rahmen einer Behandlungsstudie von Wexler et al. (2000) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Schizophrenie sowohl auf der Verhaltensebene als auch hinsichtlich der Aktivierungsmuster von einem Training verbaler Arbeitsgedächtnis-Aufgaben profitieren. Die Autoren führten vor und nach dem Training zur seriellen Positionierung von Wörtern Gedächtnistests und Untersuchungen mittels fMRT durch und berichteten, dass sämtliche Patienten nach dem Training eine signifikant bessere Leistung in der Aufgabe aufwiesen. Darüber hinaus zeigten die Patienten mit der deutlichsten Verbesserung eine aufgabenbezogene Erhöhung der Aktivierung des linken Frontalcortex. Im Rahmen dieser Studie wurden lediglich acht Patienten untersucht und es erfolgte kein Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Aus diesem Grund ist die Generalisierung der Ergebnisse nur begrenzt möglich. Das Potenzial der Normalisierung encodierungsbezogener Aktivierungsmuster bei Patienten mit Schizophrenie nach einem Gedächtnistraining sollte in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden.

Teil III – Zusammenfassung

III. Zusammenfassung

Schizophrenie zählt zu den schwerwiegenden psychotischen Störungen und geht häufig mit kognitiven Beeinträchtigungen einher. Defizite des verbalen Gedächtnisses haben sich hierbei als stärkster Prädiktor für einen ungünstigen Krankheitsverlauf herausgestellt. Die Befundlage aus strukturellen und funktionellen bildgebenden Untersuchungen deutet auf Dysfunktionen des Frontal- und Temporalcortex im Zusammenhang mit dieser Erkrankung hin.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Gedächtnisfunktionen von Patienten mit Schizophrenie mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) unter Verwendung eines Wortlisten-Lernparadigmas. Hierzu wurde zunächst eine Pilotstudie zur Erfassung der neuronalen Korrelate des verbalen Encodierens bei gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgte die Hauptstudie zur Evaluation der Gedächtnisfunktionen von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu einer zweiten Kontrollgruppe. Es wurde davon ausgegangen, dass die Patienten eine niedrigere Behaltensleistung für die Wörter aus der fMRT-Untersuchung als die Kontrollpersonen aufweisen. Im Zusammenhang hierzu wurde erwartet, dass Patienten mit Schizophrenie sich gegenüber gesunden Kontrollprobanden während des verbalen Encodierens durch verminderte Aktivierung linksfrontaler und –temporaler Hirnregionen auszeichnen.

Die Kontrollgruppe der Pilotstudie zeigte während des erfolgreichen verbalen Encodierens Aktivierung bilateral frontaler, linkstemporaler und linksparietaler Regionen. Mit diesem Aktivierungsmuster wurden die Befunde anderer Studien zum verbalen Encodieren repliziert.

Die Patienten der Hauptstudie gaben von den im Rahmen der fMRT-Untersuchung zu lernenden Wortlisten signifikant weniger Wörter wieder als die gesunden Kontrollpersonen. Das erfolgreiche verbale Encodieren ging innerhalb der Kontrollgruppe mit linkstemporaler, medial frontaler sowie rechtstemporaler, -parietaler und –occipitaler Aktivierung einher. Dieses Aktivierungsmuster lässt auf eine räumlich-visuelle Verarbeitung der Wörter seitens der Kontrollpersonen schließen, welche mit einer höheren Behaltensleistung assoziiert ist.

Innerhalb der Patientengruppe ging das erfolgreiche verbale Encodieren einher mit linksfrontaler, -temporaler und parietaler Aktivierung sowie mit Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli. Dieses Aktivierungsmuster entspricht den oftmals von gesunden Kontrollpersonen während des verbalen Lernens aktivierten Regionen – mit allerdings deutlich verminderter Aktivierung des Frontalcortex im Vergleich zu den gesunden Personen aus

der hier durchgeführten Pilotstudie. Die zusätzliche Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli innerhalb der Patientengruppe lässt eine erhöhte Anstrengung der Patienten während des erfolgreichen Encodierens vermuten.

Insgesamt bedürfen die Abweichungen neuronaler Korrelate des verbalen Encodierens bei Patienten mit Schizophrenie weiterer Evaluation. Hierbei wäre von besonderem Interesse, inwieweit die corticalen Aktivierungsmuster der Patienten nach einem kognitiven Training einen Trend zur Normalisierung aufweisen.

Teil IV – Literatur

IV Literatur

- Abi-Dargham, A., Laruelle, M., Lipska, B., Jaskiw, G. E., Wong, D. T., Robertson, D. W., Weinberger, D. R., & Kleinman, J. E. (1993). Serotonin 5-HT₃ receptors in schizophrenia: a postmortem study of the amygdala. *Brain Res*, 616(1-2), 53-57.
- Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil, R., Kegeles, L. S., Weiss, R., Cooper, T. B., Mann, J. J., Van Heertum, R. L., Gorman, J. M., & Laruelle, M. (2000). Increased baseline occupancy of D₂ receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(14), 8104-8109.
- Addington, J., & Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 27(3), 188-192.
- Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Dreikorn, B., Hecht, S., Sobizack, N., & Mohr, F. (2002). A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252(6), 262-267.
- Alexander, R. C., Mukherjee, S., Richter, J., & Kaufmann, C. A. (1994). Minor physical anomalies in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 182(11), 639-644.
- Altshuler, L. L., Conrad, A., Kovelman, J. A., & Scheibel, A. (1987). Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia. A controlled neurohistologic study of the Yakovlev collection. *Arch Gen Psychiatry*, 44(12), 1094-1098.
- Amthauer, R. (1955). *Intelligenz Struktur Test (IST)*. Göttingen: Hogrefe.
- an der Heiden, W., & Häfner, H. (2000). The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250(6), 292-303.
- Anderson, J. R. (1996). *Kognitive Psychologie: eine Einführung*. Heidelberg: Spektrum.
- Andreasen, N. C. (1984a). *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City, Iowa: The University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984b). *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City, Iowa: The University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1999). Understanding the causes of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340(8), 645-647.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Arndt, S., Cizadlo, T., Hurtig, R., Rezai, K., Watkins, G. L., Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (1995). Short-term and long-term verbal memory: a positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(11), 5111-5115.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L. L., Watkins, G. L., & Hichwa, R. D. (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(18), 9985-9990.
- Arnold, S. E. (1997). The medial temporal lobe in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(3), 460-470.
- Arnold, S. E., Franz, B. R., Gur, R. C., Gur, R. E., Shapiro, R. M., Moberg, P. J., & Trojanowski, J. Q. (1995). Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry*, 152(5), 738-748.
- Ash, R. (1999). *Fantastic Book of 1001 Facts*. New York: DK Publishing.
- Atkinson, R., & Shiffrin, R. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In K. Spence & J. Spence (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 2, pp. 90-195). New York: Academic Press.
- Baaré, W. F., Hulshoff Pol, H. E., Hijman, R., Mali, W. P., Viergever, M. A., & Kahn, R. S. (1999). Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. *Biol Psychiatry*, 45(12), 1597-1605.
- Baaré, W. F., van Oel, C. J., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Durston, S., Sitskoorn, M. M., & Kahn, R. S. (2001). Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58(1), 33-40.
- Baddeley, A. (1986). *Working Memory*. New York: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D. (1990). *Human Memory: Theory and Practice*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates.
- Barch, D. M., Csernansky, J. G., Conturo, T., & Snyder, A. Z. (2002). Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *J Abnorm Psychol*, 111(3), 478-494.
- Bark, N., Revheim, N., Huq, F., Khalderov, V., Ganz, Z. W., & Medalia, A. (2003). The impact of cognitive remediation on psychiatric symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res*, 63(3), 229-235.

- Barnes, T. R. E. (1989). A rating scale for drug induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, 154, 672-676.
- Basso, M. R., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., & Bornstein, R. A. (1998). Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 31(2-3), 99-111.
- Battle, Y. L., Martin, B. C., Dorfman, J. H., & Miller, L. S. (1999). Seasonality and infectious disease in schizophrenia: the birth hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*, 33(6), 501-509.
- Bell, M., Bryson, G., & Wexler, B. E. (2003). Cognitive remediation of working memory deficits: durability of training effects in severely impaired and less severely impaired schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 108(2), 101-109.
- Benes, F. M., & Berretta, S. (2001). GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 25(1), 1-27.
- Benes, F. M., Sorensen, I., & Bird, E. D. (1991). Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 17(4), 597-608.
- Benton, A. L., & Hamsher, K. d. S. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, Iowa: AJA Associates.
- Bhugra, D., Leff, J., Mallett, R., Der, G., Corridan, B., & Rudge, S. (1997). Incidence and outcome of schizophrenia in whites, African-Caribbeans and Asians in London. *Psychol Med*, 27(4), 791-798.
- Bhugra, D., Mallett, R., & Leff, J. (1999). Schizophrenia and African-Caribbeans: a conceptual model of aetiology. *International Review of Psychiatry*, 11, 145-152.
- Bilder, R. M., Bogerts, B., Ashtari, M., Wu, H., Alvir, J. M., Jody, D., Reiter, G., Bell, L., & Lieberman, J. A. (1995). Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 17(1), 47-58.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., Pappadopulos, E., Willson, D. F., Alvir, J. M., Woerner, M. G., Geisler, S., Kane, J. M., & Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Bilder, R. M., Turkel, E., Lipschutz-Broch, L., & Lieberman, J. A. (1992). Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacol Bull*, 28(4), 353-366.
- Binder, J., Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., Mohr, F., & Hecht, S. (1998). Neuropsychological impairment and psychopathology in first-episode schizophrenic patients related to the early course of illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248(2), 70-77.
- Blackwood, D. H., Glabus, M. F., Dunan, J., O'Carroll, R. E., Muir, W. J., & Ebmeier, K. P. (1999). Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *Br J Psychiatry*, 175, 357-366.
- Blanchet, S., Desgranges, B., Denise, P., Lechevalier, B., Eustache, F., & Faure, S. (2001). New questions on the hemispheric encoding/retrieval asymmetry (HERA) model assessed by divided visual-field tachistoscopies in normal subjects. *Neuropsychologia*, 39(5), 502-509.
- Blennow, K., Davidsson, P., Gottfries, C. G., Ekman, R., & Heilig, M. (1996). Synaptic degeneration in thalamus in schizophrenia. *Lancet*, 348(9028), 692-693.
- Bolonna, A. A., Kerwin, R. W., Munro, J., Arranz, M. J., & Makoff, A. J. (2001). Polymorphisms in the genes for mGluR types 7 and 8: association studies with schizophrenia. *Schizophr Res*, 47(1), 99-103.
- Bortz, J. (1993). *Statistik für Sozialwissenschaftler* (4th ed.). Berlin: Springer.
- Bower, G. H. (1972). Mental imagery and associative learning. In L. W. Gregg (Ed.), *Cognition in Learning and Memory* (pp. 51-88). New York: Wiley.
- Bracha, H. S., Torrey, E. F., Bigelow, L. B., Lohr, J. B., & Linington, B. B. (1991). Subtle signs of prenatal maldevelopment of the hand ectoderm in schizophrenia: a preliminary monozygotic twin study. *Biol Psychiatry*, 30(7), 719-725.
- Bradbury, T. N., & Miller, G. A. (1985). Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychol Bull*, 98(3), 569-594.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Kelley, W. M., Buckner, R. L., Cohen, N. J., Miezin, F. M., Snyder, A. Z., Ollinger, J. M., Akbudak, E., Conturo, T. E., & Petersen, S. E. (2001). Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *Neuroimage*, 14, 48-59.
- Bray, N. J., Williams, N. M., Bowen, T., Cardno, A. G., Gray, M., Jones, L. A., Murphy, K. C., Sanders, R. D., Spurlock, G., Odonovan, M. C., & Owen, M. J. (2000). No evidence for association between a non-synonymous polymorphism in the gene encoding human metabotropic glutamate receptor 7 and schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 10(2), 83-86.

- Brebion, G., Amador, X., Smith, M. J., & Gorman, J. M. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychol Med*, 27(2), 383-393.
- Brodman, K. (1909). IV. Kapitel, *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosias Barth.
- Brown, A. S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J. M., & Susser, E. S. (2001). A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49(6), 473-486.
- Brown, A. S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Goetz, R., Begg, M. D., Gorman, J. M., & Susser, E. S. (2000). Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr Bull*, 26(2), 287-295.
- Brown, G. W., Birley, J. L., & Wing, J. K. (1972). Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. *Br J Psychiatry*, 121(562), 241-258.
- Brown, G. W., Monck, E. M., Carstairs, G. M., & al., e. (1962). Influences of family life on the course of schizophrenic illness. *British Journal of Preventive and School Medicine*, 16, 55-68.
- Buchsbaum, M. S., Someya, T., Teng, C. Y., Abel, L., Chin, S., Najafi, A., Haier, R. J., Wu, J., & Bunney, W. E., Jr. (1996). PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153(2), 191-199.
- Butters, N., & Stuss, D. T. (1989). Diencephalic amnesia. In D. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (pp. 107-148). Amsterdam: Elsevier.
- Cannon, M., Byrne, M., Cotter, D., Sham, P., Larkin, C., & O'Callaghan, E. (1994a). Further evidence for anomalies in the hand-prints of patients with schizophrenia: a study of secondary creases. *Schizophr Res*, 13(2), 179-184.
- Cannon, M., Cotter, D., Coffey, V. P., Sham, P. C., Takei, N., Larkin, C., Murray, R. M., & O'Callaghan, E. (1996). Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia: a follow-up study. *Br J Psychiatry*, 168(3), 368-371.
- Cannon, T. D. (1997). On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia: a review and synthesis of epidemiologic studies. *International Review of Psychiatry*, 9, 387-397.
- Cannon, T. D., Zorrilla, L. E., Shtasel, D., Gur, R. E., Gur, R. C., Marco, E. J., Moberg, P., & Price, R. A. (1994b). Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 51(8), 651-661.
- Caramazza, A., & Berndt, R. S. (1978). Semantic and syntactic processes in aphasia: a review of the literature. *Psychol Bull*, 85(4), 898-918.
- Cardno, A. G., & Gottesman, II. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*, 97(1), 12-17.
- Carlsson, A. (1978). Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 135(2), 165-173.
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20, 140-144.
- Carter, C. S., Mintun, M., Nichols, T., & Cohen, J. D. (1997). Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry*, 154(12), 1670-1675.
- Casasanto, D. J., Killgore, W. D., Maldjian, J. A., Glosser, G., Alsop, D. C., Cooke, A. M., Grossman, M., & Detre, J. A. (2002). Neural correlates of successful and unsuccessful verbal memory encoding. *Brain Lang*, 80(3), 287-295.
- Castner, S. A., Williams, G. V., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science*, 287(5460), 2020-2022.
- Censits, D. M., Ragland, J. D., Gur, R. C., & Gur, R. E. (1997). Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res*, 24(3), 289-298.
- Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1973). Problems in the measurement of cognitive deficit. *Psychol Bull*, 79(6), 380-385.
- Chen, Y. L., Chen, Y. H., & Lieh-Mak, F. (2000). Semantic verbal fluency deficit as a familial trait marker in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 95(2), 133-148.
- Chouinard, G., Ross-Chouinard, A., Annable, L., & Jones, B. D. (1980). Extrapyramidal Symptom Rating Scale. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 7(3), 233.
- Christison, G. W., Casanova, M. F., Weinberger, D. R., Rawlings, R., & Kleinman, J. E. (1989). A quantitative investigation of hippocampal pyramidal cell size, shape, and variability of orientation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 46(11), 1027-1032.

- Clare, L., McKenna, P. J., Mortimer, A. M., & Baddeley, A. D. (1993). Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia*, *31*(11), 1225-1241.
- Clementz, B. A., McDowell, J. E., & Zisook, S. (1994). Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *J Abnorm Psychol*, *103*(2), 277-287.
- Cocosco, C. A., Kollokian, V., Kwan, R. K. S., & Evans, A. C. (1997). Brainweb. Online interface to a 3D MRI simulated brain database. *Neuroimage*, *5*, 425.
- Cohen, N. J., & Eichenbaum, H. B. (1993). *Memory, amnesia, and hippocampal function*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Cohen, N. J., Ryan, J., Hunt, C., Romine, L., Wszalek, T., & Nash, C. (1999). Hippocampal system and declarative (relational) memory: summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus*, *9*(1), 83-98.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*(4466), 207-210.
- Collins, A. M., & Loftus, E. F. (1975). A spreading activation theory of semantic memory. *Psychological Review*, *82*(407-428).
- Conrad, A. J., Abebe, T., Austin, R., Forsythe, S., & Scheibel, A. B. (1991). Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(5), 413-417.
- Cornblatt, B. A., & Keilp, J. G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, *20*(1), 31-46.
- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*, 671-684.
- Craik, F. I. M., & Tulving, E. (1975). Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, *104*, 268-294.
- Crespo-Facorro, B., Kim, J., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., & Magnotta, V. (2000). Regional frontal abnormalities in schizophrenia: a quantitative gray matter volume and cortical surface size study. *Biol Psychiatry*, *48*(2), 110-119.
- Crow, T. J. (2000). Do obstetric complications really cause psychosis? Why it matters: invited commentary. *British Journal of Psychiatry*, *176*, 527-529.
- Crow, T. J., Ball, J., Bloom, S. R., Brown, R., Bruton, C. J., Colter, N., Frith, C. D., Johnstone, E. C., Owens, D. G., & Roberts, G. W. (1989). Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry*, *46*(12), 1145-1150.
- Crow, T. J., & Done, D. J. (1992). Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *161*, 390-393.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & de Leon, J. (1996). Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, *20*(1-2), 15-20.
- David, A. S., & Cutting, J. C. (1994). *The Neuropsychology of Schizophrenia*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Davies, H. (1968). The influence of age on Trail Making Test performance. *Journal of Clinical Psychology*, *24*, 96-98.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, *148*(11), 1474-1486.
- Daviss, S. R., & Lewis, D. A. (1995). Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia: selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. *Psychiatry Res*, *59*(1-2), 81-96.
- Dean, B., Tomaskovic-Crook, E., Opeskin, K., Keks, N., & Copolov, D. (1999). No change in the density of the serotonin1A receptor, the serotonin4 receptor or the serotonin transporter in the dorsolateral prefrontal cortex from subjects with schizophrenia. *Neurochem Int*, *34*(2), 109-115.
- DeLisi, L. E., Hoff, A. L., Schwartz, J. E., Shields, G. W., Halthore, S. N., Gupta, S. M., Henn, F. A., & Anand, A. K. (1991). Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, *29*(2), 159-175.
- DeLisi, L. E., Tew, W., Xie, S., Hoff, A. L., Sakuma, M., Kushner, M., Lee, G., Shedlack, K., Smith, A. M., & Grimson, R. (1995). A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry*, *38*(6), 349-360.
- Dickerson, F., Boronow, J. J., Ringel, N., & Parente, F. (1996). Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*, *21*(2), 75-83.
- Dolan, R. J., & Fletcher, P. C. (1997). Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature*, *388*(6642), 582-585.

- Eastwood, S. L., & Harrison, P. J. (2000). Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: a study of complexin mRNAs. *Mol Psychiatry*, *5*(4), 425-432.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis*. Leipzig: Duckner und Humbold. Neuauflage: (1992). Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft.
- Ebmeier, K. P., Blackwood, D. H., Murray, C., Souza, V., Walker, M., Dougall, N., Moffoot, A. P., O'Carroll, R. E., & Goodwin, G. M. (1993). Single-photon emission computed tomography with 99mTc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, *33*(7), 487-495.
- Edelmann, W. (1996). *Lernpsychologie*. Weinheim: Beltz Psychologie VerlagsUnion.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Gscheidle, T., Weirich, M., Bigelow, L. B., & Weinberger, D. R. (2000). Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *157*(8), 1309-1316.
- Eichenbaum, H. (1994). The hippocampal system and declarative memory in humans and animals: Experimental analysis and historical origins. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems 1994*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Eichenbaum, H. (1996). Is the rodent hippocampus just for 'place'? *Curr Opin Neurobiol*, *6*(2), 187-195.
- Eichenbaum, H., Stewart, C., & Morris, R. G. (1990). Hippocampal representation in place learning. *J Neurosci*, *10*(11), 3531-3542.
- Elkis, H., Friedman, L., Wise, A., & Meltzer, H. Y. (1995). Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *52*(9), 735-746.
- Elliott, R., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci*, *20*(16), 6159-6165.
- Erickson, C. A., Jagadeesh, B., & Desimone, R. (2000). Learning and memory in the inferior temporal cortex of the macaque. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* (2nd ed., pp. 743-752). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Fanas, L., Moral, P., & Bertranpetit, J. (1990). Quantitative dermatoglyphics in schizophrenia: study of family history subgroups. *Hum Biol*, *62*(3), 421-427.
- Farah, M. J. (2000). The neural bases of mental imagery. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* (2nd ed., pp. 965-974). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Farmer, A. E., McGuffin, P., & Gottesman, I. (1987). Twin concordance for DSM-III schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition. *Arch Gen Psychiatry*, *44*(7), 634-641.
- Fernández, G., Weyerts, H., Schrader-Bolsche, M., Tendolkar, I., Smid, H. G., Tempelmann, C., Hinrichs, H., Scheich, H., Elger, C. E., Mangun, G. R., & Heinze, H. J. (1998). Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus: a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, *18*(5), 1841-1847.
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Baker, S. C., Shallice, T., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1995a). The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage*, *2*(3), 195-200.
- Fletcher, P. C., Happe, F., Frith, U., Baker, S. C., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (1995b). Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*, *57*(2), 109-128.
- Fletcher, P. C., McKenna, P. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (1998a). Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry*, *55*(11), 1001-1008.
- Fletcher, P. C., Shallice, T., & Dolan, R. J. (1998b). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain*, *121*, 1239-1248.
- Fletcher, P. C., Stephenson, C. M., Carpenter, T. A., Donovan, T., & Bullmore, E. T. (2003). Regional brain activations predicting subsequent memory success: an event-related fMRI study of the influence of encoding tasks. *Cortex*, *39*(4-5), 1009-1026.
- Franck, N., O'Leary, D. S., Flaum, M., Hichwa, R. D., & Andreasen, N. C. (2002). Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *14*(3), 277-282.
- Frangou, S., Sharma, T., Alarcon, G., Sigmudsson, T., Takei, N., Binnie, C., & Murray, R. M. (1997). The Maudsley Family Study, II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. *Schizophr Res*, *23*(1), 45-53.

- Freedman, R., Adler, L. E., Myles-Worsley, M., Nagamoto, H. T., Miller, C., Kisley, M., McRae, K., Cawthra, E., & Waldo, M. (1996). Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Arch Gen Psychiatry*, *53*(12), 1114-1121.
- Friis, S., Sundet, K., Rund, B. R., Vaglum, P., & McGlashan, T. H. (2002). Neurocognitive dimensions characterising patients with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, *43*, s85-90.
- Friston, K. J., Ashburner, J., D., F. C., Poline, J. B., Heather, J. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995a). Spatial registration and normalisation of images. *Human Brain Mapping*, *2*, 165 - 189.
- Friston, K. J., Ashburner, J., D., F. C., Poline, J. B., Heather, J. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995b). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*, *2*, 189 - 210.
- Friston, K. J., Liddle, P. F., Frith, C. D., Hirsch, S. R., & Frackowiak, R. S. (1992). The left medial temporal region and schizophrenia. A PET study. *Brain*, *115*, 367-382.
- Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1996). Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*, *35*(3), 346-355.
- Fu, C. H., Morgan, K., Suckling, J., Williams, S. C., Andrew, C., Vythelingum, G. N., & McGuire, P. K. (2002). A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence: greater anterior cingulate activation with increased task demand. *Neuroimage*, *17*(2), 871-879.
- Fuller, R. L. M., Schultz, S. K., & Andreasen, N. C. (2003). The symptoms of schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 25-33). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Ganev, K. (2000). Long-term trends of symptoms and disability in schizophrenia and related disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *35*(9), 389-395.
- Gaser, C., Volz, H. P., Kiebel, S., Riehemann, S., & Sauer, H. (1999). Detecting structural changes in whole brain based on nonlinear deformations-application to schizophrenia research. *Neuroimage*, *10*(2), 107-113.
- Gattaz, W. F., Gattaz, D., & Beckmann, H. (1982). Glutamate in schizophrenics and healthy controls. *Arch Psychiatr Nervenkr*, *231*(3), 221-225.
- Gershon, E. S., DeLisi, L. E., Hamovit, J., Nurnberger, J. I., Jr., Maxwell, M. E., Schreiber, J., Dauphinais, D., Dingman, C. W., 2nd, & Guroff, J. J. (1988). A controlled family study of chronic psychoses. Schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(4), 328-336.
- Gilbert, A. R., Rosenberg, D. R., Harenski, K., Spencer, S., Sweeney, J. A., & Keshavan, M. S. (2001). Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *158*(4), 618-624.
- Glantz, L. A., & Lewis, D. A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(1), 65-73.
- Goff, D. C., & Coyle, J. T. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *158*(9), 1367-1377.
- Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., Spencer, D., Desmond, J. E., Aron, A. P., & Gabrieli, J. D. (2001). Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*, *124*, 1841-1854.
- Gold, J. M., & Weinberger, D. R. (1995). Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, *5*(2), 225-230.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., & Andreasen, N. C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *156*(9), 1342-1348.
- Goldberg, T. E., David, A. S., & Gold, J. M. (2003). Neurocognitive deficits in schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 168-184). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Goldenberg, G., Podreka, I., Steiner, M., & Willmes, K. (1987). Patterns of regional cerebral blood flow related to memorizing of high and low imagery words--an emission computer tomography study. *Neuropsychologia*, *25*(3), 473-485.
- Goldman-Rakic, P. S. (1999). The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *46*(5), 650-661.
- Goldman-Rakic, P. S., Scalaidhe, S. P. O., & Chafee, M. V. (2000). Domain specificity in cognitive systems. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* (2nd ed., pp. 733-742). Cambridge, Mass.: MIT Press.

- Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Seidman, L. J., Kennedy, D. N., Makris, N., Lee, H., Tourville, J., Caviness, V. S., Jr., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (1999). Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 56(6), 537-547.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Hermle, L., Thelen, B., & Sass, H. (1998). History, rationale and potential of human experimental hallucinogenic drug research in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 31 Suppl 2, 63-68.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3), 321-330.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136.
- Griffiths, T. D., Sigmundsson, T., Takei, N., Frangou, S., Birkett, P. B., Sharma, T., Reveley, A. M., & Murray, R. M. (1998). Minor physical anomalies in familial and sporadic schizophrenia: the Maudsley family study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(1), 56-60.
- Guest, J. F., & Cookson, R. F. (1999). Cost of schizophrenia to UK Society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics*, 15(6), 597-610.
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Di-Giorgi-Gerevini, V., Dwivedi, Y., Grayson, D. R., Impagnatiello, F., Pandey, G., Pesold, C., Sharma, R., Uzunov, D., Costa, E., & DiGiorgi Gerevini, V. (2000). Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry*, 57(11), 1061-1069.
- Gur, R. E., Cowell, P., Turetsky, B. I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W., & Gur, R. C. (1998). A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry*, 55(2), 145-152.
- Gur, R. E., Cowell, P. E., Latshaw, A., Turetsky, B. I., Grossman, R. I., Arnold, S. E., Bilker, W. B., & Gur, R. C. (2000a). Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57(8), 761-768.
- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Bilker, W. B., & Gur, R. C. (1999). Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56(10), 905-911.
- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Cowell, P. E., Finkelman, C., Maany, V., Grossman, R. I., Arnold, S. E., Bilker, W. B., & Gur, R. C. (2000b). Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57(8), 769-775.
- Guy, W. (1976a). Clinical Global Impressions, *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised 1976* (pp. 217-222). Rockville, Maryland: US Department of Health, Education and Welfare.
- Guy, W. (1976b). Abnormal Involuntary Movement Scale, *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised 1976* (pp. 217-222). Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare.
- Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends Cogn Sci*, 7(6), 241-245.
- Häfner, H., & an der Heiden, W. (1997). Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 42(2), 139-151.
- Häfner, H., & an der Heiden, W. (2003). Course and outcome of schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 101-141). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Hagoort, P., Indefrey, P., Brown, C., Herzog, H., Steinmetz, H., & Seitz, R. J. (1999). The neural circuitry involved in the reading of German words and pseudowords: A PET study. *J Cogn Neurosci*, 11(4), 383-398.
- Hare, E. H., & Price, J. S. (1969). Mental disorder and season of birth: comparison of psychoses with neurosis. *Br J Psychiatry*, 115(522), 533-540.
- Harrison, G., Glazebrook, C., Brewin, J., Cantwell, R., Dalkin, T., Fox, R., Jones, P., & Medley, I. (1997). Increased incidence of psychotic disorders in migrants from the Caribbean to the United Kingdom. *Psychol Med*, 27(4), 799-806.
- Harrison, P. J. (1999a). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- Harrison, P. J. (1999b). The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res*, 40(2), 87-99.

- Harrison, P. J., & Lewis, D. A. (2003). Neuropathology of schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 310-325). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *WMS-R: Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Harvey, P. D., Howanitz, E., Parrella, M., White, L., Davidson, M., Mohs, R. C., Hoblyn, J., & Davis, K. L. (1998). Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry*, *155*(8), 1080-1086.
- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(1), 24-32.
- Heckers, S., Rauch, S. L., Goff, D., Savage, C. R., Schacter, D. L., Fischman, A. J., & Alpert, N. M. (1998). Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci*, *1*(4), 318-323.
- Hegenscheidt, M., & Cohen, R. (1972). Zur Erfassung der Umstellungsfähigkeit bei hirngeschädigten Personen. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, *1*, 1-20.
- Heinze, S., Sartory, G., Müller, B. W., de Greiff, A., Forsting, M., & Jüptner, M. (2004). Functional neuroimaging of verbal learning: Intention and success. *Neuroreport*, *submitted*.
- Hickling, F. W., & Rodgers-Johnson, P. (1995). The incidence of first contact schizophrenia in Jamaica. *Br J Psychiatry*, *167*(2), 193-196.
- Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Kwon, J. S., Wible, C. G., Fischer, I. A., Yurgelun-Todd, D., Zarate, C., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (1999). Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, *156*(7), 1091-1093.
- Hofer, A., Weiss, E. M., Golaszewski, S. M., Siedentopf, C. M., Brinkhoff, C., Kremser, C., Felber, S., & Fleischhacker, W. W. (2003a). An fMRI study of episodic encoding and recognition of words in patients with schizophrenia in remission. *Am J Psychiatry*, *160*(5), 911-918.
- Hofer, A., Weiss, E. M., Golaszewski, S. M., Siedentopf, C. M., Brinkhoff, C., Kremser, C., Felber, S., & Fleischhacker, W. W. (2003b). Neural correlates of episodic encoding and recognition of words in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Am J Psychiatry*, *160*(10), 1802-1808.
- Hoff, A. L., Riordan, H., O'Donnell, D. W., Morris, L., & DeLisi, L. E. (1992). Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry*, *149*(7), 898-903.
- Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., & DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *156*(9), 1336-1341.
- Holcomb, H. H., Cascella, N. G., Thaker, G. K., Medoff, D. R., Dannals, R. F., & Tamminga, C. A. (1996). Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. *Am J Psychiatry*, *153*(1), 41-49.
- Hollister, J. M., Laing, P., & Mednick, S. A. (1996). Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Arch Gen Psychiatry*, *53*(1), 19-24.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., & Sharma, T. (2002). De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, *53*(1-2), 45-56.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfungssystem LPS*. Göttingen: Hogrefe.
- Horwitz, B., Rumsey, J. M., & Donohue, B. C. (1998). Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(15), 8939-8944.
- Hutchinson, G., Takei, N., Bhugra, D., Fahy, T. A., Gilvarry, C., Mallett, R., Moran, P., Leff, J., & Murray, R. M. (1997). Increased rate of psychosis among African-Caribbeans in Britain is not due to an excess of pregnancy and birth complications. *Br J Psychiatry*, *171*, 145-147.
- Hyde, T. S., & Jenkins, J. J. (1973). Recall for words as a function of semantic, graphic, and syntactic orienting tasks. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *12*, 471-480.
- Ichimiya, T., Okubo, Y., Suhara, T., & Sudo, Y. (2001). Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *49*(1), 20-27.
- Iidaka, T., Sadato, N., Yamada, H., & Yonekura, Y. (2000). Functional asymmetry of human prefrontal cortex in verbal and non-verbal episodic memory as revealed by fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res*, *9*(1), 73-83.
- Ismail, B., Cantor-Graae, E., & McNeil, T. F. (2000). Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res*, *34*(1), 45-56.
- Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *250*(6), 274-285.

- Jablensky, A. (2003). The epidemiological horizon. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 203-231). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E., Day, R., & Bertelsen, A. (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*, 20, 1-97.
- Jarman, B., Hirsch, S., White, P., & Driscoll, R. (1992). Predicting psychiatric admission rates. *Bmj*, 304(6835), 1146-1151.
- Javitt, D. C., Strous, R. D., Grochowski, S., Ritter, W., & Cowan, N. (1997). Impaired precision, but normal retention, of auditory sensory ("echoic") memory information in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 106(2), 315-324.
- Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.
- Jessen, F., Scheef, L., Gernsmeisen, L., Tawo, Y., Kockler, M., Kuhn, K. U., Maier, W., Schild, H. H., & Heun, R. (2003). Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 160(7), 1305-1312.
- Johnson, D. K., Storandt, M., & Balota, D. A. (2003). Discourse analysis of logical memory recall in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 17(1), 82-92.
- Jones, P. B., Rantakallio, P., Hartikainen, A. L., Isohanni, M., & Sipila, P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry*, 155(3), 355-364.
- Jones, S. H., Thornicroft, G., Coffey, M., & Dunn, G. (1995). A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry*, 166(5), 654-659.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Reuter-Lorenz, P. A., Marshuetz, C., & Willis, C. R. (1998). The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci*, 18(13), 5026-5034.
- Kalus, P., Muller, T. J., Zuschratter, W., & Senitz, D. (2000). The dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons in schizophrenic patients. *Neuroreport*, 11(16), 3621-3625.
- Kaplan, R. D., Szechtman, H., Franco, S., Szechtman, B., Nahmias, C., Garnett, E. S., List, S., & Cleghorn, J. M. (1993). Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: relation to brain glucose activity measured by positron emission tomography (PET). *Schizophr Res*, 11(1), 47-54.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bulletin*, 13, 261-276.
- Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O., & Lieberman, J. A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 25(2), 201-222.
- Kendell, R. E., & Kemp, I. W. (1989). Maternal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 46(10), 878-882.
- Kendler, K. S., Masterson, C. C., & Davis, K. L. (1985). Psychiatric illness in first-degree relatives of patients with paranoid psychosis, schizophrenia and medical illness. *Br J Psychiatry*, 147, 524-531.
- Kesner, R. P. (1998). Neurobiological views of memory. In J. L. Martinez & R. P. Kesner (Eds.), *Neurobiology of Learning and Memory* (pp. 361-416). New York: Academic Press.
- Kesner, R. P., & DiMattia, B. V. (1987). *Neurobiology of an Attribute Model of Memory*. *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*. New York: Academic Press.
- Kesner, R. P., Hopkins, R. O., & Chiba, A. A. (1992). Learning and memory in humans, with an emphasis on the role of the hippocampus. In L. R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of Memory*. New York: Guilford Press.
- Kiehl, K. A., & Liddle, P. F. (2001). An event-related functional magnetic resonance imaging study of an auditory oddball task in schizophrenia. *Schizophr Res*, 48(2-3), 159-171.
- Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Schmid-Burgk, W., & Holzmüller, B. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 20(3), 379-382.
- Kirchhoff, B. A., Wagner, A. D., Maril, A., & Stern, C. E. (2000). Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci*, 20(16), 6173-6180.
- Knable, M. B., & Weinberger, D. R. (1997). Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 11(2), 123-131.
- Köchli, V. D., & Marinček, B. (1998). *Wie funktioniert MRI?* Berlin: Springer.

- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1983). Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *J Nerv Ment Dis*, 171(7), 435-443.
- Konick, L. C., & Friedman, L. (2001). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49(1), 28-38.
- Korpi, E. R., Kaufmann, C. A., Marnela, K. M., & Weinberger, D. R. (1987). Cerebrospinal fluid amino acid concentrations in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*, 20(4), 337-345.
- Kovelman, J. A., & Scheibel, A. B. (1984). A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 19(12), 1601-1621.
- Krystal, J. H., Abi-Dargham, A., Laruelle, M., & Moghaddam, B. (1999b). Pharmacologic model psychoses. In D. S. Charney & E. Nestler & B. S. Bunney (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press.
- Krystal, J. H., D'Souza, D. C., & Belge, A. (1999a). Therapeutic implications of the hyperglutamatergic effects of NMDA antagonists. *Neuropsychopharmacology*, 21, S143-S157.
- Kubicki, M., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Huh, T., Kikinis, R., Shenton, M. E., & Wible, C. G. (2003). An fMRI study of semantic processing in men with schizophrenia. *Neuroimage*, 20(4), 1923-1933.
- Kunugi, H., Nanko, S., Takei, N., Saito, K., Hayashi, N., & Kazamatsuri, H. (1995). Schizophrenia following in utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am J Psychiatry*, 152(3), 450-452.
- Kuo, W. J., Yeh, T. C., Lee, C. Y., Wu, Y. T., Chou, C. C., Ho, L. T., Hung, D. L., Tzeng, O. J., & Hsieh, J. C. (2003). Frequency effects of Chinese character processing in the brain: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 18(3), 720-730.
- Kwon, J. S., McCarley, R. W., Hirayasu, Y., Anderson, J. E., Fischer, I. A., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Shenton, M. E. (1999). Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56(2), 142-148.
- Lane, A., Larkin, C., Waddington, J. L., & O'Callaghan, E. (1996). Dysmorphic features and schizophrenia. In J. L. Waddington & P. F. Buckley (Eds.), *The Neurodevelopmental Basis of Schizophrenia* (pp. 79-94). Georgetown, TX: R.G. Landres.
- Laruelle, M. (2003). Dopamin transmission in the schizophrenic brain. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 365-387). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Lawrie, S. M., Whalley, H., Kestelman, J. N., Abukmeil, S. S., Byrne, M., Hodges, A., Rimmington, J. E., Best, J. J., Owens, D. G., & Johnstone, E. C. (1999). Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353(9146), 30-33.
- Lee, A. C., Robbins, T. W., Pickard, J. D., & Owen, A. M. (2000). Asymmetric frontal activation during episodic memory: the effects of stimulus type on encoding and retrieval. *Neuropsychologia*, 38(5), 677-692.
- Lehrl, S. (1976). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B*. Erlangen: Verlag Dr. med. D. Straube.
- Lepage, M., Habib, R., Cormier, H., Houle, S., & McIntosh, A. R. (2000). Neural correlates of semantic associative encoding in episodic memory. *Brain Res Cogn Brain Res*, 9(3), 271-280.
- Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, 8(4), 313-322.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 133(1), 23-32.
- Lewis, D. A. (2000). GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*, 31(2-3), 270-276.
- Lewis, S. W. (1989). Congenital risk factors for schizophrenia. *Psychol Med*, 19(1), 5-13.
- Lezak, M. D. (1983). *Neuropsychological Assessment* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Liddle, P. F., Friston, K. J., Frith, C. D., Hirsch, S. R., Jones, T., & Frackowiak, R. S. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 160, 179-186.
- Liddle, P. F., Lane, C. J., & Ngan, E. T. (2000). Immediate effects of risperidone on cortico-striato-thalamic loops and the hippocampus. *Br J Psychiatry*, 177, 402-407.
- Liddle, P. F., & Pantelis, C. (2003). Brain imaging in schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 403-417). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.

- Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., & Bilder, R. (2001). Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49(6), 487-499.
- Lorr, M., Jenkins, R. L., & Holsopple, J. G. (1953). Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients. Hospital Form. *Veterans Administration Technical Bulletin*, 43, 10-507.
- Lubin, A., Gieseeking, C. F., & Williams, H. L. (1962). Direct measurement of cognitive deficit in schizophrenia. *J Consult Psychol*, 26, 139-143.
- Luczywek, E., Nowicka, A., Zabolotny, W., Jeglinska, A., Fersten, E., & Czernicki, Z. (2003). [Does left-handedness affect the pattern of cerebral blood flow during cognitive activity?]. *Neurol Neurochir Pol*, 37(2), 385-396.
- Lyon, M., Barr, C. E., Cannon, T. D., Mednick, S. A., & Shore, D. (1989). Fetal neural development and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 15(1), 149-161.
- Madsen, A. L., Karle, A., Rubin, P., Cortsen, M., Andersen, H. S., & Hemmingsen, R. (1999). Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 100(5), 367-374.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(8), 4398-4403.
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S., & Burgess, N. (2003a). Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, 13(2), 250-259.
- Maguire, E. A., Valentine, E. R., Wilding, J. M., & Kapur, N. (2003b). Routes to remembering: the brains behind superior memory. *Nat Neurosci*, 6(1), 90-95.
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Rauch, S. L. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry*, 48(2), 99-109.
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Warach, S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry*, 45(9), 1128-1137.
- Marcelis, M., Takei, N., & van Os, J. (1999). Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset? *Psychol Med*, 29(5), 1197-1203.
- Markow, T. A., & Gottesman, II. (1989). Fluctuating dermatoglyphic asymmetry in psychotic twins. *Psychiatry Res*, 29(1), 37-43.
- Markowitsch, H. J. (2000). The anatomical bases of memory. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* (2nd ed., pp. 781-795). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Martin, A., Wiggs, C. L., & Weisberg, J. (1997). Modulation of human medial temporal lobe activity by form, meaning, and experience. *Hippocampus*, 7(6), 587-593.
- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 58(2), 148-157.
- Mayes, A. R., Gooding, P. A., Hunkin, N. M., Nunn, J. A., Gregory, L. J., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Giampietro, V., Van Eijk, R., Nicholas, A. K., & Williams, S. C. (1998). Storage of verbal associations is sufficient to activate the left medial temporal lobe. *Behav Neurol*, 11(3), 163-172.
- McCarley, R. W., Wible, C. G., Frumin, M., Hirayasu, Y., Levitt, J. J., Fischer, I. A., & Shenton, M. E. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45(9), 1099-1119.
- McCauley, M. E., Eskes, G., & Moscovitch, M. (1996). The effect of imagery on explicit and implicit tests of memory in young and old people: a double dissociation. *Can J Exp Psychol*, 50(1), 34-41.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, 102(3), 419-457.
- McDonald, B., Highley, J. R., Walker, M. A., Herron, B. M., Cooper, S. J., Esiri, M. M., & Crow, T. J. (2000). Anomalous asymmetry of fusiform and parahippocampal gyrus gray matter in schizophrenia: A postmortem study. *Am J Psychiatry*, 157(1), 40-47.
- McDonald, C., Fearon, P., & Murray, R. M. (1999). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia 12 years on: data and doubts. In J. Rapoport (Ed.), *Childhood Onset of Adult Psychopathology* (pp. 193-220). Washington: American Psychiatric Press.
- McGrath, J., El-Saadi, O., Grim, V., Cardy, S., Chapple, B., Chant, D., Lieberman, D., & Mowry, B. (2002). Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 59(5), 458-464.

- McGrath, J. J., & Murray, R. M. (2003). Risk factors for schizophrenia: from conception to birth. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 232-250). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- McGrath, J. J., Pemberton, M. R., Welham, J. L., & Murray, R. M. (1994). Schizophrenia and the influenza epidemics of 1954, 1957 and 1959: a southern hemisphere study. *Schizophr Res*, 14(1), 1-8.
- McGrath, J. J., & Welham, J. L. (1999). Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res*, 35(3), 237-242.
- McGue, M., & Gottesman, I. I. (1991). The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 240(3), 174-181.
- McIntosh, A. R., Grady, C. L., Haxby, J. V., Ungerleider, L. G., & Horwitz, B. (1996). Changes in limbic and prefrontal functional interactions in a working memory task for faces. *Cereb Cortex*, 6(4), 571-584.
- McNeil, T. F., Blennow, G., & Lundberg, L. (1992). Congenital malformations and structural developmental anomalies in groups at high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*, 149(1), 57-61.
- McNeil, T. F., & Kaij, L. (1987). Swedish high-risk study: sample characteristics at age 6. *Schizophr Bull*, 13(3), 373-381.
- Mednick, S. A., Machon, R. A., Huttunen, M. O., & Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*, 45(2), 189-192.
- Mellor, C. S. (1992). Dermatoglyphic evidence of fluctuating asymmetry in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 160, 467-472.
- Meltzer, H. Y., Matsubara, S., & Lee, J. C. (1989). Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*, 251(1), 238-246.
- Meltzer, H. Y., & McGurk, S. R. (1999). The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 25(2), 233-255.
- Mendrek, A. (2001). *An fMRI Study of State and Trait Abnormalities in Schizophrenia*. Unpublished PhD thesis, University of British Columbia.
- Michie, P. T., Budd, T. W., Todd, J., Rock, D., Wichmann, H., Box, J., & Jablensky, A. V. (2000). Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 111(6), 1054-1065.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev*, 63(2), 81-97.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull*, 27(3), 272-277.
- Mino, Y., Oshima, I., Tsuda, T., & Okagami, K. (2000). No relationship between schizophrenic birth and influenza epidemics in Japan. *J Psychiatr Res*, 34(2), 133-138.
- Mischler, E. G., & Scotch, N. A. (1983). Sociocultural factors in the epidemiology of schizophrenia: a review. *Psychiatry*, 26, 315-351.
- Moghaddam, B., & Krystal, J. H. (2003). The neurochemistry of schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 349-364). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 56(8), 749-754.
- Moritz, S., Andresen, B., Perro, C., Schickel, M., Krausz, M., & Naber, D. (2002). Neurocognitive performance in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252(1), 33-37.
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., Andersen, P. K., & Melbye, M. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340(8), 603-608.
- Mozley, L. H., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., & Alavi, A. (1996). Relationships between verbal memory performance and the cerebral distribution of fluorodeoxyglucose in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 40(6), 443-451.
- Müller, B. W., Sartory, G., & Bender, S. (2004). Neuropsychological deficits and concomitant clinical symptoms in schizophrenia. *European Psychologist*, 9(2), 96-106.
- Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol*, 47(1), 36-45.
- Murray, E. A. (2000). Memory for objects in nonhuman primates. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* (2nd ed., pp. 753-763). Cambridge, Mass.: MIT Press.

- Murray, R. M., & Fearon, P. (1999). The developmental 'risk factor' model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 33(6), 497-499.
- Murray, R. M., Lewis, S. W., Owen, M. J., & Foerster, A. (1988). The neurodevelopmental origins of dementia praecox. In P. Bebbington & P. McGuffin (Eds.), *Schizophrenia: The Major Issues* (pp. 90-106). London: Heinemann.
- Murray, R. M., Lewis, S. W., & Reveley, A. M. (1985). Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet*, 1(8436), 1023-1026.
- Nadel, L. (1994). Multiple memory systems: what and why, an update. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory Systems 1994* (pp. 39-63). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., & Moscovitch, M. (2000). Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, 10(4), 352-368.
- Neils-Strunjas, J., Krikorian, R., Shidler, M., & Likoy, S. (2001). The influence of learning style and cognitive ability on recall of names and faces in an older population. *J Gen Psychol*, 128(4), 433-445.
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., & Riordan, H. J. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*, 55(5), 433-440.
- Nestor, P. G., Shenton, M. E., McCarley, R. W., Haimson, J., Smith, R. S., O'Donnell, B., Kimble, M., Kikinis, R., & Jolesz, F. A. (1993). Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 150(12), 1849-1855.
- Nishiguchi, N., Shirakawa, O., Ono, H., Hashimoto, T., & Maeda, K. (2000). Novel polymorphism in the gene region encoding the carboxyl-terminal intracellular domain of the NMDA receptor 2B subunit: analysis of association with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157(8), 1329-1331.
- Niznikiewicz, M., Donnino, R., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Iosifescu, D. V., O'Donnell, B., Levitt, J., & Shenton, M. E. (2000). Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157(3), 428-437.
- Nohara, S., Suzuki, M., Kurachi, M., Yamashita, I., Matsui, M., Seto, H., & Saitoh, O. (2000). Neural correlates of memory organization deficits in schizophrenia. A single photon emission computed tomography study with 99mTc-ethyl-cysteinate dimer during a verbal learning task. *Schizophr Res*, 42(3), 209-222.
- Nopoulos, P., Flashman, L., Flaum, M., Arndt, S., & Andreasen, N. (1994). Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res*, 14(1), 29-37.
- Nyberg, L., McIntosh, A. R., Cabeza, R., Habib, R., Houle, S., & Tulving, E. (1996). General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(20), 11280-11285.
- O'Callaghan, E., Sham, P., Takei, N., Glover, G., & Murray, R. M. (1991). Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, 337(8752), 1248-1250.
- O'Keefe, J. (1979). A review of the hippocampal place cells. *Prog Neurobiol*, 13(4), 419-439.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Olney, J. W., & Farber, N. B. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52(12), 998-1007.
- Olton, D. S. (1983). Memory functions and the hippocampus. In W. Seifert (Ed.), *Neurobiology of the Hippocampus* (pp. 335-373). New York: Academic Press.
- Olton, D. S., & Papas, B. C. (1979). Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, 17(6), 669-682.
- Onstad, S., Skre, I., Torgersen, S., & Kringlen, E. (1991). Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 83(5), 395-401.
- Otten, L. J., Henson, R. N., & Rugg, M. D. (2001). Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: relationship between findings from across- and within-task comparisons. *Brain*, 124, 399-412.
- Otten, L. J., Henson, R. N., & Rugg, M. D. (2002). State-related and item-related neural correlates of successful memory encoding. *Nat Neurosci*, 5(12), 1339-1344.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Report*, 10(799-812).
- Owen, A. M. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci*, 9(7), 1329-1339.

- Paillere-Martinot, M., Caclin, A., Artiges, E., Poline, J. B., Joliot, M., Mallet, L., Recasens, C., Attar-Levy, D., & Martinot, J. L. (2001). Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res*, *50*(1-2), 19-26.
- Pakkenberg, B. (1992). The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics. *Schizophr Res*, *7*(2), 95-100.
- Pakkenberg, B. (1993). Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry*, *34*(11), 768-772.
- Paller, K. A., Kutas, M., & Mayes, A. R. (1987). Neural correlates of encoding in an incidental learning paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *67*(4), 360-371.
- Pariseau, C., Gregor, P., Myles-Worsley, M., Holik, J., Hoff, M., Waldo, M., Freedman, R., Coon, H., & Byerley, W. (1994). Schizophrenia and glutamate receptor genes. *Psychiatr Genet*, *4*(3), 161-165.
- Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(11), 1039-1046.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *158*(7), 1105-1113.
- Perry, T. L. (1982). Normal cerebrospinal fluid and brain glutamate levels in schizophrenia do not support the hypothesis of glutamatergic neuronal dysfunction. *Neurosci Lett*, *28*(1), 81-85.
- Petersen, S. E., & Fiez, J. A. (1993). The processing of single words studied with positron emission tomography. *Annu Rev Neurosci*, *16*, 509-530.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, *331*(6157), 585-589.
- Petrides, M. (1995). Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci*, *769*, 85-96.
- Petty, R. G., Barta, P. E., Pearlson, G. D., McGilchrist, I. K., Lewis, R. W., Tien, A. Y., Pulver, A., Vaughn, D. D., Casanova, M. F., & Powers, R. E. (1995). Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *152*(5), 715-721.
- Pierri, J. N., Chaudry, A. S., Woo, T. U., & Lewis, D. A. (1999). Alterations in chandelier neuron axon terminals in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry*, *156*(11), 1709-1719.
- Pierri, J. N., Volk, C. L., Auh, S., Sampson, A., & Lewis, D. A. (2001). Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(5), 466-473.
- Popken, G. J., Bunney, W. E., Jr., Potkin, S. G., & Jones, E. G. (2000). Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(16), 9276-9280.
- Portas, C. M., Goldstein, J. M., Shenton, M. E., Hokama, H. H., Wible, C. G., Fischer, I., Kikinis, R., Donnino, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (1998). Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, *43*(9), 649-659.
- Postman, L. (1964). Short-term memory and incidental learning. In A. W. Melton (Ed.), *Categories of Human Learning*. New York: Academic Press.
- Price, C. J., Moore, C. J., & Frackowiak, R. S. (1996a). The effect of varying stimulus rate and duration on brain activity during reading. *Neuroimage*, *3*(1), 40-52.
- Price, C. J., Wise, R. J., & Frackowiak, R. S. (1996b). Demonstrating the implicit processing of visually presented words and pseudowords. *Cereb Cortex*, *6*(1), 62-70.
- Ragland, J. D., Gur, R. C., Raz, J., Schroeder, L., Kohler, C. G., Smith, R. J., Alavi, A., & Gur, R. E. (2001). Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *Am J Psychiatry*, *158*(7), 1114-1125.
- Raichle, M. E. (1998). The neural correlates of consciousness: an analysis of cognitive skill learning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *353*(1377), 1889-1901.
- Rajkowska, G., Selemon, L. D., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry*, *55*(3), 215-224.
- Rantakallio, P., Jones, P., Moring, J., & Von Wendt, L. (1997). Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up. *Int J Epidemiol*, *26*(4), 837-843.

- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernández, T., Nicolson, R., Bedwell, J., Lenane, M., Zijdenbos, A., Paus, T., & Evans, A. (1999). Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(7), 649-654.
- Reber, P. J., Siwiec, R. M., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., Mesulam, M. M., Paller, K. A., & Gitelman, D. R. (2002). Neural correlates of successful encoding identified using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, *22*(21), 9541-9548.
- Reitan, R. M. (1959). *A Manual for the Administration and Scoring of the Trail Making Test*. Indiana University.
- Reveley, A. M., Reveley, M. A., Clifford, C. A., & Murray, R. M. (1982). Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. *Lancet*, *1*(8271), 540-541.
- Riley, B., Asherson, P. J., & McGuffin, P. (2003). Genetics and schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 251-276). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Riley, E. M., McGovern, D., Mockler, D., Doku, V. C., S, O. C., Fannon, D. G., Tennakoon, L., Santamaria, M., Soni, W., Morris, R. G., & Sharma, T. (2000). Neuropsychological functioning in first-episode psychosis—evidence of specific deficits. *Schizophr Res*, *43*(1), 47-55.
- Risse, G. L., Gates, J. R., & Fangman, M. C. (1997). A reconsideration of bilateral language representation based on the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn*, *33*(1), 118-132.
- Robbins, T. W. (1997). Arousal systems and attentional processes. *Biol Psychol*, *45*(1-3), 57-71.
- Rosenthal, R. N. (1998). Is schizophrenia addiction prone? *Current Opinion in Psychiatry*, *11*, 45-48.
- Salisbury, D. F., Krljes, S., & McCarley, R. W. (2003). Electrophysiology of schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 298-309). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Houben, I. (1998). *Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV (Deutsche Bearbeitung)*. Göttingen: Hogrefe.
- Satzger, W., & Engel, R. R. (1996). *CGT-(M). Der Computerisierte Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstest (München)* (2nd ed.). Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Saunders, R. C., Kolachana, B. S., Bachevalier, J., & Weinberger, D. R. (1998). Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature*, *393*(6681), 169-171.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., Kester, D. B., & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(7), 618-624.
- Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., & Gur, R. C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(2), 124-131.
- Schacter, D. L., & Curran, T. (2000). Memory without remembering and remembering without memory: implicit and false memories. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* (2nd ed., pp. 829-840). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Schacter, D. L., & Wagner, A. D. (1999). Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus*, *9*(1), 7-24.
- Schienle, A., Schäfer, A., Stark, R., Walter, B., Kirsch, P., & Vaitl, D. (2003). Disgust processing in phobia of blood-injection-injury: an fMRI study. *Journal of Psychophysiology*, *17*(2), 87-93.
- Schlaepfer, T. E., Harris, G. J., Tien, A. Y., Peng, L. W., Lee, S., Federman, E. B., Chase, G. A., Barta, P. E., & Pearlson, G. D. (1994). Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *151*(6), 842-848.
- Schwartzman, A. E., Douglas, V. I., & Muir, W. R. (1962). Intellectual loss in schizophrenia. II. *Can J Psychol*, *16*, 161-168.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, *261*(5562), 717-719.
- Seidman, L. J., Yurgelun-Todd, D., Kremen, W. S., Woods, B. T., Goldstein, J. M., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (1994). Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *35*(4), 235-246.
- Selemon, L. D., Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*, *52*(10), 805-818; discussion 819-820.

- Selten, J. P., Slaets, J., & Kahn, R. (1998). Prenatal exposure to influenza and schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to The Netherlands. *Schizophr Res*, 30(1), 101-103.
- Selten, J. P., Slaets, J. P., & Kahn, R. S. (1997). Schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to The Netherlands: evidence of an increased incidence. *Psychol Med*, 27(4), 807-811.
- Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C. D., Grasby, P., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1994). Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*, 368(6472), 633-635.
- Shapleske, J., Rossell, S. L., Woodruff, P. W., & David, A. S. (1999). The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Brain Res Rev*, 29(1), 26-49.
- Sharma, T., Lancaster, E., Lee, D., Lewis, S., Sigmundsson, T., Takei, N., Gurling, H., Barta, P., Pearson, G., & Murray, R. (1998). Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia--the Maudsley Family Study 5. *Br J Psychiatry*, 173, 132-138.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49(1-2), 1-52.
- Shergill, S. S., Brammer, M. J., Williams, S. C., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (2000). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 57(11), 1033-1038.
- Sigmundsson, T., Suckling, J., Maier, M., Williams, S., Bullmore, E., Greenwood, K., Fukuda, R., Ron, M., & Toone, B. (2001). Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry*, 158(2), 234-243.
- Silbersweig, D. A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootenok, S., Seaward, J., McKenna, P., Chua, S. E., Schnorr, L., & et al. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378(6553), 176-179.
- Smith, E. E., Jonides, J., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (1998). Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 876-882.
- Smith, M. L., & Milner, B. (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*, 19(6), 781-793.
- Snyder, S. H. (1974). Proceedings: drugs, neurotransmitters, and psychosis. *Psychopharmacol Bull*, 10(4), 4-5.
- Sommer, I., Ramsey, N., Kahn, R., Aleman, A., & Bouma, A. (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 178, 344-351.
- Sowell, E. R., Levitt, J., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Blanton, R. E., Kornsand, D. S., Caplan, R., McCracken, J., Asarnow, R., & Toga, A. W. (2000). Brain abnormalities in early-onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance images. *Am J Psychiatry*, 157(9), 1475-1484.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1991). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1983). The hippocampus and the neuropsychology of memory. In W. Seifert (Ed.), *Neurobiology of the Hippocampus*. New York: Academic Press.
- Squire, L. R., & Knowlton, B. J. (2000). The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences* (2nd ed., pp. 765-779). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Squire, L. R., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Videen, T. O., & Raichle, M. E. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(5), 1837-1841.
- Stevens, A. A., Goldman-Rakic, P. S., Gore, J. C., Fulbright, R. K., & Wexler, B. E. (1998). Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 55(12), 1097-1103.
- Strakowski, S. M., Tohen, M., Stoll, A. L., Faedda, G. L., Mayer, P. V., Kolbrener, M. L., & Goodwin, D. C. (1993). Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *Am J Psychiatry*, 150(5), 752-757.
- Strange, B. A., Otten, L. J., Josephs, O., Rugg, M. D., & Dolan, R. J. (2002). Dissociable human perirhinal, hippocampal, and parahippocampal roles during verbal encoding. *J Neurosci*, 22(2), 523-528.

- Suddath, R. L., Christison, G. W., Torrey, E. F., Casanova, M. F., & Weinberger, D. R. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med*, *322*(12), 789-794.
- Sullivan, E. V., Shear, P. K., Zipursky, R. B., Sagar, H. J., & Pfefferbaum, A. (1994). A deficit profile of executive, memory, and motor functions in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *36*(10), 641-653.
- Szeszko, P. R., Bilder, R. M., Lencz, T., Pollack, S., Alvir, J. M., Ashtari, M., Wu, H., & Lieberman, J. A. (1999). Investigation of frontal lobe subregions in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, *90*(1), 1-15.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Stuttgart: Thieme.
- Tamminga, C. A. (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit Rev Neurobiol*, *12*(1-2), 21-36.
- Tamminga, C. A., Thaker, G. K., Buchanan, R., Kirkpatrick, B., Alphas, L. D., Chase, T. N., & Carpenter, W. T. (1992). Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(7), 522-530.
- Tanaka, S., Michimata, C., Kaminaga, T., Honda, M., & Sadato, N. (2002). Superior digit memory of abacus experts: an event-related functional MRI study. *Neuroreport*, *13*(17), 2187-2191.
- Thune, J. J., Hofsten, D. E., Uylings, H. B. M., & Pakkenberg, B. (1998). Total neuron numbers in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Society for Neuroscience Abstracts*, *24*, 985.
- Tienari, P. (1991). Interaction between genetic vulnerability and family environment: the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, *84*(5), 460-465.
- Torrey, E. F., Miller, J., Rawlings, R., & Yolken, R. H. (1997). Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*, *28*(1), 1-38.
- Torrey, E. F., Rawlings, R., & Waldman, I. N. (1988). Schizophrenic births and viral diseases in two states. *Schizophr Res*, *1*(1), 73-77.
- Tracy, J., Flanders, A., Madi, S., Natale, P., Delvecchio, N., Pyrros, A., & Laskas, J. (2003). The brain's response to incidental intruded words during focal text processing. *Neuroimage*, *18*(1), 117-126.
- Tracy, J. I., Josiassen, R. C., & Bellack, A. S. (1995). Neuropsychology of dual diagnosis: understanding the combined effects of schizophrenia and substance use disorders. *Clinical Psychological Review*, *15*, 67-97.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory*. New York: Academic Press.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994a). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(6), 2016-2020.
- Tulving, E., Kapur, S., Markowitsch, H. J., Craik, F. I., Habib, R., & Houle, S. (1994b). Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(6), 2012-2015.
- Turner, S. W., Toone, B. K., & Brett-Jones, J. R. (1986). Computerized tomographic scan changes in early schizophrenia—preliminary findings. *Psychol Med*, *16*(1), 219-225.
- Twum, M., & Parente, R. (1994). Role of imagery and verbal labeling in the performance of paired associates tasks by persons with closed head injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, *16*(4), 630-639.
- Velakoulis, D., Pantelis, C., McGorry, P. D., Dudgeon, P., Brewer, W., Cook, M., Desmond, P., Bridle, N., Tierney, P., Murrin, V., Singh, B., & Copolov, D. (1999). Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(2), 133-141.
- Velligan, D. I., Mahurin, R. K., Diamond, P. L., Hazleton, B. C., Eckert, S. L., & Miller, A. L. (1997). The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res*, *25*(1), 21-31.
- Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*, *2*(6), 435-443.
- Waddington, J. L., & Youssef, H. A. (1996). Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed prospectively over 10 years and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychol Med*, *26*(4), 681-688.
- Wagner, A. D., Koutstaal, W., & Schacter, D. L. (1999). When encoding yields remembering: insights from event-related neuroimaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *354*(1387), 1307-1324.

- Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., Rosen, B. R., & Buckner, R. L. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, *281*(5380), 1188-1191.
- Wahlbeck, K., Forsen, T., Osmond, C., Barker, D. J., & Eriksson, J. G. (2001). Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(1), 48-52.
- Ward, K. E., Friedman, L., Wise, A., & Schulz, S. C. (1996). Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res*, *22*(3), 197-213.
- Watson, C. G., Kucala, T., Tilleskjoer, C., & Jacobs, L. (1984). Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Arch Gen Psychiatry*, *41*(1), 85-90.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale - Revised*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *44*(7), 660-669.
- Weinberger, D. R. (1999). Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *45*(4), 395-402.
- Weinberger, D. R., & Lipska, B. K. (1995). Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res*, *16*(2), 87-110.
- Weinberger, D. R., & Marengo, S. (2003). Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 326-348). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Westergaard, T., Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Wohlfahrt, J., & Melbye, M. (1999). Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia: suggestions from a study of sibship characteristics and influenza prevalence. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(11), 993-998.
- Wexler, B. E., Anderson, M., Fulbright, R. K., & Gore, J. C. (2000). Preliminary evidence of improved verbal working memory performance and normalization of task-related frontal lobe activation in schizophrenia following cognitive exercises. *Am J Psychiatry*, *157*(10), 1694-1697.
- Weyer, G., Ihl, R., Mohs, R. C., Schambach, M., Denkel, A., & Kaiser-Kehl, H. (1993). Validierungsuntersuchungen zu einer deutschen Version der Alzheimer's Disease Assessment Scale ADAS. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie*, *6*, 67-81.
- Wickelgren, W. A. (1976). Memory storage dynamics. In W. K. Estes (Ed.), *Handbook of Learning and Cognitive Processes* (Vol. 4). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Wing, J. K., & Agrawal, N. (2003). Concepts and classification of schizophrenia. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (2nd ed., pp. 3-14). Massachusetts: Blackwell Science Ltd.
- Wixted, J. T., & Ebbesen, E. B. (1991). On the form of forgetting. *Psychological Science*, *2*, 409-415.
- Woo, T. U., Miller, J. L., & Lewis, D. A. (1997). Schizophrenia and the parvalbumin-containing class of cortical local circuit neurons. *Am J Psychiatry*, *154*(7), 1013-1015.
- Wood, S. J., Velakoulis, D., Smith, D. J., Bond, D., Stuart, G. W., McGorry, P. D., Brewer, W. J., Bridle, N., Eritiaia, J., Desmond, P., Singh, B., Copolov, D., & Pantelis, C. (2001). A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, *52*(1-2), 37-46.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *157*(1), 16-25.
- Wykes, T., Reeder, C., Williams, C., Corner, J., Rice, C., & Everitt, B. (2003). Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophr Res*, *61*(2-3), 163-174.
- Yeudall, L. T., Fromm, D., Reddon, J. R., & Stefanyk, W. O. (1986). Normative data stratified by age and sex for 12 neuropsychological tests. *Journal of Clinical Psychology*, *42*, 918-946.
- Young, K. A., Manaye, K. F., Liang, C., Hicks, P. B., & German, D. C. (2000). Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *47*(11), 944-953.
- Yuasa, S., Kurachi, M., Suzuki, M., Kadono, Y., Matsui, M., Saitoh, O., & Seto, H. (1995). Clinical symptoms and regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *246*(1), 7-12.

- Yücel, M., Pantelis, C., Stuart, G. W., Wood, S. J., Maruff, P., Velakoulis, D., Pipingas, A., Crowe, S. F., Tochon-Danguy, H. J., & Egan, G. F. (2002). Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *159*(2), 251-254.
- Zaidel, D. W., Esiri, M. M., & Harrison, P. J. (1997a). Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *154*(6), 812-818.
- Zaidel, D. W., Esiri, M. M., & Harrison, P. J. (1997b). The hippocampus in schizophrenia: lateralized increase in neuronal density and altered cytoarchitectural asymmetry. *Psychol Med*, *27*(3), 703-713.
- Zipursky, R. B., Lambe, E. K., Kapur, S., & Mikulis, D. J. (1998). Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, *55*(6), 540-546.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *86*(2), 103-126.

Teil V – Anhang

Anhang A: Wortlisten

Tabelle 39: Übersicht der während der magnetresonanztomografischen Untersuchung eingesetzten Wortlisten

(die Reihenfolge der Listen war für alle Probanden gleich, innerhalb der Listen wurden die Wörter randomisiert dargeboten)

Liste 1 (Encoding = Lernen)	Liste 2 (Encoding = Lernen)	Liste 3 (Encoding = Lernen)	Liste 4 (Encoding = Lernen)	Liste 5 (Baseline = Lesen)	Liste 6 (Encoding = Lernen)	Liste 7 (Encoding = Lernen)	Liste 8 (Encoding = Lernen)	Liste 9 ** (Baseline = Lesen)
Auge *	Arm	Anker	Akte *	Ball	Adler	Apfel	Abend	Alpen
Biene	Blei	Bluse *	Auto	Boden	Baum	Bohne	Bar	Beton
Clown	Bus	Brief	Birne	Garn *	Bein	Boot	Chor	Bett
Dorf	Dame	Buch	Figur	Hals	Brett	Burg	Dach	Brot
Ei	Erde	Erbse	Insel	Harfe	Foto	Esel	Echo *	Decke
Gabel	Hafer	Film	Kanal	Herd	Heft	Eule	Feuer	Eisen *
Gold	Haut *	Geld *	Kanu *	Kasse	Honig	Feld	Fisch	Fahne
Gurke	Henne	Hase	Kuh	Milch	Kakao	Hut	Glas	Faust *
Hahn	Jagd	Hotel	Mais	Minze	Kohl *	Kleid	Hafen	Gras
Helm	Jeans *	Iglu	Mond	Mund	Lampe	Krone	Jubel *	Haar
Kino	Kamm	Kopf	Post	Nagel	Luft	Meer	Kabel	Hof
Konto	Kerze	Leiter	Raupe	Orden	Lupe	Nase	Loch *	Hose
Musik	Kette	Maske *	Regen	Pult	Mast	Ohr	Maler	Koch
Netz *	Knopf	Ofen	Sand *	Schaf	Reis	Pelz	Nebel	Kreis
Palme	Krug	Pferd	Stift	See	Ring	Puppe *	Obst	Lied
Park	Liter	Rad	Stuhl	Tanz *	Sitz *	Radio	Palast	Metall *
Prinz	Maus	Saal	Tasse	Torte	Stufe	Rose	Rasen	Paket
Rum	Moor	Stern	Tenor	Tulpe	Tafel	Stein	Salz	Rind
Salat *	Orkan *	Suppe	Theke	Uhr	Tee	Stock *	Sturm	Schiff
Tinte	Schuh	Vogel	Wein	Weste	Tuch *	Tisch	Tor	Tiger
Ziege	Turm	Wind	Wiese	Wurm	Vase	Wagen	Wald	Villa
Zug	Wolle	Wolke	Zelt	Zeile *	Zahl	Zwirn *	Zoo	Zunge

(Legende: * nach Kürzung der Wortlisten im Rahmen der Hauptstudie entfallene Wörter;

** nach Darbietung der zweiten zu lesenden Liste erfolgte eine für die Probanden unerwartete Abfrage)

Anhang B: Parameter der Vorverarbeitung und Modellspezifikation

Vorverarbeitung unter SPM99:

1. Slice timing

no of subjects/sessions: 1

select sequence type: user specified (2:2:24 1:2:23)

reference slice (1 = bottom): 12

Interscan Interval (TR): 2.4 sec

Acquisition Time (TA): 2.4 sec

2. Realignment

No of subjects: 1

No of sessions for subject: 1

Which option? Coregister & Reslice

Reslice interpolation method? Sinc Interpolation

Create what? All Images + Mean Image

Adjust sampling errors? YES

3. Normalisation

Which option? Determine Parameters & Write Normalised

Image to determine parameters: mean image (aus Realignment)

Images to write normalised: alle Dateien aus Realignment (ra*.*)

Template image: EPI.img

Interpolation method? Bilinear Interpolation

Voxel Sizes? 2 2 2

4. Smoothing

smoothing (FWHM in mm): 10 10 10

select scans: alle Dateien aus Normalisierung (nra*.*)

Modellbildung für die einzelnen Probanden unter SPM99:

fMRI models

What would you like to do? specify and estimate a model

no of sessions: 1 (alle Dateien aus Smoothing: snra*.*)

Interscan interval: 2.4

no of conditions or trials: 3

name of trial 1: behalten

name of trial 2: vergessen

name of trial 3: baseline

SOA: variable

vector of onset (scans): behalten ...

 vergessen ...

 baseline ...

(jeweils die Nummern der entsprechenden Scans einfügen)

variable durations: no

parametric modulation: none

are these trials? events

select basis set: hrf (alone)

interaction among trials (Volterra): no

user specified regressors: 0

remove Global effects: scale

High-pass filter? none

Low-pass filter? hrf

Model intrinsic correlation? yone

Setup trial-specific F-contrasts? yes

estimate? now

Results (entsprechendes spm.mat des Probanden markieren)

define new contrast (t-contrast)

name: z.B. behalten > vergessen

contrast: 1 -1 0

mask with other contrast: no

corrected height threshold: no

threshold or p-value: .001

extend threshold (voxels): 10

Modellbildung für die Gruppenanalysen unter SPM99:

Basic models

select design type: one sample t-test (für Vergleiche innerhalb der Gruppe) bzw.
two sample t-test (für Vergleiche zwischen den Gruppen)

(Select images: den entsprechenden Einzelkontrast jedes Probanden –
z.B für „behalten > vergessen“ auswählen)

grand mean scaling? no grand mean scaling

explicit mask images? No

global calculation? Omit

estimate now

Results (entsprechendes spm.mat markieren)

define new contrast (t-contrast)

name: z.B. behalten > vergessen

contrast: 1 (bei Vergleichen innerhalb einer Gruppe) bzw.

1 -1 oder -1 1 (bei Vergleichen zwischen den Gruppen)

mask with other contrast: no

corrected height threshold: no

threshold or p-value: .001

extend threshold (voxels): 10

Vorverarbeitung unter SPM2:

1. Slice timing

no of subjects/sessions: 1

select sequence type: user specified (2:2:30 1:2:29)

reference slice (1 = bottom): 15

Interscan Interval (TR): 2.7 sec

Acquisition Time (TA): 2.7 sec

2. Realignment & Unwarping

No of subjects: 1

No of sessions for subject: 1

Model field changes w.r.t.: Pitch and Roll

Create what? All Images + Mean Image

3. Normalisation

Which option? Determine Parameters & Write Normalised

Template image: EPI.img

Source image: mean image (aus Realignment)

Images to write: alle Dateien aus Realignment (ua*.*)

4. Smoothing

smoothing (FWHM in mm): 10 10 10

select scans: alle Dateien aus Normalisierung (wua*.*)

Modellbildung für die einzelnen Probanden unter SPM2:

1. fMRI

specify design or data: design

Interscan interval (secs): 2.7

scans per session: 342

specify design in: scans

select basis set: hrf

model interactions (Volterra): no

number of conditions/trials: 3

name of condition/trial 1: behalten

vector of onsets - behalten (die Nummern der entsprechenden Scans einfügen)

durations (events = 0): 0

parametric modulation: none

name of condition/trial 1: vergessen (Rest s. "behalten")

name of condition/trial 1: baseline (Rest s. "behalten")

Session 1: other regressors; user specified: 0

2. fMRI

specify design or data: data

entsprechendes spm.mat markieren

select scans: alle Dateien aus Smoothing: (swua*.*)

remove Global effects: scale

High-pass filter? None

correct for serial correlations? None

3. Estimate

4. Results

define new contrast (t-contrast)

name: z.B. behalten > vergessen 1 -1 0

contrast: 1 -1 0

mask with other contrast: no

p value adjustment to control: none

threshold or p-value: .001

extend threshold (voxels): 10

Modellbildung für die Gruppenanalysen unter SPM2:

Basic models

select design type: one sample t-test (für Vergleiche innerhalb der Gruppe) bzw.
two sample t-test (für Vergleiche zwischen den Gruppen)

(Select images: den entsprechenden Einzelkontrast jedes Probanden –
z.B für „behalten > vergessen“ auswählen)

grand mean scaling? no grand mean scaling

explicit mask images? No

global calculation? Omit

estimate now

Results (entsprechendes spm.mat markieren)

define new contrast (t-contrast)

name: z.B. behalten > vergessen

contrast: 1 (bei Vergleichen innerhalb einer Gruppe) bzw.

1 -1 oder -1 1 (bei Vergleichen zwischen den Gruppen)

mask with other contrast: no

corrected height threshold: no

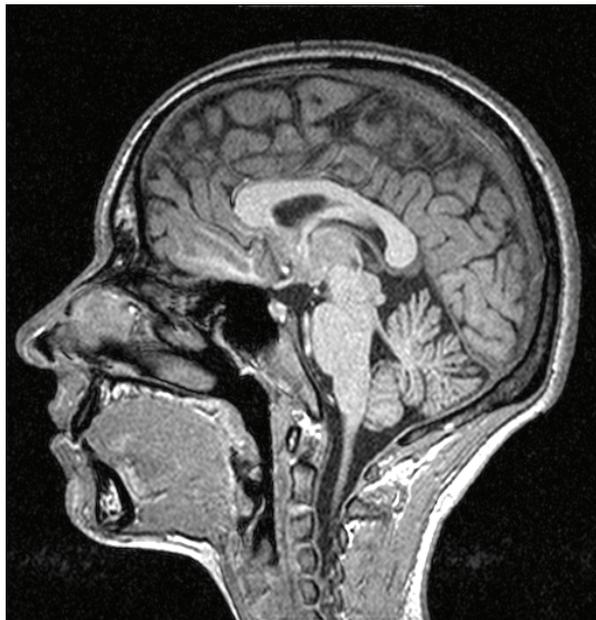
threshold or p-value: .001

extend threshold (voxels): 10

Anhang C: Informationsmaterial

Aushang

Teilnehmer gesucht!



Lust auf ein Bild vom eigenen Gehirn?

Wir suchen Freiwillige (Alter: 18 - 60 Jahre) für die Untersuchung von Gehirnfunktionen mit Hilfe der Magnetresonanztomografie (MRT).

Für dieses Verfahren sind keine Nebenwirkungen bekannt.

Die MRT dauert etwa eine halbe Stunde.

Der gesamte Zeitaufwand beträgt ca. 2,5 Std.

Sie erhalten eine Aufwandsentschädigung von 20 Euro.

Weitere Informationen:

Ansprechpartne

Dipl.-Psych. Sibylle Heinze

Telefon

0201 / 7227 - 226

E-Mail

sibylle.heinze@uni-essen.de

Anschrift

Rheinische Kliniken
Virchowstr. 147
45174 Essen



Rheinische Kliniken Essen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie



Patienteninformation

über die Durchführung einer Studie zur

**Evaluation von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie unter
Verwendung funktioneller Magnetresonanztomografie**

Untersuchungsleiter: Name: _____
Anschrift: Rheinische Kliniken Essen
Virchowstr. 147
45174 Essen
Telefon/Fax: 0201-7227-226 / -303

Name des Patienten: _____ Geburtsdatum: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr behandelnder Arzt hat Ihnen die Teilnahme an einer Studie zur Beurteilung von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie angeboten. Bevor Sie sich entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, sollten Sie diese Patienteninformation aufmerksam lesen und eventuell verbleibende Fragen mit dem Untersuchungsleiter besprechen. Lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung.

Wozu dient diese Studie?

Nach dem aktuellen Wissensstand kann zu den Symptomen der Schizophrenie eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses gehören. Dabei kann es auch zu verminderter Hirnaktivierung beim Erlernen neuer Informationen kommen. Es ist jedoch noch unklar, welche Hirnregionen genau betroffen sind. Diese Studie dient der Untersuchung von Gedächtnisfertigkeiten. Dabei geht es vor allem um die Einprägung von Wörtern oder Sätzen. Die gewonnen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, das Verständnis der Grundlagen der Schizophrenie zu erweitern und die künftige Behandlung von Patienten mit dieser Erkrankung zu verbessern. Für die Teilnehmer selbst hat die Studie und die damit verbundenen Untersuchungen keinen persönlichen Nutzen.

Wie läuft die Studie ab?

Jeder Teilnehmer wird im Rahmen der Studie innerhalb einer Woche drei Untersuchungstermine wahrnehmen. Am ersten Termin findet innerhalb eines Gespräches eine Einschätzung Ihrer Symptome statt, um festzuhalten, wie Sie sich zur Zeit fühlen. Dieser Untersuchungsteil wird etwa 90 Minuten dauern. Am zweiten Termin werden eine Reihe neuropsychologischer Untersuchungsverfahren durchgeführt, mit denen verschiedene Bereiche von Aufmerksamkeit und Gedächtnis untersucht werden. Dies wird etwa 70 Minuten in Anspruch nehmen. Am dritten Termin findet die Magnetresonanztomografie statt. Während Sie im Magnetresonanztomografen liegen, erfolgt zunächst eine achtminütige Strukturaufnahme Ihres Gehirns. Anschließend werden Sie gebeten, Listen mit Wörtern zu lernen. Diese Wörter sehen Sie über einen Spiegel, der sich über Ihren Augen befindet. Damit Sie die Wörter gut lesen können, wird der Raum während der Untersuchung abgedunkelt. Während des Lernens werden Aufnahmen Ihres Gehirns gemacht. Dies ist mit einer gewissen Lärmbelastung verbunden, deshalb tragen Sie zum Lärmschutz Kopfhörer. Es handelt sich um insgesamt neun Listen mit jeweils 19 Wörtern. Sieben dieser Listen sind zu lernen und zwei zu lesen. Wir teilen Ihnen vor jeder Liste über den Kopfhörer mit, ob diese zu lernen ist und fragen Sie am Ende der Liste, welche Wörter Sie behalten haben. Die Magnetresonanztomografie wird etwa 30 Minuten dauern; mit der nötigen Vor- und Nachbereitung dauert der Termin etwa 60 Minuten. Das Gespräch zur Symptomeinschätzung und die neuropsychologische Untersuchung finden an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Kliniken Essen statt. Die Magnetresonanztomografie findet am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Essen statt. Der Untersuchungsleiter begleitet Sie während der Magnetresonanztomografie.

Risiken und mögliche Nebenwirkungen

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) ist mit keiner bekannten Belastung für Sie verbunden und kommt ohne Verwendung von Röntgenstrahlen aus. An dieser Untersuchung dürfen Sie jedoch nicht teilnehmen, wenn sie schwanger sind, Sie einen Herzschrittmacher, eine Tätowierung oder Metallimplantate (wie z.B. auch Piercings, die Sie nicht entfernen können) besitzen. Manche Personen mit Raumangst könnten Probleme bei der fMRI-Untersuchung bekommen. Falls Sie unter Raumangst leiden, sollten Sie an dieser Studie nicht teilnehmen. Im Rahmen der Studie werden keine neuen Substanzen oder Methoden eingesetzt. **Es wird darauf hingewiesen, dass keine Wege-Unfallversicherung besteht, welche Versicherungsschutz für Unfälle, die sich auf dem direkten Weg von und zu durch die Studie bedingten Untersuchungen ereignen, gewährleisten würde.**

Vertraulichkeit und Datenschutz

Bei der Durchführung der Studie werden persönliche Daten und medizinische Befunde von Ihnen erhoben und niedergeschrieben. Diese Daten werden anonymisiert gespeichert und weiterverarbeitet (d.h. ohne Nennung von Namen und Adresse und in einer Form, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person zulässt). Die anonymisierten Daten werden ausschließlich für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen verwendet.

Die Studienteilnahme ist freiwillig!

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig und hat keinen Einfluß auf Ihre sonstige Behandlung. Sie können die Teilnahme auch jederzeit während der Untersuchung widerrufen. Hieraus erwachsen Ihnen keine Nachteile.

Essen, den _____
Datum

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Untersuchungsleiters



Rheinische Kliniken Essen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie



Einverständniserklärung

Evaluation von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie unter Verwendung funktioneller Magnetresonanztomografie

Untersuchungsleiter: Name: _____
Anschrift: Rheinische Kliniken Essen
Virchowstr. 147
45174 Essen
Telefon/Fax: 0201-7227-226 / -303

Name des Patienten: _____ Geburtsdatum: _____

Ich bin durch den Untersuchungsleiter über Zweck, Ablauf und Bedeutung der Studie sowie alle Vorteile und Risiken, die damit verbunden sein könnten, aufgeklärt worden. Die schriftliche Patienteninformationen habe ich gelesen und verstanden. Alle meine Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Ich hatte genug Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen. Mit der Untersuchung meiner Symptomatik, der neuropsychologischen Untersuchung und der fMRI-Untersuchung bin ich einverstanden. Ich wurde in Kenntnis gesetzt, dass eine Wege-Unfallversicherung nicht besteht. Ich wurde darüber informiert, daß ich die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen kann, ohne daß mir daraus Nachteile entstehen. Ich erkläre mich freiwillig bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass die erhobenen Studiendaten in anonymisierter Form gespeichert, weiterverarbeitet und für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen verwendet werden dürfen. Für den Fall, dass sich während der Magnetresonanztomografie ein Verdacht auf hirnanatomische Auffälligkeiten ergibt, bin ich damit einverstanden, dass ich darüber informiert werde und meine Aufnahmen einem Facharzt für Radiologie vorgelegt werden.

Essen, den _____
Datum

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Untersuchungsleiters



Rheinische Kliniken Essen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie



Probandeninformation

über die Durchführung einer Studie zur

Evaluation von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie unter Verwendung funktioneller Magnetresonanztomografie

Untersuchungsleiter: Name: _____
Anschritt: Rheinische Kliniken Essen
Virchowstr. 147
45174 Essen
Telefon/Fax: 0201-7227-226 / -303

Name des Probanden: _____ Geburtsdatum: _____

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,
Ihnen wurde die Teilnahme an einer Studie zur Beurteilung von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie angeboten, da auch Daten von gesunden Personen benötigt werden, um die Ergebnisse vergleichen zu können. Bevor Sie sich entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, sollten Sie diese Probandeninformation aufmerksam lesen und eventuell verbleibende Fragen mit dem Untersuchungsleiter besprechen. Lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung.

Wozu dient diese Studie?

Nach dem aktuellen Wissensstand kann zu den Symptomen der Schizophrenie eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses gehören. Dabei kann es auch zu verminderter Hirnaktivierung beim Erlernen neuer Informationen kommen. Es ist jedoch noch unklar, welche Hirnregionen genau betroffen sind. Diese Studie dient der Untersuchung von Gedächtnisfertigkeiten. Dabei geht es vor allem um die Einprägung von Wörtern oder Sätzen. Die gewonnen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, das Verständnis der Grundlagen der Schizophrenie zu erweitern und die künftige Behandlung von Patienten mit dieser Erkrankung zu verbessern. Für die Teilnehmer selbst hat die Studie und die damit verbundenen Untersuchungen keinen persönlichen Nutzen.

Wie läuft die Studie ab?

Die Untersuchung gliedert sich in zwei Teile. Zunächst werden neben der Erhebung allgemeiner Probandendaten eine Reihe neuropsychologischer Untersuchungsverfahren durchgeführt, mit denen verschiedene Bereiche von Aufmerksamkeit und Gedächtnis untersucht werden. Dies wird etwa 70 Minuten in Anspruch nehmen. Im zweiten Teil findet die Magnetresonanztomografie statt. Während Sie im Magnetresonanztomografen liegen, erfolgt zunächst eine achtminütige Strukturaufnahme Ihres Gehirns. Anschließend werden Sie gebeten, Listen mit Wörtern zu lernen. Diese Wörter sehen Sie über einen Spiegel, der sich über Ihren Augen befindet. Damit Sie die Wörter gut lesen können, wird der Raum während der Untersuchung abgedunkelt. Während des Lernens werden Aufnahmen Ihres Gehirns gemacht. Dies ist mit einer gewissen Lärmbelastung verbunden, deshalb tragen Sie zum Lärmschutz Kopfhörer. Es handelt sich um insgesamt neun Listen mit jeweils 19 Wörtern. Sieben dieser Listen sind zu lernen und zwei zu lesen. Wir teilen Ihnen vor jeder Liste über den Kopfhörer mit, ob diese zu lernen ist und fragen Sie am Ende der Liste, welche Wörter Sie behalten haben. Die Magnetresonanztomografie wird etwa 30 Minuten dauern; mit der nötigen Vor- und Nachbereitung dauert der Termin etwa 60 Minuten. Die neuropsychologische Untersuchung findet an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Kliniken Essen statt. Die Magnetresonanztomografie findet am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Essen statt. Der Untersuchungsleiter begleitet Sie während der Magnetresonanztomografie.

Risiken und mögliche Nebenwirkungen

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) ist mit keiner bekannten Belastung für Sie verbunden und kommt ohne Verwendung von Röntgenstrahlen aus. An dieser Untersuchung dürfen Sie jedoch nicht teilnehmen, wenn sie schwanger sind, Sie einen Herzschrittmacher, eine Tätowierung oder Metallimplantate (wie z.B. auch Piercings, die Sie nicht entfernen können) besitzen. Manche Personen mit Raumangst könnten Probleme bei der fMRI-Untersuchung bekommen. Falls Sie unter Raumangst leiden, sollten Sie an dieser Studie nicht teilnehmen. Im Rahmen der Studie werden keine neuen Substanzen oder Methoden eingesetzt. **Es wird darauf hingewiesen, dass keine Wege-Unfallversicherung besteht, welche Versicherungsschutz für Unfälle, die sich auf dem direkten Weg von und zu durch die Studie bedingten Untersuchungen ereignen, gewährleisten würde.**

Vertraulichkeit und Datenschutz

Bei der Durchführung der Studie werden persönliche Daten und medizinische Befunde von Ihnen erhoben und niedergeschrieben. Diese Daten werden anonymisiert gespeichert und weiterverarbeitet (d.h. ohne Nennung von Namen und Adresse und in einer Form, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person zulässt). Die anonymisierten Daten werden ausschließlich für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen verwendet.

Die Studienteilnahme ist freiwillig!

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können die Teilnahme auch jederzeit während der Untersuchung widerrufen. Hieraus erwachsen Ihnen keine Nachteile. Für Ihre Teilnahme erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von € 20,-.

Essen, den _____
Datum

Unterschrift des Probanden

Unterschrift des Untersuchungsleiters



Rheinische Kliniken Essen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie



Einverständniserklärung

Evaluation von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie unter Verwendung funktioneller Magnetresonanztomografie

Untersuchungsleiter: Name: _____
Anschritt: Rheinische Kliniken Essen
Virchowstr. 147
45174 Essen
Telefon/Fax: 0201-7227-226 / -303

Name des Probanden: _____ Geburtsdatum: _____

Ich bin durch den Untersuchungsleiter über Zweck, Ablauf und Bedeutung der Studie sowie alle Vorteile und Risiken, die damit verbunden sein könnten, aufgeklärt worden. Die schriftliche Probandeninformationen habe ich gelesen und verstanden. Alle meine Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Ich hatte genug Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen. Mit der neuropsychologischen Untersuchung und der fMRI-Untersuchung bin ich einverstanden. Ich wurde in Kenntnis gesetzt, dass eine Wege-Unfallversicherung nicht besteht. Ich wurde darüber informiert, daß ich die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen kann, ohne daß mir daraus Nachteile entstehen. Ich erkläre mich freiwillig bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass die erhobenen Studiendaten in anonymisierter Form gespeichert, weiterverarbeitet und für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen verwendet werden dürfen. Für den Fall, dass sich während der Magnetresonanztomografie ein Verdacht auf hirnanatomische Auffälligkeiten ergibt, bin ich damit einverstanden, dass ich darüber informiert werde und meine Aufnahmen einem Facharzt für Radiologie vorgelegt werden.

Essen, den _____
Datum

Unterschrift des Probanden

Unterschrift des Untersuchungsleiters

Rheinische Kliniken Essen - Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie -

Magnetresonanztomografie (MRT): Fragebogen für Untersuchungsteilnehmer

angelehnt an F.G. Shellock (2002): Magnetic Resonance (MR) Environment Screening Form for Individuals

Das MR-System besitzt ein starkes Magnetfeld. Dies könnte riskant sein für Personen, die den MR-Raum betreten, wenn sie bestimmte metallische, elektronische oder mechanische Implantate, Hilfsmittel oder Gegenstände mit sich führen. Aus diesem Grund müssen ALLE Personen diesen Fragebogen ausfüllen, BEVOR sie den MR-Raum betreten. **Bitte beachten Sie: das MR-System ist IMMER eingeschaltet!**

Messdatum: _____ Name: _____ Vorname: _____

Adresse: _____ Tel: _____

Geburtsdatum: _____ Grund der MRT: Studienteilnahme zu unters. Körperteil: Kopf

Geschlecht: _____ Größe: _____ Gewicht: _____ kg

Pbn-Code: _____ VL: _____ Tel. VL: 0201 / 7227 - 226

1. Hatten Sie jemals irgend eine Art von Operation oder chirurgischem Eingriff? Ja Nein
Falls ja: Datum: _____ Art der Operation: _____

2. Hatten Sie jemals eine Augenverletzung durch ein metallisches Objekt?
(z.B. Metallsplitter, Fremdkörper)? Ja Nein
Falls ja, bitte beschreiben: _____
3. Wurden Sie jemals durch ein metallisches Objekt oder einen Fremdkörper verletzt (z.B. Geschoss, Projektil, Schrapnell)? Ja Nein
Falls ja, bitte beschreiben: _____
4. Besitzen Sie eine Tätowierung? Ja Nein
Falls ja: Körperstelle: _____ Motiv: _____ Größe: _____ Farbe: s/w bunt
5. Für weibliche Teilnehmer: Sind Sie schwanger oder vermuten Sie, schwanger zu sein? Ja Nein

WARNUNG: Bestimmte Implantate, Hilfsmittel oder Gegenstände könnten ein Risiko im MR-Raum für Sie darstellen. Betreten Sie nicht den MR-Raum, falls Sie noch Fragen oder Bedenken bezüglich eines Implantats, Hilfsmittels oder Gegenstands haben.

Bitte ankreuzen, ob Sie Folgendes besitzen:

- | | | | | | |
|-----------------------------|-------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | Aneurysma-Klip | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | irgendein Metallfragment oder Fremdkörper |
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | Herzschrittmacher / Defibrillator | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | interne / externe Medikamenteninfusionshilfe |
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | elektronisches oder magnetisches Implantat oder Hilfsmittel | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | irgendeine Art von Prothese (künstliche Gliedmaße, Zahnprothese) |
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | implantierte Hörhilfe / Hörgerät (vor Betreten des MR-Raums ausziehen) | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | irgendein anderes äußeres oder inneres metallisches Objekt |
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein | sonstiges nichtmagnetisches Implantat: | _____ | | |

WICHTIG

Entfernen Sie alle metallischen Gegenstände bevor Sie den MR-Raum betreten: Hörgerät, Zahnprothese/ -spange, Piepser, Handy, Schlüssel, Brille, Haarklammern, Haarspangen, Schmuck (auch Piercings), Uhr, Sicherheitsnadeln, Büroklammern, Kredit- und Bankkarten, Karten mit Magnetstreifen, Münzen, Stifte, Taschenmesser, Nagelknipser/-schere, Schuhe mit Stahlkappen oder -sohlen, Werkzeuge, Gürtel, BH, Schminke. Die Mitnahme von metallischen Gegenständen in den MR-Raum ist ausdrücklich untersagt.

Bitte wenden Sie sich VOR Betreten des MR-Raums an den Untersuchungsleiter, falls Sie noch Fragen oder Bedenken haben sollten.

Ich versichere die Richtigkeit der obigen Angaben nach bestem Wissen. Ich habe die gesamten Informationen gelesen und verstanden; alle aufgetretenen Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Essen, den _____ Datum
 _____ Unterschrift des Teilnehmers
 _____ Unterschrift des Untersuchungsleiters

Anhang D: Statistische Analyse der demografischen, klinischen und neuropsychologischen Daten sowie der Behaltensleistung

Tabelle 40: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der demografischen Variablen von der Normalverteilung

	Patientengruppe (N = 18)		Kontrollgruppe (N = 15)	
	K-S-Z	(Signifikanz)	K-S-Z	(Signifikanz)
Alter	.84	(.47)	.63	(.81)
Schuljahre	1.08	(.20)	1.10	(.18)
Ausbildungsjahre	.90	(.39)	.81	(.52)
Universitätsjahre	2.28	(.00)	2.07	(.00)
MWT-B	.83	(.50)	.91	(.38)

(Legende: N = Anzahl; K-S-Z = Kolmogorov-Smirnov-Z;
MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: prämorbid Intelligenz)

Tabelle 41: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der demografischen Variablen

	F-Wert	df1	df2	(Signifikanz)
Alter	4.24	1	31	.05
Schuljahre	.21	1	31	.65
Ausbildungsjahre	.00	1	31	.97
Universitätsjahre	2.59	1	31	.12
MWT-B	1.593	1	31	.22

(Legende: df = Freiheitsgrade;
MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: prämorbid Intelligenz)

Tabelle 42: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Symptomausprägung von der Normalverteilung

	Patientengruppe (N = 18)	
	K-S-Z	(Signifikanz)
PANSS positiv	.81	.52
PANSS negativ	1.06	.21
PANSS positiv minus negativ	.75	.63
PANSS global	.86	.45
PANSS gesamt	.82	.52
PANSS Desorganisation	.69	.72
PANSS positiv ohne Desorganisation	1.03	.24
PANSS negativ ohne Desorganisation	1.04	.23
BPRS	1.17	.13
CGI aktuell	.96	.32
GAF-S aktuell	.54	.93

(Legende: N = Anzahl; K-S-Z = Kolmogorov-Smirnov-Z; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; GAF-S = Global Assessment of Functioning Scale)

Tabelle 43: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der neuropsychologischen Testwerte von der Normalverteilung

	Patientengruppe (N = 18)		Kontrollgruppe (N = 15)	
	K-S-Z	(Signifikanz)	K-S-Z	(Signifikanz)
WMS-R visuell I	1.07	(.20)	.82	(.52)
WMS-R visuell II	.66	(.78)	.75	(.63)
WMS-R Text I	.74	(.65)	.80	(.54)
WMS-R Text II	.46	(.98)	.59	(.88)
TMT A Zeit (Sekunden)	.54	(.93)	.61	(.85)
TMT B Zeit (Sekunden)	.89	(.40)	.66	(.78)
TMT B minus A	1.11	(.17)	.56	(.92)
LPS mentale Rotation	1.07	(.20)	.65	(.80)
FAS gesamt	.46	(.98)	.74	(.65)y
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert richtige)	.64	(.80)	.49	(.97)
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert Zeit)	.50	(.97)	.71	(.70)
CGT-M Gedächtnis (Standardwert richtige)	.79	(.56)	.86	(.45)
CGT-M Gedächtnis (Standardwert Zeit)	.38	(1.00)	.59	(.87)

(Legende: s.u.)

Tabelle 44: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der neuropsychologischen Testleistung

	F-Wert	df1	df2	(Signifikanz)
WMS-R visuell I	4.57	1	31	(.04)
WMS-R visuell II	7.49	1	31	(.01)
WMS-R Text I	.01	1	31	(.92)
WMS-R Text II	.07	1	31	(.79)
TMT A Zeit (Sekunden)	5.58	1	31	(.02)
TMT B Zeit (Sekunden)	6.87	1	31	(.01)
TMT B minus A	5.62	1	31	(.02)
LPS mentale Rotation	.96	1	31	(.34)
FAS gesamt	.52	1	31	(.48)
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert richtige)	.05	1	31	(.83)
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert Zeit)	15.00	1	31	(.00)
CGT-M Gedächtnis (Standardwert richtige)	.01	1	31	(.94)
CGT-M Gedächtnis (Standardwert Zeit)	5.17	1	31	(.03)

(Legende: N = Anzahl; K-S-Z = Kolmogorov-Smirnov-Z; df = Freiheitsgrade; WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; TMT = Trail Making Test; LPS = Leistungsprüfsystem; FAS = Wortflüssigkeit; CGT-M = Computerisierter Gedächtnistest München)

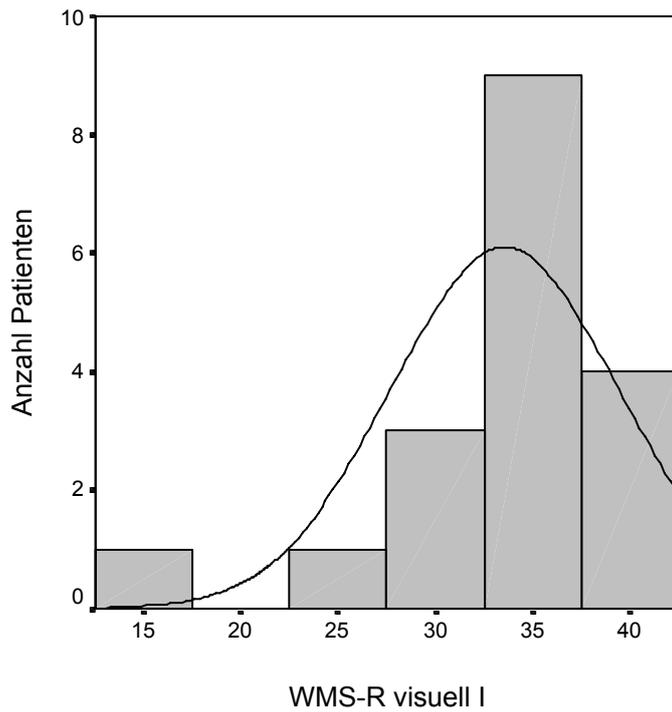


Abbildung 71: Verteilung der Testwerte des visuellen Kurzzeitgedächtnisses aus der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) in der Patientengruppe

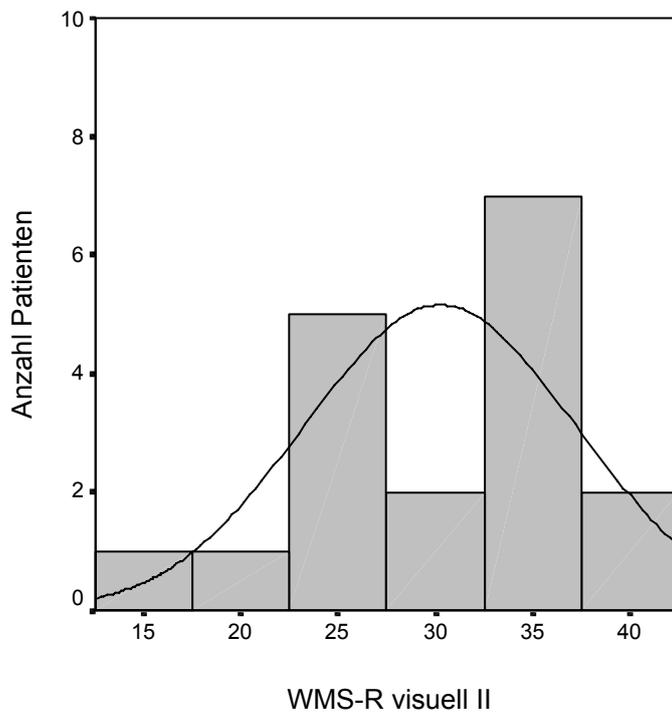


Abbildung 72: Verteilung der Testwerte des visuellen Langzeitgedächtnisses aus der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) in der Patientengruppe

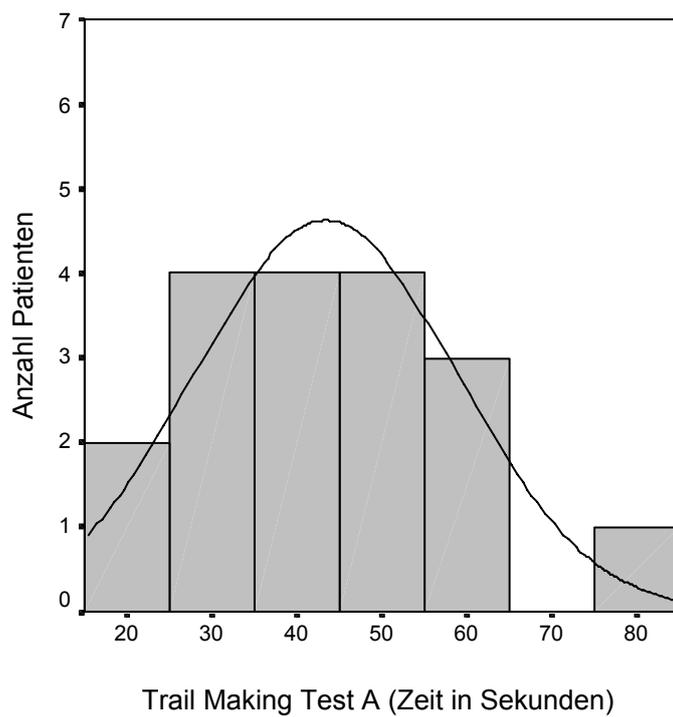


Abbildung 73: Verteilung der Bearbeitungszeit des Trail Making Test A in der Patientengruppe

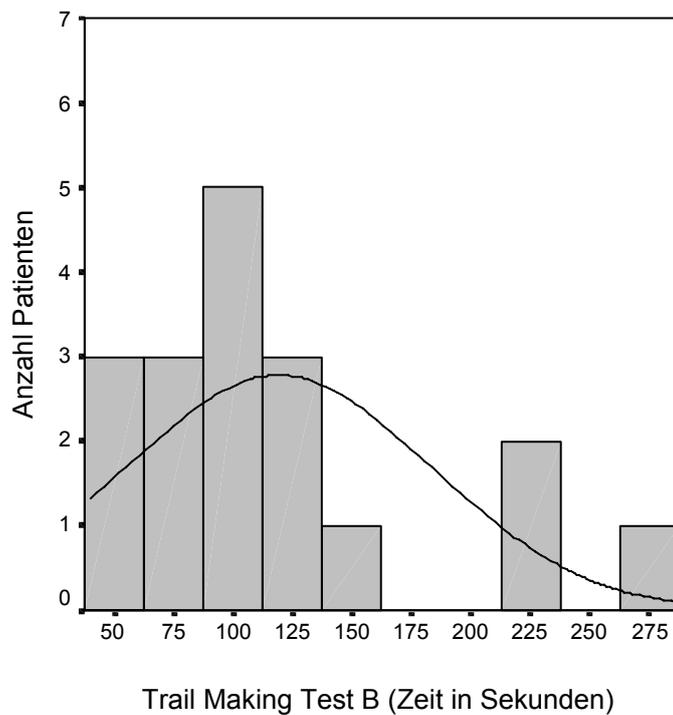


Abbildung 74: Verteilung der Bearbeitungszeit des Trail Making Test B in der Patientengruppe

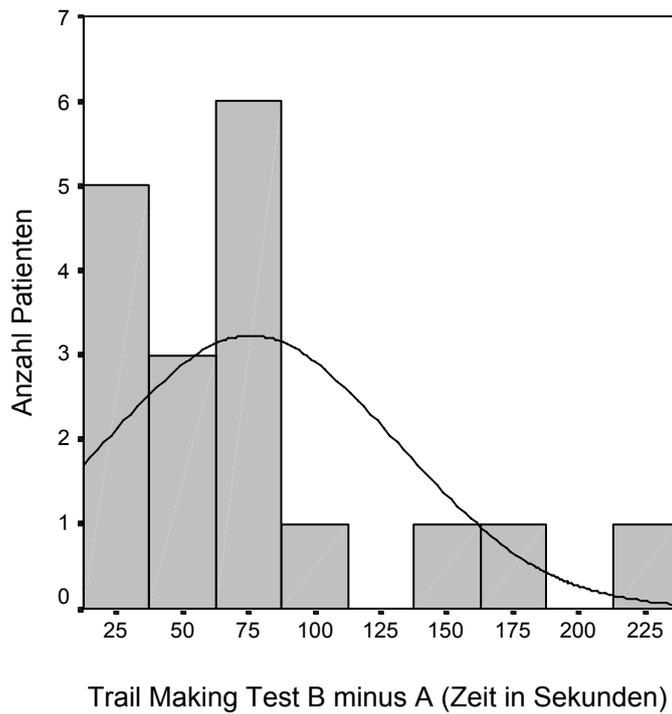


Abbildung 75: Verteilung der Differenz in der Bearbeitungszeit des Trail Making Test B minus A in der Patientengruppe

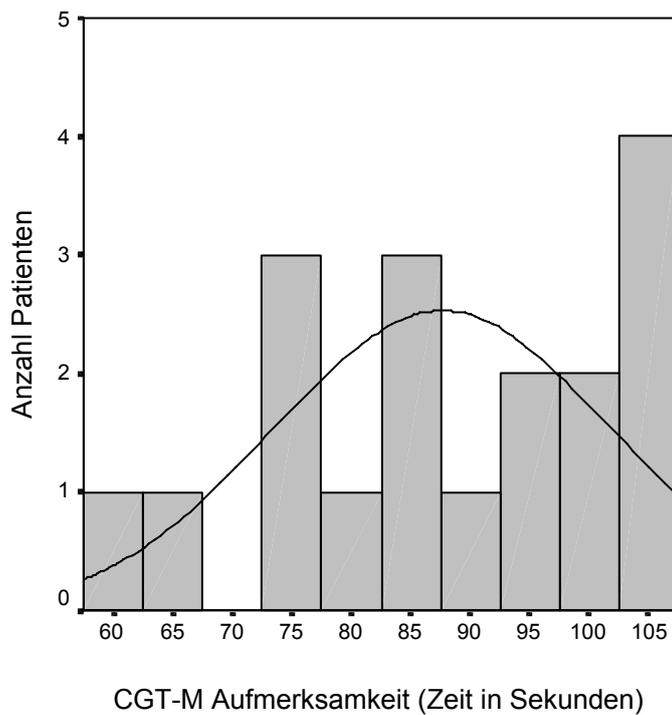


Abbildung 76: Verteilung der Standardwerte der Bearbeitungszeit des Computerisierten Aufmerksamkeits-tests (CGT-M) in der Patientengruppe

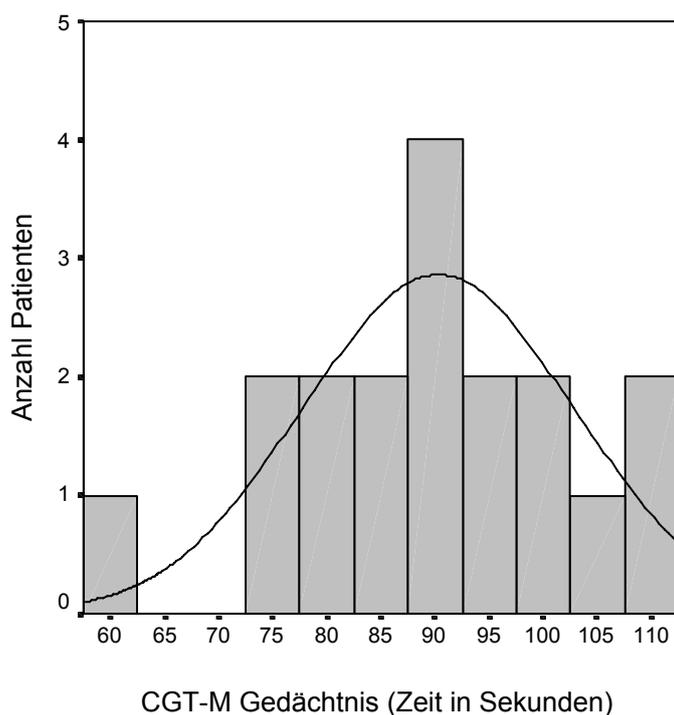


Abbildung 77: Verteilung der Standardwerte der Bearbeitungszeit des Computerisierten Gedächtnistests (CGT-M) in der Patientengruppe

Tabelle 45: Neuropsychologisches Testprofil der Patienten (auf die Kontrollgruppe z-transformierte Werte)

	Mittlerer Z-Wert	(SD)	Minimum	Maximum
WMS-R visuell I	-1.38	(2.20)	-7.96	1.03
WMS-R visuell II	-1.67	(2.20)	-7.12	1.42
WMS-R Text I	-.71	(.80)	-2.30	.65
WMS-R Text II	-.82	(.77)	-2.16	.54
TMT A Zeit (Sekunden)*	-2.04	(2.02)	-6.96	.88
TMT B Zeit (Sekunden)*	-2.62	(2.70)	-9.14	.06
TMT B minus A*	-2.32	(2.74)	-9.34	.43
LPS mentale Rotation	-1.67	(.84)	-2.72	.24
FAS gesamt	-1.54	(1.22)	-3.37	.74
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert richtige)	-.74	(1.06)	-2.66	.76
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert Zeit)	-3.16	(2.98)	-9.18	.70
CGT-M Gedächtnis (Standardwert richtige)	-1.08	(.82)	-2.38	.56
CGT-M Gedächtnis (Standardwert Zeit)	-1.94	(2.22)	-7.12	1.73

(Legende: SD = Standardabweichung; WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; TMT = Trail Making Test; LPS = Leistungsprüfsystem; FAS = Wortflüssigkeit; CGT-M = Computerisierter Gedächtnistest München; * = Vorzeichen umgekehrt)

Tabelle 46: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Gesamt-Behaltensleistung von der Normalverteilung

	Patientengruppe (N = 18)		Kontrollgruppe (N = 15)	
	K-S-Z	(Signifikanz)	K-S-Z	(Signifikanz)
Sofortige Abfrage	.99	(.28)	.87	(.44)
Verzögerte Abfrage (nach 30 Minuten)	1.40	(.04)	.81	(.53)
Verzögerte Abfrage (nach 24 Stunden) *	.97	(.30)	.81	(.54)

(Legende: N = Anzahl; K-S-Z = Kolmogorov-Smirnov-Z; * = 16 Patienten, 12 Kontrollpersonen)

Tabelle 47: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der sofortigen Abfrage von der Normalverteilung

	Patientengruppe (N = 18)		Kontrollgruppe (N = 15)	
	K-S-Z	(Signifikanz)	K-S-Z	(Signifikanz)
Liste 1	.82	(.51)	.74	(.64)
Liste 2	.91	(.37)	.65	(.80)
Liste 3	.55	(.93)	.91	(.38)
Liste 4	1.02	(.25)	.61	(.85)
Liste 6	.85	(.47)	.54	(.93)
Liste 7	.94	(.34)	1.01	(.26)
Liste 8	.65	(.79)	.65	(.79)
Base 2	1.05	(.22)	.60	(.86)

(Legende: N = Anzahl; K-S-Z = Kolmogorov-Smirnov-Z;
Base 2 = zweite zu lesende Liste mit unerwarteter Abfrage)

Tabelle 48: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten von der Normalverteilung

	Patientengruppe (N = 18)		Kontrollgruppe (N = 15)	
	K-S-Z	(Signifikanz)	K-S-Z	(Signifikanz)
Liste 1	1.02	(.25)	.86	(.44)
Liste 2	1.26	(.08)	.64	(.81)
Liste 3	.77	(.59)	.49	(.97)
Liste 4	1.09	(.18)	.56	(.91)
Liste 6	1.30	(.07)	.79	(.57)
Liste 7	1.12	(.16)	.67	(.76)
Liste 8	1.13	(.16)	.96	(.31)
Base 2	1.35	(.05)	.78	(.58)

(Legende: N = Anzahl; K-S-Z = Kolmogorov-Smirnov-Z;
Base 2 = zweite zu lesende Liste mit unerwarteter Abfrage)

Tabelle 49: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der verzögerten Abfrage nach 24 Std. von der Normalverteilung

	Patientengruppe (N = 16)		Kontrollgruppe (N = 12)	
	K-S-Z	(Signifikanz)	K-S-Z	(Signifikanz)
Liste 1	.69	(.72)	.90	(.40)
Liste 2	1.18	(.12)	.87	(.44)
Liste 3	1.18	(.12)	.70	(.71)
Liste 4	1.17	(.13)	.77	(.60)
Liste 6	1.12	(.17)	.72	(.68)
Liste 7	1.02	(.25)	1.12	(.16)
Liste 8	.73	(.66)	.90	(.40)
Base 2	1.47	(.03)	1.06	(.22)

(Legende: N = Anzahl; K-S-Z = Kolmogorov-Smirnov-Z;
Base 2 = zweite zu lesende Liste mit unerwarteter Abfrage)

Tabelle 50: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der Gesamt-Behaltensleistung

	F-Wert	df1	df2	(Signifikanz)
Sofortige Abfrage	.02	1	31	(.90)
Verzögerte Abfrage (nach 30 Minuten)	.96	1	31	(.34)
Verzögerte Abfrage (nach 24 Stunden) *	.78	1	26	(.39)

(Legende: df = Freiheitsgrade)

Tabelle 51: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der sofortigen Abfrage

	F-Wert	df1	df2	(Signifikanz)
Liste 1	.00	1	29	(.99)
Liste 2	1.28	1	29	(.27)
Liste 3	1.74	1	29	(.20)
Liste 4	.66	1	29	(.42)
Liste 6	.03	1	29	(.85)
Liste 7	1.05	1	29	(.31)
Liste 8	1.29	1	29	(.27)
Base 2	.08	1	29	(.79)

(Legende: df = Freiheitsgrade; Base 2 = zweite zu lesende Liste mit unerwarteter Abfrage)

Tabelle 52: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten

	F-Wert	df1	df2	(Signifikanz)
Liste 1	9.86	1	29	(.00)
Liste 2	.15	1	29	(.70)
Liste 3	.74	1	29	(.40)
Liste 4	.10	1	29	(.76)
Liste 6	.01	1	29	(.93)
Liste 7	.01	1	29	(.93)
Liste 8	1.64	1	29	(.21)
Base 2	.15	1	29	(.70)

(Legende: df = Freiheitsgrade; Base 2 = zweite zu lesende Liste mit unerwarteter Abfrage)

Tabelle 53: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der verzögerten Abfrage nach 24 Stunden

	F-Wert	df1	df2	(Signifikanz)
Liste 1	2.38	1	24	(.14)
Liste 2	.16	1	24	(.70)
Liste 3	.64	1	24	(.43)
Liste 4	.03	1	24	(.87)
Liste 6	1.07	1	24	(.31)
Liste 7	.28	1	24	(.60)
Liste 8	2.05	1	24	(.16)
Base 2	.01	1	24	(.92)

(Legende: df = Freiheitsgrade; Base 2 = zweite zu lesende Liste mit unerwarteter Abfrage)

Tabelle 54: Korrelationen der klinischen Variablen (Symptomatik, Erkrankungsverlauf, Medikamente und Nebenwirkungen) mit den neuropsychologischen Testergebnissen in der Patientengruppe (N = 18)

		WMS-R visuell I	WMS-R visuell II	WMS-R Text I	WMS-R Text II	TMT A	TMT B	TMT B minus A	LPS Rotation	FAS gesamt	CGT-M Aufm. richtige	CGT-M Aufm. Zeit	CGT-M Ged. richtige	CGT-M Ged. Zeit
PANSS	r	.10	.10	-.29	-.17	.21	-.07	-.14	-.13	.52*	.27	-.13	.09	-.50*
positiv	p	.68	.70	.25	.49	.40	.80	.59	.60	.03	.27	.61	.74	.04
PANSS	r	-.39	-.45	-.42	-.49*	.73**	.79**	.71**	-.39	-.14	.15	-.43	-.10	-.49*
negativ	p	.11	.06	.09	.04	.00	.00	.00	.11	.58	.55	.08	.69	.04
PANSS	r	.19	.14	-.19	-.18	.36	.00	-.10	-.14	.20	.33	-.21	-.08	-.47*
global	p	.44	.58	.45	.48	.14	1.00	.69	.59	.44	.19	.40	.76	.05
PANSS	r	-.01	-.06	-.35	-.34	.56*	.29	.18	-.28	.21	.33	-.33	-.06	-.62**
gesamt	p	.96	.81	.15	.17	.02	.24	.47	.26	.39	.18	.17	.82	.01
PANSS	r	-.65**	-.67**	-.44	-.29	.60**	.61**	.55*	-.45	.00	.04	-.60**	-.30	-.63**
Desorgan.	p	.00	.00	.07	.24	.01	.01	.02	.06	.99	.88	.01	.22	.00
PANSS pos.	r	.19	.14	-.28	-.19	.14	-.07	-.12	-.09	.53*	.23	-.03	.15	-.39
ohne Des.	p	.44	.58	.27	.44	.57	.80	.65	.72	.02	.35	.92	.55	.11
PANSS neg.	r	-.25	-.28	-.38	-.49*	.73**	.68**	.58*	-.35	-.07	.26	-.38	-.04	-.52*
ohne Des.	p	.32	.26	.11	.04	.00	.00	.01	.16	.80	.31	.12	.89	.03
BPRS	r	.03	.01	-.33	-.29	.39	.11	.02	-.15	.38	.38	-.23	.04	-.58*
	p	.90	.97	.18	.25	.11	.66	.94	.57	.12	.12	.36	.87	.01
CGI	r	-.17	-.31	-.30	-.30	.67**	.56*	.46	-.35	.04	.24	-.54**	-.31	-.63**
	p	.50	.21	.23	.22	.00	.02	.05	.16	.87	.34	.02	.21	.01
GAF-S	r	.20	.26	.30	.40	-.61**	-.47*	-.38	.18	-.24	-.33	.32	.01	.60**
	p	.43	.30	.23	.10	.01	.05	.12	.48	.34	.18	.20	.97	.01
Erkran-	r	-.02	-.01	.12	.08	.34	.20	.13	-.19	-.34	-.15	.12	-.08	.12
kungsdauer	p	.93	.95	.64	.74	.17	.44	.60	.44	.17	.56	.64	.74	.64
Erkran-	r	-.09	.06	.16	-.24	-.09	-.21	-.23	.13	.15	-.12	.25	.34	.33
kungsalter	p	.73	.81	.54	.34	.74	.39	.37	.61	.55	.64	.31	.17	.18
Anzahl	r	-.09	-.17	.12	-.08	.57**	.27	.16	-.08	-.23	.12	-.05	.00	-.14
Episoden	p	.73	.51	.66	.76	.02	.29	.55	.75	.37	.65	.85	1.00	.59
CPMZ-	r	.16	.07	-.08	.05	.09	-.04	-.08	-.26	.40	.30	-.11	-.08	-.36
Äquivalenz	p	.53	.78	.76	.86	.72	.86	.76	.30	.10	.23	.65	.75	.15
EPS	r	-.62**	-.42	-.08	-.20	.39	.38	.33	.03	-.28	.07	-.65**	-.18	-.61**
	p	.01	.09	.76	.43	.11	.12	.17	.91	.26	.78	.00	.46	.01
BAS	r	-.19	-.24	-.12	-.22	-.10	.02	.05	-.24	.66**	.10	-.11	.26	-.04
	p	.45	.35	.65	.38	.69	.94	.85	.33	.00	.70	.66	.30	.86
AIMS	r	.07	-.07	-.07	.06	-.21	.03	.09	.33	.07	.30	-.01	.02	-.12
	p	.79	.79	.77	.82	.40	.91	.71	.18	.77	.23	.97	.94	.63

(Legende: WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; TMT = Trail Making Test; LPS = Leistungsprüfungssystem; FAS = Wortflüssigkeit; CGT-M = Computerisierter Gedächtnistest München; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; Desorgan./Des. = Desorganisation; neg. = negativ; pos. = positiv; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; GAF-S = Global Assessment of Functioning Scale; CPMZ = Chlorpromazin; EPS = Extrapiramidale Symptom-Skala; BAS = Barnes Akathisie-Skala; AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale;

r = Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson; p = Signifikanzniveau;

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von .01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von .05 (2-seitig) signifikant.)

Tabelle 55: Korrelationen der neuropsychologischen Testergebnisse mit der Behaltensleistung zur sofortigen und verzögerten Abfrage nach 30 Minuten und 24 Stunden in der Kontrollgruppe

		Behaltensleistung		
		Sofortige Abfrage (N = 15)	Verzögerte Abfrage 30 Minuten (N = 15)	Verzögerte Abfrage 24 Stunden (N = 12)
WMS-R visuell I	r	-.47	-.31	.28
	p	.07	.27	.39
WMS-R visuell II	r	.03	.04	.47
	p	.93	.89	.13
WMS-R Text I	r	.53*	.72**	.57
	p	.04	.00	.05
WMS-R Text II	r	.48	.64*	.55
	p	.07	.01	.07
TMT A Zeit (Sekunden)*	r	-.55*	-.53*	-.44
	p	.03	.04	.16
TMT B Zeit (Sekunden)*	r	-.63**	-.66**	-.74**
	p	.01	.01	.01
TMT B minus A*	r	-.54*	-.58*	-.72**
	p	.04	.02	.01
LPS mentale Rotation	r	.70**	.61*	.56
	p	.00	.01	.06
FAS gesamt	r	.64**	.66**	.59*
	p	.01	.01	.05
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert richtige)	r	.22	.14	.09
	p	.44	.63	.77
CGT-M Aufmerksamkeit (Standardwert Zeit)	r	.53*	.62*	.64*
	p	.04	.01	.03
CGT-M Gedächtnis (Standardwert richtige)	r	.34	.33	.29
	p	.21	.23	.37
CGT-M Gedächtnis (Standardwert Zeit)	r	.51*	.59*	.58*
	p	.05	.02	.05

(Legende: N = Anzahl; WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; TMT = Trail Making Test; LPS = Leistungsprüfsystem; FAS = Wortflüssigkeit; CGT-M = Computerisierter Gedächtnistest München;

r = Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson; p = Signifikanzniveau;

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von .01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von .05 (2-seitig) signifikant.)

Anhang E: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mehrspeicher-Modell (Atkinson & Shiffrin, 1968).....	7
Abbildung 2: Arbeitsgedächtnismodell (Baddeley, 1986)	7
Abbildung 3: Modell Multipler Gedächtnissysteme (Tulving, 1972)	9
Abbildung 4: Unterteilung des menschlichen Cortex.	10
Abbildung 5: Brodmann Areale und ihre Funktion.	11
Abbildung 6: Darbietung der Wortlisten	45
Abbildung 7: Versuchsaufbau	46
Abbildung 8: Aufzeichnung der 24 axialen Schichten.....	47
Abbildung 9: Anteriore Kommissur (AC-Linie)	49
Abbildung 10: Verteilung der Behaltensleistung bei sofortiger Abfrage.....	53
Abbildung 11: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste bei sofortiger Abfrage	54
Abbildung 12: Verteilung der Behaltensleistung bei verzögerter Abfrage	55
Abbildung 13: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste bei verzögerter Abfrage.....	55
Abbildung 14: Grafische Darstellung der Interaktion Abfragezeitpunkt x Liste.....	56
Abbildung 15: Unterteilung der Gruppe nach Behaltensleistung (Median) mit Lernstrategie der Probanden	57
Abbildung 16: Verteilung der Behaltensleistung in der Gruppe mit niedriger Leistung.....	58
Abbildung 17: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste in der Gruppe mit niedriger.....	59
Abbildung 18: Verteilung der Behaltensleistung in der Gruppe mit hoher Leistung	59
Abbildung 19: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste in der Gruppe mit hoher Leistung.....	60
Abbildung 20: Signifikante linksfrontale, -temporale und -parietale (B) sowie rechts- frontale (A) Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter).....	62
Abbildung 21: Signifikante Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 6), anterioren Gyrus cinguli (BA 32) und Thalamus (Nucleus anterior) während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage: random-effects-Analyse (Lernintention: vergessene > gelesene Wörter) 63	63
Abbildung 22: Signifikante linksfrontale, -temporale und -parietale (B) sowie rechts- frontale (A) Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei verzögerter Abfrage fixed-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter).....	65
Abbildung 23: Signifikante Aktivierung des linken Gyrus forntalis inferior (BA 47) bis Gyrus temporalis superior (BA 38) während des erfolgreichen Encodierens bei verzögerter gegenüber sofortiger Abfrage: fixed-effects-Analyse (behalten_verzögert > behalten_sofort)65	65
Abbildung 24: Signifikante Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit niedriger Leistung (links) und Personen mit hoher Leistung (rechts): random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter).....	67
Abbildung 25: Signifikante Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit niedriger gegenüber hoher Leistung (links) und Personen mit hoher gegenüber niedriger Leistung (rechts): random-effects-Analyse (behaltene Wörter).....	68
Abbildung 26: Signifikante Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit niedriger Leistung (links) und Personen mit hoher Leistung (rechts): random-effects- Analyse (vergessene > gelesene Wörter)	69
Abbildung 27: Signifikante Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit niedriger gegenüber hoher Leistung (links) und Personen mit hoher gegenüber niedriger Leistung (rechts): random-effects-Analyse (vergessene Wörter).....	70
Abbildung 28: Grafische Darstellung der gemäß der zitierten Befunde während des verbalen Encodierens aktivierten Regionen (Fletcher et al., 1998a; Nohara et al., 2000; Ragland et al., 2001; Barch et al., 2002; Hofer et al., 2003a, 2003b; Jessen et al., 2003; Kubicki et al., 2003)	118

Abbildung 29: Neuropsychologisches Testprofil der Patienten (auf Basis der Mittelwerte und Streuung der Kontrollgruppe z-transformierte Werte)	157
Abbildung 30: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Negativ-Symptomatik aus der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test A in der Patientengruppe ($r = .73$, $p = .00$)	158
Abbildung 31: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Negativ-Symptomatik aus der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B in der Patientengruppe ($r = .79$, $p = .00$)	159
Abbildung 32: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Negativ-Symptomatik aus der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B minus A in der Patientengruppe ($r = .71$, $p = .00$).....	159
Abbildung 33: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zum visuellen Kurzzeitgedächtnis der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) in der Patientengruppe ($r = -.65$, $p = .00$).....	160
Abbildung 34: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zum visuellen Langzeitgedächtnis der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) in der Patientengruppe ($r = -.67$, $p = .00$).....	161
Abbildung 35: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test A in der Patientengruppe ($r = .60$, $p = .01$).....	161
Abbildung 36: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B in der Patientengruppe ($r = .61$, $p = .01$).....	162
Abbildung 37: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Computerisierten Aufmerksamkeitstests (CGT-M) in der Patientengruppe ($r = -.60$, $p = .01$)	162
Abbildung 38: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Desorganisations-Symptomatik der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) zur Bearbeitungszeit des Computerisierten Gedächtnistests (CGT-M) in der Patientengruppe ($r = -.63$, $p = .00$).....	163
Abbildung 39: Mittlere Anzahl und Streuung (SD) der behaltene Wörter pro Liste bei sofortiger Abfrage in der Patienten- und der Kontrollgruppe.....	165
Abbildung 40: Mittlere Anzahl und Streuung (SD) der behaltene Wörter pro Liste bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten in der Patienten- und der Kontrollgruppe.....	166
Abbildung 41: Mittlere Anzahl behaltener Wörter pro Liste bei der sofortigen und verzögerten Abfrage nach 30 Minuten in der Patienten- und der Kontrollgruppe	168
Abbildung 42: Signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur verzögerten verbalen Reproduktion aus der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R Text II) in der Patientengruppe ($r = .48$, $p = .05$)	169
Abbildung 43: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur Bearbeitungszeit des Trail Making Test B in der Kontrollgruppe ($r = -.63$, $p = .01$)	170
Abbildung 44: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur mentalen Rotation des Leistungsprüfsystems (LPS) in der Kontrollgruppe ($r = .70$, $p = .00$).....	171
Abbildung 45: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei der sofortigen Abfrage zur Wortflüssigkeit (FAS) in der Kontrollgruppe ($r = .64$, $p = .01$).....	171
Abbildung 46: Signifikante Aktivierung des rechten Lobus parietalis superior (BA 7), Gyrus fusiformis (BA 37) und Gyrus occipitalis medius (BA 19) (A) sowie linken Gyrus temporalis inferior / medius (BA 20) (B) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter) ...	173
Abbildung 47: Signifikante linksfrontale, -temporale und -parietale Aktivierung (A) sowie Aktivierung des linken (B) und rechten (C) anterioren Gyrus cinguli (BA 32) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	174
Abbildung 48: Signifikant positiver Zusammenhang der Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis medius (BA 37) zur Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis medius (BA 21) während des erfolgreichen Encodierens in der Patientengruppe ($r = .51$, $p = .03$)	175

Abbildung 49: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Aktivierungsstärke im linken Lobus parietalis inferior (BA 40) zur Aktivierungsstärke im linken anterioren Gyrus cinguli (BA 32) während des erfolgreichen Encodierens in der Patientengruppe ($r = .67, p = .00$)	175
Abbildung 50: Signifikant positiver Zusammenhang der Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis medius (BA 21) zur Aktivierungsstärke im linken anterioren Gyrus cinguli (BA 32) während des erfolgreichen Encodierens in der Patientengruppe ($r = .53, p = .02$)	176
Abbildung 51: Tendenziell signifikante Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 46) während des erfolgreichen Encodierens bei Kontrollpersonen gegenüber Patienten: random-effects-Analyse (behaltene Wörter)	176
Abbildung 52: Signifikante Aktivierung des rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30) (A) sowie bilateralen Gyrus lingualis (BA 18) und linken Cerebellum (Culmen) (B) während des erfolgreichen Encodierens bei Patienten gegenüber Kontrollpersonen: random-effects-Analyse (behaltene Wörter)	177
Abbildung 53: Signifikante Aktivierung des rechten Gyrus frontalis medius (BA 9) bis medialis (BA 8) (A) sowie linken Gyrus temporalis medius (BA 20 bis 21) (B) während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (vergessene > gelesene Wörter)	178
Abbildung 54: Signifikante Aktivierung des rechten Lobus parietalis superior (BA 7), inferior (BA 40) und des rechten Cuneus (BA 19) (A), des linken Lobus parietalis superior (BA 7) (B) sowie des rechten (C) und linken (D) anterioren Gyrus cinguli (BA 32) während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (vergessene > gelesene Wörter)	179
Abbildung 55: Signifikante Aktivierung des linken Gyrus frontalis superior und medius (BA 10) sowie linken Gyrus temporalis medius (BA 37) (B) während des erfolglosen Encodierens bei Kontrollpersonen gegenüber Patienten: random-effects-Analyse (vergessene Wörter)	180
Abbildung 56: Signifikante Aktivierung des rechten Lobus parietalis inferior (BA 40) (A), linken Gyrus lingualis (BA 18 bis 19) (B) sowie rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30) (C) während des erfolglosen Encodierens bei Patienten gegenüber Kontrollpersonen: random-effects-Analyse (vergessene Wörter)	181
Abbildung 57: Hoch signifikant positive Korrelation der LPS-Werte „Mentale Rotation“ mit Aktivierung im rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45 und 47) (A) sowie linken Gyrus frontalis superior (BA 9 bis 10) und linken Gyrus angularis (BA 39) (B) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	183
Abbildung 58: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Leistung im Untertest „Mentale Rotation“ des Leistungsprüfsystems (LPS) mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus angularis (BA 39) in der Kontrollgruppe ($r = .86, p = .00$)	183
Abbildung 59: Hoch signifikant positive Korrelation der LPS-Werte „Mentale Rotation“ mit Aktivierung des rechten Precuneus (BA 31) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	184
Abbildung 60: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Leistung im Untertest „Mentale Rotation“ des Leistungsprüfsystems (LPS) mit der Aktivierungsstärke im rechten Precuneus (BA 31) in der Patientengruppe ($r = .76, p = .00$)	184
Abbildung 61: Hoch signifikant positive Korrelation der FAS-Werte „Wortflüssigkeit“ mit rechtsfrontaler, -temporaler und -occipitaler (A) sowie linkstemporaler (B) Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	185
Abbildung 62: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Leistung in der Wortflüssigkeit (FAS) mit der Aktivierungsstärke in der rechten Insula (BA 13) in der Kontrollgruppe ($r = .87, p = .00$)	186
Abbildung 63: Hoch signifikant negative Korrelation der FAS-Werte „Wortflüssigkeit“ mit Aktivierung des linken Gyrus temporalis superior (BA 22 bis 42) (B) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe:	186
Abbildung 64: Hoch signifikant negativer Zusammenhang der Leistung in der Wortflüssigkeit (FAS) mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus temporalis superior (BA 22 bis BA 42) in der Patientengruppe ($r = -.80, p = .00$)	187

Abbildung 65: Hoch signifikant positive Korrelation der Behaltensleistung mit Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior (BA 45) (A), linken Gyrus praecentralis (BA 6 und BA 4) (B und C) sowie bilateralen posterioren Gyrus cinguli bis Precuneus (BA 31) (D) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	188
Abbildung 66: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei sofortiger Abfrage mit der Aktivierungsstärke im linken Gyrus praecentralis (BA 6) in der Kontrollgruppe ($r = .87$, $p = .00$)	189
Abbildung 67: Positive Korrelation der Behaltensleistung mit Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior (BA 9 bis 46) (A), linken Gyrus frontalis superior (BA 9) (B) sowie rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30) bis Gyrus lingualis (BA 19) (C) während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	190
Abbildung 68: Hoch signifikant positiver Zusammenhang der Behaltensleistung bei sofortiger Abfrage mit der Aktivierungsstärke im rechten posterioren Gyrus cinguli (BA 30) bis Gyrus lingualis (BA 19) in der Patientengruppe ($r = .84$, $p = .00$)	190
Abbildung 69: Verteilung der Testwerte des visuellen Kurzzeitgedächtnisses aus der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) in der Patientengruppe	250
Abbildung 70: Verteilung der Testwerte des visuellen Langzeitgedächtnisses aus der Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) in der Patientengruppe	250
Abbildung 71: Verteilung der Bearbeitungszeit des Trail Making Test A in der Patientengruppe .	251
Abbildung 72: Verteilung der Bearbeitungszeit des Trail Making Test B in der Patientengruppe .	251
Abbildung 73: Verteilung der Differenz in der Bearbeitungszeit des Trail Making Test B minus A in der Patientengruppe	252
Abbildung 74: Verteilung der Standardwerte der Bearbeitungszeit des Computerisierten Aufmerksamkeitstests (CGT-M) in der Patientengruppe	252
Abbildung 75: Verteilung der Standardwerte der Bearbeitungszeit des Computerisierten Gedächtnistests (CGT-M) in der Patientengruppe	253

Anhang F: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erläuterung der im Zusammenhang mit Magnetresonanztomografie verwendeten Abkürzungen.....	20
Tabelle 2: Übersicht über Studien zu erfolgreichem Encodieren.....	28
Tabelle 3: Übersicht über Studien zu erfolglosem Encodieren (Lernintention).....	35
Tabelle 4: Übersicht über Studien zu erfolgreichem Encodieren bei Personen mit überdurchschnittlicher Behaltensleistung.....	37
Tabelle 5: Demografische Daten der Untersuchungsteilnehmer	43
Tabelle 6: Übersicht über die durchgeführten Analysen	51
Tabelle 7: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	62
Tabelle 8: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage: random-effects-Analyse (Lernintention: vergessene > gelesene Wörter)	63
Tabelle 9: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei verzögerter Abfrage: fixed-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	64
Tabelle 10: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei verzögerter gegenüber sofortiger Abfrage: fixed-effects-Analyse (behalten_verzögert > behalten_sofort)	65
Tabelle 11: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit niedriger Leistung: random-effects-Analyse (Lernintention: behaltene > vergessene Wörter)	66
Tabelle 12: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit hoher Leistung: random-effects-Analyse (Lernintention: behaltene > vergessene Wörter).....	67
Tabelle 13: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit niedriger gegenüber hoher Leistung: random-effects-Analyse (niedrig > hoch: behalten)	68
Tabelle 14: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Personen mit hoher gegenüber niedriger Leistung: random-effects-Analyse (hoch > niedrig: behalten).....	68
Tabelle 15: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit niedriger Leistung: random-effects-Analyse (Lernintention: vergessene > gelesene Wörter).....	69
Tabelle 16: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit hoher Leistung: random-effects-Analyse (Lernintention: vergessene > gelesene Wörter).....	69
Tabelle 17: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit niedriger gegenüber hoher Leistung: random-effects-Analyse (niedrig > hoch: vergessen)	70
Tabelle 18: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Personen mit hoher gegenüber niedriger Leistung: random-effects-Analyse (hoch > niedrig: vergessen).....	70
Tabelle 19: Übersicht über Studien zu neuronalen Korrelaten der verbalen Verarbeitung bei Patienten mit Schizophrenie	119
Tabelle 20: Demografische Daten der Untersuchungsteilnehmer	133
Tabelle 21: Diagnosen und Komorbiditäten in der Patientengruppe (N = 18)	133
Tabelle 22: Medikation in der Patientengruppe (N = 18)	134
Tabelle 23: Intelligenzstufen des MWT-B	144
Tabelle 24: Übersicht über die durchgeführten Analysen	150
Tabelle 25: Symptomausprägung in der Patientengruppe (N = 18)	153
Tabelle 26: Neuropsychologische Testwerte der Patienten- und Kontrollgruppe.....	155
Tabelle 27: MANOVA: Tests der Zwischensubjekteffekte (Quelle: Gruppe)	156
Tabelle 28: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter).....	173
Tabelle 29: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter).....	174
Tabelle 30: Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei Patienten gegenüber Kontrollpersonen: random-effects-Analyse (behaltene Wörter)	177

Tabelle 31: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (vergessene > gelesene Wörter)	178
Tabelle 32: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (vergessene > gelesene Wörter)	179
Tabelle 33: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Kontrollpersonen gegenüber Patienten: random-effects-Analyse (vergessene Wörter)	180
Tabelle 34: Aktivierung während des erfolglosen Encodierens bei Patienten gegenüber Kontrollpersonen: random-effects-Analyse (vergessene Wörter)	181
Tabelle 35: Positive Korrelation der LPS-Werte „Mentale Rotation“ mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	182
Tabelle 36: Positive Korrelation der FAS-Werte „Wortflüssigkeit“ mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	185
Tabelle 37: Positive Korrelation der Behaltensleistung mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Kontrollgruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	188
Tabelle 38: Positive Korrelation der Behaltensleistung mit Aktivierung während des erfolgreichen Encodierens bei sofortiger Abfrage innerhalb der Patientengruppe: random-effects-Analyse (behaltene > vergessene Wörter)	189
Tabelle 39: Übersicht der während der magnetresonanztomografischen Untersuchung eingesetzten Wortlisten	233
Tabelle 40: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der demografischen Variablen von der Normalverteilung.....	248
Tabelle 41: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der demografischen Variablen ..	248
Tabelle 42: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Symptomausprägung von der Normalverteilung.....	248
Tabelle 43: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der neuropsychologischen Testwerte von der Normalverteilung	249
Tabelle 44: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der neuropsychologischen Testleistung	249
Tabelle 45: Neuropsychologisches Testprofil der Patienten (auf die Kontrollgruppe z-transformierte Werte)	253
Tabelle 46: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Gesamt-Behaltensleistung von der Normalverteilung.....	254
Tabelle 47: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der sofortigen Abfrage von der Normalverteilung.....	254
Tabelle 48: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten von der Normalverteilung.....	254
Tabelle 49: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der verzögerten Abfrage nach 24 Std. von der Normalverteilung	255
Tabelle 50: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der Gesamt-Behaltensleistung ..	255
Tabelle 51: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der sofortigen Abfrage.....	255
Tabelle 52: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der verzögerten Abfrage nach 30 Minuten.....	256
Tabelle 53: Levene-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen der Behaltensleistung für die einzelnen Wortlisten bei der verzögerten Abfrage nach 24 Stunden	256
Tabelle 54: Korrelationen der klinischen Variablen (Symptomatik, Erkrankungsverlauf, Medikamente und Nebenwirkungen) mit den neuropsychologischen Testergebnissen in der Patientengruppe (N = 18)	257
Tabelle 55: Korrelationen der neuropsychologischen Testergebnisse mit der Behaltensleistung zur sofortigen und verzögerten Abfrage nach 30 Minuten und 24 Stunden in der Kontrollgruppe	258

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst habe. Bei der Abfassung habe ich nur die angegebenen Hilfsmittel verwendet und alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen gekennzeichnet. Die Dissertation hat in keinem anderen Fachbereich oder einer anderen wissenschaftlichen Hochschule vorgelegen.

Düsseldorf, im Juli 2004

Sibylle Heinze