

# **Neuropsychologische Funktionen bei Schizophrenie: Zusammenhang mit persistierender Positivsymptomatik**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des  
Doktorgrades der Philosophie  
im Fachbereich G - Bildungs- und Sozialwissenschaften  
der Bergischen Universität Wuppertal



vorgelegt von  
Stephanie Loos-Jankowiak, Dipl.-Psych.  
aus Velbert

Wuppertal, im März 2011

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20111128-123317-2

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20111128-123317-2>]

Loos-Jankowiak, Stephanie

Neuropsychologische Funktionen bei Schizophrenie: Zusammenhang mit persistierender Positivsymptomatik

Erstgutachterin: Prof. Dr. Gudrun Sartory

Zweitgutacher: Prof. Dr. Steffen Moritz

Tag des Abschlusses der mündlichen Prüfung: 12.10.2011

# Danksagung

Die Entstehung dieser Dissertation wäre ohne die Unterstützung und wohlwollende Begleitung vieler Personen nicht möglich gewesen. Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Gudrun Sartory und Herrn PD Dr. Bernhard Müller für die Überlassung des Forschungsthemas, ihren wissenschaftlichen Rat und ihre intensive Betreuung in allen Phasen dieser Arbeit. Die vorliegende Dissertation entstand in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LVR-Klinikums Essen unter der Leitung von Prof. Dr. med. J. Wiltfang, für dessen Unterstützung ich mich an dieser Stelle ebenfalls bedanken möchte. Ferner danke ich Sarah Bohner, Daniela Kariofillis, Christian Kärgel, Arndt Hesse und Sonay Bal für ihre Unterstützung bei der Rekrutierung und bei administrativen Arbeiten. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei allen Einrichtungen und ihren Mitarbeitern bedanken, die mich bei der Rekrutierung der Untersuchungsteilnehmer unterstützten, insbesondere dem LVR-Klinikum Essen, der Evangelischen Stiftung Tannenhof Remscheid und der Bergischen Diakonie Aprath. Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Personen, die sich bereitwillig zur Teilnahme zur Verfügung stellten. Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann, Martin Jankowiak, für sein Verständnis und den bedingungslosen Rückhalt, den er mir in den letzten Monaten gab.

Velbert, im März 2011

Stephanie Loos-Jankowiak

<b>Inhalt</b>	<b>Seite</b>
<b>I Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>II Theoretischer Hintergrund</b>	<b>10</b>
II.1 Beschreibung der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises	10
II.1.1 Symptomatik der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises	10
II.1.2 Diagnostik der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises	13
II.1.3 Subtypen der Schizophrenie	15
II.2 Epidemiologie der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises	16
II.2.1 Häufigkeit	16
II.2.2 Erkrankungsalter	17
II.2.3 Verlauf	17
II.2.4 Komorbide Krankheiten und Störungen	19
II.3 Ätiologie der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises	20
II.3.1 Vulnerabilitäts-Stress-Modell	20
II.3.2 Genetik	20
II.3.3 Biologische, soziale und psychologische Risikofaktoren	21
II.3.4 Neurobiochemische Anomalien	24
II.3.5 Hirnstrukturelle Anomalien	26
II.3.5.1 Gesamthirn und Ventrikelsystem	27
II.3.5.2 Lobus frontalis und subkortikale Strukturen	27
II.3.5.3 Lobus temporalis und subkortikale Strukturen	28
II.3.5.4 Lobus parietalis	29
II.3.6 Schlussfolgerung	30
II.4 Ätiologie schizophrener Positivsymptomatik	32
II.4.1 Erklärungsmodelle akustischer Halluzinationen und neurobiologische Korrelate	32
II.4.2 Erklärungsmodelle des Wahns und neurobiologische Korrelate	36
II.5 Kognitive Neuropsychologie	39
II.5.1 Aufmerksamkeit	43
II.5.1.1 Aufmerksamkeitsmodelle	43
II.5.1.2 Neurobiologische Korrelate	46
II.5.2 Lernen und Gedächtnis	48
II.5.2.1 Gedächtnismodelle	48
II.5.2.2 Neurobiologische Korrelate	52
II.5.3 Arbeitsgedächtnis	54
II.5.3.1 Neurobiologische Korrelate	56
II.5.4 Exekutivfunktionen	58
II.5.4.1 Modelle exekutiver Funktionen	58
II.5.4.2 Neurobiologische Korrelate	59

	<b>Seite</b>
II.6 Empirische Befunde_____	61
II.6.1 Neuropsychologie der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises_____	61
II.6.1.1 Kognitive Leistungsdefizite_____	61
II.6.1.1.1 Aufmerksamkeitsdefizite_____	68
II.6.1.1.2 Lern- und Gedächtnisdefizite_____	71
II.6.1.1.3 Arbeitsgedächtnisdefizite_____	75
II.6.1.1.4 Exekutivfunktionsdefizite_____	76
II.6.1.2 Kognitives Defizitprofil_____	78
II.6.1.3 Verlauf der kognitiven Leistungsdefizite_____	82
II.6.2 Zusammenhang kognitiver Defizite mit Symptomen der Schizophrenie_____	86
II.6.2.1 Kognitive Defizite und kategorial-diagnostische Subtypen der Schizophrenie_____	86
II.6.2.2 Kognitive Defizite und Schizophrenie-Konzept „Positiv- und Negativsymptomatik“_____	91
II.6.2.3 Kognitive Defizite und dreidimensionaler Ansatz schizophrener Psychopathologie_____	98
II.6.2.4 Kognitive Defizite und Symptomebene schizophrener Positivsymptomatik_____	102
II.6.2.5 Kognitive Defizite und selektive Subgruppen der Schizophrenie_____	106
II.6.2.6 Neuropsychologische Cluster bei Schizophrenie_____	108
II.6.3 Statistisch-methodische Einschränkungen_____	114
II.7 Hypothesen_____	117
<b>III Methode_____</b>	<b>120</b>
III.1 Untersuchungsort und -zeitraum_____	120
III.2 Rekrutierung der Untersuchungsteilnehmer_____	120
III.3 Einschlusskriterien_____	121
III.4 Stichprobe_____	121
III.5 Untersuchungsleiter_____	125
III.6 Untersuchungsdesign und -ablauf_____	125
III.7 Basisdokumentation_____	126
III.8 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV_____	127
III.9 Psychopathologische Ratingskalen_____	128
III.9.1 Positive and Negative Syndrome Scale_____	128
III.9.2 Brief Psychiatric Rating Scale_____	131

	<b>Seite</b>
III.9.3 Psychotic Symptom Rating Scales_____	132
III.9.4 AMDP-System_____	134
III.9.5 Global Assessment of Functioning Scale_____	136
III.9.6 Clinical Global Impression_____	138
III.9.7 Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia_____	139
 III.10 Neuropsychologische Diagnostik_____	 141
III.10.1 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest_____	141
III.10.2 Continuous Performance Test - Identical Pairs Version_____	142
III.10.3 Trail Making Test A & B_____	145
III.10.4 Merkspanne: vorwärts_____	148
III.10.5 Merkspanne: rückwärts_____	149
III.10.6 Buchstaben-Zahlen-Test_____	150
III.10.7 Zahlen-Symbol-Test_____	152
III.10.8 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest_____	153
III.10.9 Formallexikalische Wortflüssigkeit_____	157
III.10.10 Zusammenfassende Darstellung_____	160
 III.11 Unabhängige und abhängige Variablen_____	 160
 III.12 Statistische Auswertung_____	 161
 <b>IV Ergebnisse_____</b>	 <b>165</b>
IV.1 Verfahrensvoraussetzungen_____	165
IV.2 Klinische Daten_____	167
IV.3 Neuropsychologischer Leistungsvergleich_____	171
IV.3.1 Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen_____	171
IV.3.2 Multivariate und univariate Mittelwertvergleiche_____	179
IV.3.3 Diskriminanzanalyse_____	180
IV.3.4 Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation: Neuropsychologische Parameter der Gesunden_____	181
IV.3.5 Neuropsychologisches Defizitprofil_____	182
IV.4 Zusammenhang Neuropsychologie und Psychopathologie_____	186
IV.4.1 Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation: Psychopathologische Parameter (PANSS) der Patienten_____	186
IV.4.2 Korrelationsanalysen in der klinischen Stichprobe_____	188
IV.4.3 Hierarchische Clusteranalyse zur Klassifizierung neuropsychologischer Fälle_____	196
IV.4.3.1 Neuropsychologisches Profil der Cluster_____	197
IV.4.3.2 Häufigkeits- und Mittelwertvergleich: Demografische Parameter_____	199
IV.4.3.3 Mittelwertvergleich: Psychopharmakologische und klinische Parameter_____	200
IV.4.3.3 Mittelwertvergleich: Psychopathologische Parameter_____	202
 <b>V Diskussion_____</b>	 <b>206</b>

	<b>Seite</b>
V.1 Hypothesendiskussion_____	206
V.2 Methodenkritik_____	237
<b>VI Zusammenfassung_____</b>	<b>241</b>
<b>VII Literaturverzeichnis_____</b>	<b>243</b>
<b>VIII Anhang_____</b>	<b>277</b>
Anhang A  Abkürzungsverzeichnis_____	278
Anhang B  Abbildungsverzeichnis_____	280
Anhang C  Tabellenverzeichnis_____	282
Anhang D  Normdaten neuropsychologischer Testverfahren_____	285
Anhang E  Verfahrensvoraussetzungen_____	288
Anhang F  Klinische Daten der Patienten_____	294
Anhang G  Interkorrelationsmatrizen: Neuropsychologische Variablen_____	298
Anhang H  U-Test nach Mann und Whitney_____	302
Anhang I  Korrelationsmatrizen klinischer, psychopathologischer und neuropsychologischer Parameter_____	303
Anhang J  Dendogram neuropsychologischer Clusteranalyse_____	307
Anhang K  Post-Hoc-Analysen_____	308
Anhang L  Hauptkomponentenanalysen: Neuropsychologie und PANSS_____	314
Anhang M  Interkorrelationsmatrix: PANSS_____	316

## I Einleitung

Die Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises umfassen neben dem zentralen Erkrankungsbild der Schizophrenie weitere Psychopathologien wie die Wahnhafte und Schizoaffective Störung, welche Charakteristika in Bezug auf klinische Symptomatik, Pathogenese und Erkrankungsfolgen mit der Schizophrenie teilen. Letztere stellt keine nosologische Einheit dar, sondern umfasst eine Gruppe heterogener Erkrankungsbilder (vgl. Kapitel II, Abschnitt 1). Diese Heterogenität drückt sich ebenso in einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität klinischer Symptome und kognitiver Funktionsfähigkeit wie auch in unterschiedlichen Verlaufsformen der Erkrankung und differierenden Beeinträchtigungsgraden sozialer und beruflicher Leistungsfähigkeit aus (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1 und 6.3).

Die psychopathologischen Prozesse bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises betreffen zahlreiche Bereiche des Erlebens wie das inhaltliche und formale Denkvermögen, das Ich-Erleben, die Affektivität, den Antrieb sowie die Psychomotorik. Dem Spektrum der Positivsymptomatik, welches Halluzinationen verschiedenster Sinnesmodalitäten, Wahnphänomene und Ich-Störungen sowie desorganisiertes Denken und Handeln umfasst, kommt hierbei als spezifische Psychopathologie eine hohe klinisch-diagnostische Bedeutung zu (vgl. Kapitel II, Abschnitte 1.1 bis 1.3). Neben diesen psychopathologischen Charakteristika gelten kognitive Störungen als weiteres wesentliches Kernmerkmal der Schizophrenie.

Die Entwicklung von Erklärungsmodellen psychischer Störungen mit ihren Implikationen für psycho- und pharmakotherapeutische sowie präventive Interventionen stellt eine der großen Herausforderungen in der Erforschung psychischer Störungen dar. Neuropsychologische Theorien zur schizophrenen Psychopathologie setzen die abnormalen Erlebens- und Verhaltensweisen sowie defizitären kognitiven Prozesse in einen direkten Zusammenhang mit zugrundeliegenden Hirndysfunktionen (David & Cutting, 1994). Der neuropsychologische Ansatz versteht spezifische kognitive Leistungsabweichungen als indirekte Indikatoren auf zugrundeliegende neuropathologische Prozesse (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5). Andreasen (1997) betont in diesem Rahmen die Wichtigkeit und Notwendigkeit einer interdisziplinären neurowissenschaftlichen Forschung und die Voraussetzung des Verständnisses der Mechanismen gesunder psychischer und kognitiver Prozesse und deren neurobiologischen Implementierungen. Basierend auf diesem Wissen können Hypothesen hinsichtlich charakteristischer neuronaler Dysfunktionen bei Schizophrenie deduziert und verifiziert werden.

In den letzten Jahrzehnten wurde weit gehend konsistent über verminderte kognitive Leistungen bei schizophrenen Patienten berichtet (Bora, Yücel & Pantelis, 2010; Galderisi et al., 2009; Hoff, Riordan, O'Donnell, Morris & DeLisi, 1992; Hoff et al., 1999; Mueller, Sartory,

& Bender, 2004; Reichenberg et al., 2008; Sartory, Thom & Griese, 2001; Saykin et al., 1991, 1994; Simonsen et al., 2009; Snitz & Daum, 2001; Thoma & Daum, 2005, 2008; Kapitel II, Abschnitt 6.1). Metaanalysen stützen eine substantielle Leistungsminderung schizophrener Patienten in einer Vielzahl kognitiver Funktionsbereiche und deren Subkomponenten (Aleman, Hijman, de Haan & Kahn, 1999; Dickinson, Ramsey & Gold, 2007; Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti & Clare, 2005; Heinrich & Zakzanis, 1998; Henry & Crawford, 2005; Lee & Park, 2005; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1 und 6.1.2). Die kognitiven Leistungsminderungen scheinen weit gehend unabhängig vom Behandlungserfolg und der Medikation zu bestehen. Sie erwiesen sich im Krankheitsverlauf als relativ stabil und sind in einem geringeren Ausmaß bereits vor Ausbruch der Erkrankung beobachtbar (Albus et al., 2002; Binder et al., 1998; Hoff et al., 1992; Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt & Andreasen, 1999; Saykin et al., 1994; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.3). Neben einer Variabilität des Beeinträchtigungsgrades wurden auch Hinweise auf erhaltene kognitive Funktionen (Exner, Boucsein, Degner & Irle, 2006; Gold et al., 2006; Gold, Fuller, Robinson, Braun & Luck, 2007; Gold, Hahn, Strauss & Waltz, 2009) und auf eine existierende Subgruppe schizophrener Patienten mit weit gehend unauffälliger kognitiver Leistungsfähigkeit (Heinrich & Award, 1993; Reichenberg et al., 2008; Snitz & Daum, 2001; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1) wiederholt repliziert. Diese hohe Leistungsvariabilität innerhalb schizophrener Stichproben wird als inhärente Charakteristik der Erkrankung angesehen (Pietrzak et al., 2009). Befunde aus clusteranalytischen Studien liefern Hinweise, dass dieser kognitiven Variabilität unterscheidbare neurokognitive Subtypen zugrundeliegen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.6). Empirische Befunde zu kognitiven Dysfunktionen bei anderen Erkrankungsbildern des schizophrenen Formenkreises lassen bislang nicht auf substantielle Unterschiede in den kognitiven Leistungsminderungen zwischen den Diagnosegruppen schließen (Bora et al., 2010; Reichenberg et al., 2008; Simonsen et al., 2009; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1).

*Defizitprofil und seine Spezifität.* Bei der Erforschung des Wesens kognitiver Störungen bei Schizophrenie wird bis heute das kognitive Defizitprofil und seine Spezifität kontrovers diskutiert. Verschiedene neuropsychologische Untersuchungen stützen eine Akzentuierung der Defizite im Bereich des verbalen Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen (Gilvarry et al., 2001; Heinrich & Zakzanis, 1998; Lencz et al., 2006; Mueller et al., 2004; Saykin et al., 1991, 1994; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.2). Es existieren jedoch auch Hinweise auf signifikante Leistungseinbußen schizophrener Patienten in einer Vielzahl neuropsychologischer Testverfahren mit vergleichbarem Defizitgrad (Blanchard & Neale, 1994; Mohamed et al., 1999). Die Diagnosegruppen im schizophrenen Formenkreis scheinen sich hinsichtlich ihres Defizitprofils nicht zu unterscheiden (Beatty, Jovic, Monson & Staton, 1993; Townsend, Malla & Norman, 2001). Die Vielzahl konträrer Befunde erlaubt bislang keine eindeutige Schlussfolgerung in Bezug auf die Charakteristik und Spezifität des

kognitiven Defizitprofils bei Schizophrenie.

*Beziehung kognitiver Defizite und klinischer Psychopathologie.* Bisherige Untersuchungen zur Beziehung kognitiver Defizite und schizophrener Symptomatik betrachteten letztere als kategoriale oder dimensionale Variable (siehe Kapitel II, Abschnitte 6.2.1 bis 6.2.5). Die zentrale Fragestellung bezog sich auf die Existenz differierender kognitiver Defizitprofile kategorialer Subtypen der Schizophrenie oder auf differierende Zusammenhangsmuster psychopathologischer Dimensionen (Positiv, Negativ, Desorganisation) mit kognitiven Defiziten. Gruppenvergleiche kategorial-diagnostischer Subtypen der Schizophrenie erbrachten keine konsistenten Befunde zu spezifischen kognitiven Defizitprofilen (Abbruzzese, Ferri & Scarone, 1996; Bornstein et al., 1990; Rosse, Schwartz, Mastropaolo, Goldberg & Deutsch, 1991; Zalewski, Johnson-Selfridge, Ohriner, Zarella & Seltzer, 1998; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.1). Die Ergebnisse korrelativer Analysen sind ebenso vielschichtig und inkonsistent. Tendenziell weisen sie eher auf einen Zusammenhang der kognitiven Leistungsabweichungen mit schizophrener Negativsymptomatik und Desorganisation (Addington & Addington, 2002; Brébion, Smith, Amador, Malaspina & Gorman, 1997; Cuesta & Peralta, 1995; De Gracia Dominguez, Viechtbauer, Simons, van Os & Krabbendam, 2009; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Heydebrand et al., 2004; Klingenberg, Wittorf & Wiedemann, 2006; Mass, Schoemig, Hitschfeld, Wall & Haasen, 2000; Mueller et al., 2004; Nopoulos, Flashman, Flaum, Arndt & Andreasen, 1994; Thoma & Daum, 2005; Thoma, Zoppelt, Wiebel & Daum, 2007; Ventura, Thames, Wood, Guzik & Hellemann, 2010; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.2 bis 6.2.3). Die assoziierten neuropsychologischen Funktionsbereiche und ihre Komponenten variieren zwischen den Studien und das Korrelationsausmaß ist eher als gering einzuschätzen. Ein Zusammenhang produktiver Symptomatik mit kognitiven Leistungen schizophrener Patienten wird von der Mehrzahl der Quer- und Längsschnittstudien nicht gestützt (Abbruzzese et al., 1996; Addington & Addington, 2002; Aleman et al., 1999; Bilder et al., 2000; De Gracia Dominguez et al., 2009; Heinrich & Zakzanis, 1998; Henry & Crawford, 2005; Hughes et al., 2003; Heydebrand et al., 2004; Klingenberg et al., 2006; Moritz et al., 2002; Mueller et al., 2004; Nieuwenstein, Aleman & de Haan, 2001; Paulsen et al., 1995; Pukrop et al., 2003; Ventura, Hellemann, Thames, Koellner & Nuechterlein, 2009; Voruganti, Heslegrave & Awad, 1997). Existierende konträre Befunde (Berman et al., 1997; Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou & Karavatos, 2004; Cohen & Docherty, 2005; Galderisi et al., 2009; Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001; Nopoulos et al., 1994; Rochester, 1978; Sharma & Antonova, 2003; Spitzer, 1993; Ventura et al., 2010) sprechen jedoch für eine bislang nicht ausreichende Klärung der Beziehung schizophrener Positivsymptomatik mit kognitiven Leistungen und begründen in Zusammenhang mit verschiedenen methodisch-statistischen Einschränkungen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.3) weiteren Forschungsbedarf.

*Neuropsychologische Cluster.* Ein neuerer clusteranalytischer Ansatz zielt auf die Bildung kognitiver Subgruppen der Schizophrenie mit entsprechend assoziierten neuronalen Dysfunktionsmustern und differierenden Profilen in demografischen, klinischen und psychopathologischen Charakteristika der Schizophrenie (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.6). Die übergeordnete Frage bezieht sich auf die Identifikation eines validen und stabilen Ansatzes zur homogenen Klassifikation der Schizophrenie.

Eine 4-Clusterlösung mit zwei Extremclustern wurde wiederholt repliziert (Allen et al., 1998; Goldstein, Allen & Seaton, 1998; Hill, Ragland, Gur & Gur, 2002; Palmer, Dawes & Heaton, 2009; Seaton, Allen, Goldstein, Kelley & van Kammen, 1999; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.6). Eines dieser Extremcluster war stets durch eine annähernd normale kognitive Leistungsfähigkeit charakterisiert, während das andere Cluster mit einem globalen Defizitprofil einherging. Das Ausmaß der Leistungsbeeinträchtigung des zweiten Extremclusters variiert zwischen den Untersuchungen, tendierte jedoch eher zu einer schweren Ausprägung. Die beiden weiteren Cluster wiesen Akzentuierungen im Defizitprofil auf, wobei die relativ stärker betroffenen Funktionsbereiche zwischen den Studien differieren. Gruppenvergleiche zwischen den Clustern lieferten Hinweise auf Unterschiede in Bezug auf demografische, klinische und psychopathologische Parameter, wobei über die verschiedenen Studien keine eindeutig konsistente Befundlage vorherrscht (Allen et al., 1998; Goldstein et al., 1998; Heinrich & Award, 1993; Hill et al., 2002; Palmer et al., 2009; Seaton et al., 1999). Hier existiert weiterer Forschungsbedarf.

*Die vorliegende Studie* soll einen Beitrag zur Klärung der Neuropathologie schizophrener Positivsymptomatik leisten. Dabei zielt sie auf die Untersuchung der mit der Positivsymptomatik der Schizophrenie zusammenhängenden neurokognitiven Defizite. In Abgrenzung zu vorherigen Untersuchungen an Stichproben mit Misch- oder ausgeprägter Negativsymptomatik (Albus et al., 2002; Aleman et al., 1999; Beatty et al., 1993; Bilder et al., 2000; Bora et al., 2010; Calev, Edelist, Kugelmass & Lerer, 1991; Cannon et al., 1994; Dickinson et al., 2007; Friis, Sundet, Rund, Vaglum & McGlashan, 2002; Galderisi et al., 2009; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Henry & Crawford, 2005; Hoff et al., 1992, 1999; Mohamed et al., 1999; Moritz, Heeren, Andresen & Krausz, 2001; Mueller et al., 2004; Nathaniel-James, Brown & Ron, 1996; Paulsen et al., 1995; Pietrzak et al., 2009; Reichenberg et al., 2008; Rund & Borg, 1999; Sartory et al., 2001; Saykin et al., 1991, 1994; Schroeder et al., 1996; Simonsen et al., 2009; Snitz & Daum, 2001; Thoma et al., 2007; Zakzanis, Troyer, Rich & Heinrichs, 2000) wurden für die vorliegende Arbeit Patienten mit persistierender Positivsymptomatik (Wahn und/oder Halluzinationen) in einem klinisch relevanten Ausmaß selektiert (vgl. Kapitel III, Abschnitt 3 und 4). Eine vergleichbare symptomorientierte Reduktion der klinischen Heterogenität dieser Diagnosegruppe fand bislang in der Empirie kaum Beachtung. Sekundär zielt die vorliegende Untersuchung auf die Identifizierung einer effizienten Typologie zur Reduktion schizophrener Heterogenität. Ein

weiteres Anliegen bezieht sich auf die Untersuchung der Bedeutung von Denkfehlern („cognitive bias“) bei schizophrener Positivsymptomatik.

Die einzelnen Fragestellungen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 7) umfassen die Evaluation kognitiver Beeinträchtigungen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1 und Kapitel IV, Abschnitte 3.1 und 3.2) schizophrener Patienten mit persistierender Positivsymptomatik und die Erstellung des kognitiven Defizitprofils auf neuropsychologischer Dimensions- und Parameterebene (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.2 und Kapitel IV, Abschnitt 3.5). Weitere Fragestellungen beziehen sich auf den Zusammenhang der schizophrenen Positivsymptomatik mit kognitiven Leistungsdefiziten, auf das Ausmaß der Bereitschaft zur externalen Quellenattribution („decision bias“) und auf Störungen im Prozess der kontextuellen Zuordnung von Erinnerungen bei produktiver Symptomatik (vgl. Kapitel II Abschnitte 6.2.1 bis 6.2.5 und Kapitel IV, Abschnitt 4.2). Im Einklang mit dem sekundären Anliegen bezieht sich die letzte Fragestellung auf das Vorhandensein neuropsychologischer Untergruppen bei produktiv schizophrenen Patienten mit differierenden Profilen in demografischen, klinischen und psychopathologischen Parametern (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.6 und Kapitel IV, Abschnitt 4.3).

Die Erfassung der kognitiven Leistungen erfolgt mittels neuropsychologischer Untersuchungsverfahren der Aufmerksamkeit, des verbalen Lernens und Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutivfunktionen (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10). Die Diagnosestellung erfolgte anhand des Strukturierten Klinischen Interviews nach DSM-IV (SKID-I). Die Dimensionen und Ausprägungen schizophrener Symptomatik wurden mittels der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) erfasst. Weitere Fremdbeurteilungsverfahren dienten der differenzierten Beurteilung von Wahn und Halluzinationen (Psychotic Symptom Rating Scale [PSYRATS], Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie [AMDP-System]), der Beurteilung der psychosozialen Anpassung (Global Assessment of Functioning Scale [GAF-S]), des Schweregrades der Erkrankung (Clinical Global Impression [CGI]) und der Depressivität (Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia - deutsche Version [CDSS-G]).

## **II Theoretischer Hintergrund**

### **II.1 Beschreibung der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises**

Das Störungsbild der Schizophrenie umfasst eine Gruppe heterogener Erkrankungsbilder, welche psychopathologische Prozesse in zahlreichen Bereichen des Erlebens, wie des inhaltlichen und formalen Denkvermögens, des Ich-Erlebens, der Affektivität, des Antriebs sowie der Psychomotorik, implizieren. Die Krankheitsbezeichnung der Schizophrenie geht auf Eugen Bleuler (1911/1988) zurück, welcher darunter eine Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens sowie des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit verstand. Ätiologie und Pathogenese konnten trotz fast 100-jähriger intensiver Forschung bislang nicht ausreichend geklärt werden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt die Gruppe der Schizophrenien zu den fünf schwer wiegendsten Erkrankungen in Bezug auf die individuelle Beeinträchtigung des Wohlbefindens, der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit, zwischenmenschlicher Beziehungen und des sozio-ökonomischen Status (Zurowski & Braus, 2004), welche psycho-, sozio- und pharmakotherapeutische Langzeitmaßnahmen induzieren. Nicht zuletzt ist die Schizophrenie mit einem deutlich erhöhten suizidalen Risiko verbunden, in einem Verhältnis von ungefähr 15 % zu einer Suizidrate in der Allgemeinbevölkerung von ca. 1.3 % (Andreasen, 1999; Ash, 1999). Abgesehen vom emotionalen Leidensdruck der Betroffenen und ihrer Angehörigen, welcher mit den persönlichen, sozialen und sozioökonomischen Folgen einhergeht, führen vorgenannte Aspekte zu überdurchschnittlich hohen direkten Kosten im Gesundheitswesen und zu indirekten im Sozialwesen (An der Heiden & Häfner, 2000; Beiser et al., 1994; Ganev, 2000; Guest & Cookson, 1999; Zurowski & Braus, 2004).

Zu den Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises zählen neben dem zuvor vorgestellten zentralen Störungsbild der Schizophrenie weitere Psychopathologien wie die Wahnhafte und Schizoaffektive Störung, welche zentrale Charakteristika in Bezug auf klinische Symptomatik, Ätiologie, Pathogenese und Erkrankungsfolgen mit der Schizophrenie teilen. Nachfolgende Abschnitte gehen detailliert auf Symptome spezifischer Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, ihre diagnostischen Kriterien und klinischen Subtypen ein.

#### **II.1.1 Symptomatik der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises**

Das Störungsbild der Schizophrenie stellt keine nosologische Einheit dar. Vielmehr handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungsbildern mit unterschiedlichen Kombinationen psychopathologischer Symptomatik, Schweregraden und Verlaufsformen. Aufgrund der außerordentlichen Heterogenität der Schizophrenie kam ihrer Differenzierung

und Klassifizierung eine weit reichende Bedeutung zu. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene kategoriale und dimensionale Ansätze zur Bildung von Subgruppen entwickelt, welche differenzielle Profile in Bezug auf die Psychopathologie und/oder die kognitiven Leistungen aufweisen und eine zugrundeliegende differenzielle Neuropathologie postuliert wurde:

Nach den beginnenden Differenzierungsansätzen schizophrener Symptomatik durch Eugen Bleulers Grund- und akzessorische Symptome (1911/1988) sowie den Symptomen ersten und zweiten Ranges nach Kurt Schneider (1973) erhielt seit den 1970er Jahren das Konzept einer Differenzierung der schizophrenen Symptomatik in positive und negative Symptome eine besondere Bedeutung. In diesem Zusammenhang wählten Andreasen und Olsen (1982), in Folge eine Vielzahl von Autoren (Andreasen, Arndt, Alliger, Miller & Flaum, 1995; Arndt, Alliger & Andreasen, 1991; Liddle & Barnes, 1990; Miller, Arndt & Andreasen, 1993; Mueller et al., 2004), den methodischen Zugang der Faktorenanalyse zur Feststellung der Dimensionalität der heterogenen schizophrenen Symptomatik und stützten mit den Ergebnissen das *Positiv-Negativ-Konzept* der Schizophrenie. Das Spektrum der so genannten Positivsymptomatik umfasst Halluzinationen verschiedener Sinnesmodalitäten, Wahnphänomene und Ich-Störungen und spiegelt vermutlich ein Übermaß normaler Funktionen wider (Saß, Wittchen & Zaudig, 2003).

*Halluzinationen* stellen Sinneswahrnehmungen ohne externale Reizauslösung mit der subjektiven Qualität einer realen Wahrnehmung dar. Sie können in allen Sinnesmodalitäten auftreten, wobei akustische Halluzinationen in Form dialogisierender, kommentierender Stimmen als charakteristisch für Schizophrenie gelten. Ungefähr 75 % aller Schizophrenen weisen einmal im Erkrankungsverlauf akustische Halluzinationen als Psychopathologie auf (Slade & Bendall, 1988). Auf die charakteristischen Dimensionen akustisch-verbaler Halluzinationen wird in den Kapiteln II, Abschnitt 4.1 und III, Abschnitt 9.3 näher eingegangen.

*Wahnphänomene* stellen inhaltliche Denkstörungen dar, welche durch realitäts-verzerre und rigide Überzeugungen gekennzeichnet sind. Wahnphänomene können sowohl bizarrer (vgl. nachfolgender Absatz) als auch nicht-bizarrer Natur sein und sich auf eine Vielzahl von Wahnthemen beziehen. Auf die psychopathologische Beschreibung des Wahns wird in den Kapiteln II, Abschnitt 4.2 und III, Abschnitt 9.3. näher eingegangen.

*Ich-Störungen* sind durch ein Fremdbeeinflussungserleben und eine Aufweichung der Grenzen zwischen Ich und Umwelt charakterisiert. Zu den Symptomen der Ich-Störungen zählen Gedankeneingebung und -entzug, Gedankenausbreitung und -lautwerden sowie andere Fremdbeeinflussungserlebnisse (Erleben gemachter Gefühle, Erleben einer Beeinflussung des Strebens und/oder des Willens). Ich-Störungen stellen bizarre Wahnphänomene dar, welche als spezifisch für die Schizophrenie gelten. Als Ausnahme zu erwähnen ist das klinische Phänomen des Gedankenlautwerdens, welches zu den

halluzinatorischen Psychopathologien gezählt wird. Bereits Kurt Schneider (1957) schrieb den Ich-Störungen als Symptome ersten Ranges einen hohen diagnostischen Wert zu.

Die charakteristischen *Negativsymptome* beinhaltet Erlebens- und Verhaltensphänomene, welche auf beeinträchtigte oder fehlende normale Funktionen zurückführbar sind, wie Störungen der Willensbildung, Affektstörungen im Sinne einer inadäquaten oder abgeflachten Affektivität, Sprach- und Denkmutter (Alogie). Demnach reflektiert diese zweite Symptomkategorie eine Verminderung oder einen Verlust normaler Funktionen (Saß et al., 2003). Marneros und Andreasen (1992) subsumieren ferner unter die Negativsymptome Anhedonie, Apathie, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen.

Liddle (1987, 1995; Liddle & Barnes, 1990) erweiterte diese dichotome Differenzierung durch sein *Postulat eines dreidimensionalen Ansatzes*. Sein Konzept enthält ein drittes unabhängiges Symptomcluster, das der *Desorganisation*. Die Dimension der Desorganisation beinhaltet neben desorganisiertem Sprechen und Verhalten Schwierigkeiten beim abstrakten Denken (Formale Denkstörungen), Ablenkbarkeit und Orientierungsstörungen. Die Existenz dieser dritten zentralen schizophrenen Symptomedimension konnte durch die Befunde zahlreicher Studien und Metaanalysen gestützt werden (Andreasen et al., 1995; Arndt et al., 1991; Grube, Bilder & Goldman, 1998; Mueller et al., 2004). Die einzelnen Syndrome können hierbei kombiniert bei einem Betroffenen in variierendem Ausmaß vorliegen.

Das Hauptmerkmal der *Wahnhaften Störung* ist das Vorhandensein von einem oder mehreren nicht bizarren Wahnphänomenen. Die Beurteilung der Bizartheit stellt ein wichtiges Abgrenzungskriterium zur Schizophrenie dar (vgl. Kapitel II, Abschnitt 1.2). Ein weiteres Charakteristikum der Wahnhaften Störung stellt das offensichtlich normale Erscheinungsbild der Betroffenen dar. Die psychopathologischen Veränderungen werden typischerweise für Außenstehende nur im Zusammenhang mit einer Aktivierung der Wahnideen, wie durch aktive Ansprache, sichtbar. Das psychosoziale Funktionsniveau ist abgesehen von der Auswirkungen der Wahnvorstellungen nicht deutlich beeinträchtigt (Saß et al., 2003; vgl. Kapitel II, Abschnitt 1.2).

Die *Schizoaffective Störung* ist einerseits gekennzeichnet durch das gemeinsame Vorliegen einer depressiven, manischen oder gemischt affektiven Episode mit charakteristischen Symptomen der Schizophrenie, andererseits durch das Vorliegen von Wahnphänomenen oder Halluzinationen bei gleichzeitiger Abwesenheit affektiver Symptome innerhalb einer Krankheitsepisode (vgl. Kapitel II, Abschnitt 1.2). Das Verhältnis affektiver zu psychotischer Symptomatik variiert bei den Betroffenen oftmals im Krankheitsverlauf, so dass es über mehrere Krankheitsepisoden hinweg zur Entwicklung einer Schizophrenie kommen kann. Soziale und berufliche Funktionsbeeinträchtigungen können ebenso als Krankheitsfolge auftreten wie eine Residual- oder Negativsymptomatik, jedoch in

Abgrenzung zur Schizophrenie meist weniger schwer ausgeprägt (Saß, Wittchen & Zaudig, 1996).

## II.1.2 Diagnostik der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises

Die Diagnose der Erkrankungsbilder des schizophrenen Formenkreises erfolgt mithilfe standardisierter Diagnosesysteme. Das international gebräuchliche Diagnosesystem „Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen“ in der vierten Textrevision der American Psychiatric Association (DSM-IV-TR) von 2003 beinhaltet als codierbare Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises neben der Schizophrenie, die Wahnhafte und Schizoaffektive Störung.

Die standardisierten Kriterien zur Diagnosestellung der *Schizophrenie* können der Tabelle 1 entnommen werden. Der DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) subsumiert neben Halluzinationen, bizarrem und nicht-bizarrem Wahn auch desorganisierte Sprache und grob desorganisiertes oder katatones Verhalten unter die Positivsymptomatik (vgl. Kapitel II, Abschnitt 1.1). Das Kriterium A gilt bei Vorhandensein von einem Symptom als erfüllt, wenn es sich um ein bizarres Wahnthema oder um kommentierende, dialogisierende Stimmen handelt. Die charakteristischen Negativsymptome sind Affektverflachung, Alogie und Willensschwäche.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003)

<b>Kriterium</b>	
A	<p><i>Charakteristische Symptome:</i>                      Mindestens zwei der folgenden, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer Zeitspanne von 1 Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wahn,</li> <li>2. Halluzinationen,</li> <li>3. desorganisierte Sprechweise,</li> <li>4. grob desorganisiertes oder katatones Verhalten, negative Symptome (Affektverflachung, Alogie, Willensschwäche)</li> </ol>
B	<p><i>Soziale/berufliche Leistungseinbußen:</i>                      Für eine bedeutende Zeitspanne seit Beginn der Störung sind einer oder mehrere Funktionsbereiche wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge deutlich unter dem Niveau, das vor dem Beginn erreicht wurde.</p>
C	<p><i>Dauer:</i>                      Zeichen des Störungsbildes halten für mindestens 6 Monate an. Diese 6-monatige Periode muss mindestens 1 Monat mit Symptomen (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) umfassen, die das Kriterium A erfüllen, und kann Perioden mit prodromalen und residualen Symptomen einschließen. Während dieser prodromalen oder residualen Perioden können sich die Zeichen des Störungsbildes auch durch ausschließliche negative Symptome oder zwei oder mehrere Symptome manifestieren, die im Kriterium A aufgelistet und in einer abgeschwächten Form vorhanden sind.</p>
D	<p><i>Ausschluss von Schizoaffektiver und Affektiver Störung:</i>                      Eine Schizoaffektive Störung und eine Affektive Störung mit psychotischen Merkmalen wurden ausgeschlossen, da entweder (1) keine Episode einer Major Depression, keine Manische oder Gemischte Episode gemeinsam mit den floriden Symptomen vorgekommen ist; oder (2) falls affektive Episoden während der floriden Symptome aufgetreten sind, war ihre Gesamtdauer im Vergleich zur Dauer der floriden und residualen Perioden kurz.</p>

Quelle: eigene Darstellung

Fortsetzung

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003)

<b>Kriterium</b>	
E	<i>Ausschluss von Substanzeinfluss/medizinischem Krankheitsfaktor:</i> Das Störungsbild geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.
F	<i>Beziehung zu einer Tiefgreifenden Entwicklungsstörung:</i> Bei einer Vorgeschichte mit Autistischer Störung wird die zusätzliche Diagnose einer Schizophrenie nur dann gestellt, wenn mindestens einen Monat lang (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) gleichzeitig ausgeprägte Wahnphänomene oder Halluzinationen vorhanden sind.

Quelle: eigene Darstellung

Die Abgrenzung der *Wahnhaften Störung* zur Schizophrenie erfolgt in erster Linie über die Bizarrheit vorliegender Wahnphänomene. Charakteristisch ist das Vorliegen einer plausiblen, verständlichen oder aus der täglichen Erfahrung ableitbaren Wahnthematik. Dies impliziert, dass sich nicht-bizarre Wahnphänomene auf Thematiken und Situationen beziehen, welche sich im realen Leben ereignen könnten, wie beispielsweise von dem Ehegatten betrogen zu werden. Das psychosoziale Funktionsniveau stellt einen weiteren differenzialdiagnostisch wichtigen Aspekt zur Schizophrenie dar. Das Kriterium C des DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) sieht bei der Wahnhaften Störung, abgesehen von den Auswirkungen der Wahns, eine erhaltene psychosoziale Funktionsbeeinträchtigung vor. In Abgrenzung zur Schizophrenie darf eine psychosoziale Funktionsbeeinträchtigung nicht als Folge einer Negativsymptomatik auftreten, sondern muss direkt aus dem Wahn und daraus resultierenden Verhaltensweisen (z. B. Versuch, Schaden von sich abzuwenden) resultieren. Patienten mit Wahnhafter Störung zeigen zudem häufiger Beeinträchtigungen in sozialen und ehelichen als beruflichen oder intellektuellen Funktionsbereichen (Saß et al., 2003). Die standardisierten Kriterien zur Diagnosestellung der *Wahnhaften Störung* nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) können der Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der Wahnhaften und Schizoaffektiven Störung nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003)

<b>Kriterium</b>	<b>Wahnhafte Störung</b>	<b>Schizoaffektive Störung</b>
A	Nicht-bizarre Wahnphänomene für die Dauer von mindestens 1 Monat	Ununterbrochene Krankheitsperiode, während derer zu irgendeinem Zeitpunkt entweder eine depressive, manische oder gemischte Episode gleichzeitig mit Symptomen besteht, die das Kriterium A für Schizophrenie erfüllen.
B	Kriterium A der Schizophrenie war niemals erfüllt.	Während derselben Krankheitsperiode haben Wahn oder Halluzinationen für mindesten 2 Wochen bei gleichzeitigem Fehlen ausgeprägter affektiver Symptome vorgelegen.
C	Abgesehen von den primären und sekundären Auswirkungen des Wahns ist die Leistungsfähigkeit nicht wesentlich beeinträchtigt und das Verhalten ist nicht auffallend seltsam oder bizarr.	Symptome, die die Kriterien einer affektiven Episode erfüllen, bestehen während eines erheblichen Anteils an der gesamten Dauer der floriden und residualen Perioden der Krankheit.
D	Wenn affektive Episoden gleichzeitig mit Wahnphänomenen aufgetreten sind, war deren Gesamtdauer kurz im Verhältnis zur Dauer der wahnhaften Perioden.	Das Störungsbild geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

Quelle: eigene Darstellung

Fortsetzung

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der Wahnhaften und Schizoauffektiven Störung nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003)

<b>Kriterium</b>	<b>Wahnhafte Störung</b>	<b>Schizoauffektive Störung</b>
E	Das Störungsbild geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.	

Quelle: eigene Darstellung

Zentrale Aspekte der differenzialdiagnostischen Abgrenzung der *Schizoauffektiven Störung* zur Schizophrenie beziehen sich auf das Vorliegen und die Dauer affektiver Symptome: Während bei der Schizophrenie keine oder nur vergleichsweise kurze affektive Episoden (Major Depressive, Manische oder Gemischte Episode) gemeinsam mit der floriden Symptomatik vorliegen dürfen, treten diese bei der Schizoauffektiven Störung innerhalb einer ununterbrochenen Krankheitsepisode über einen erheblichen zeitlichen Anteil gemeinsam mit der floriden Symptomatik auf. In Abgrenzung zur Negativsymptomatik der Schizophrenie wird im Rahmen einer depressiven Episode eine tiefgreifende depressive Stimmungslage gefordert. Die standardisierten Kriterien zur Diagnosestellung der *Schizoauffektiven Störung* nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) können der Tabelle 2 entnommen werden.

Zur Beurteilung und Quantifizierung schizophrener Symptomatik hat sich die PANSS von Kay, Opler und Fiszbein (1986) etabliert. Hierbei handelt es sich um ein Fremdbeurteilungsverfahren auf Grundlage eines semistrukturierten klinischen Interviews zur Erfassung des Vorliegens und der Ausprägung schizophrener Positiv- und Negativsymptomatik sowie allgemeiner Psychopathologie. Aufgrund ihrer Anwendung in der vorliegenden Untersuchung erfolgt ihre detaillierte Erläuterung in Kapitel III, Abschnitt 9.1.

### II.1.3 Subtypen der Schizophrenie

Kraepelin unterschied bereits 1896 drei Subtypen der Schizophrenie, welche bis heute über vorrangig vorliegende klinische Charakteristika differenziert werden: Hierzu zählen der hebephrene, katatone und paranoide Typus (Gottesman, 1993). Im DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) erfolgt eine Erweiterung dieser Differenzierung um den residualen und undifferenzierten Subtypus. Tabelle 3 beinhaltet eine übersichtsartige Darstellung der charakteristischen Psychopathologie dieser fünf schizophrenen Subtypen und die hierauf basierenden diagnostischen Kriterien nach DSM-IV-TR.

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der Schizophrenie-Subtypen nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003)

<b>Subtyp</b>	<b>Diagnostische Kriterien</b>
Paranoider Typus	Ein Schizophrenietypus, bei dem die folgenden Kriterien erfüllt sind: A. Starke Beschäftigung mit einem oder mehreren Wahnphänomenen oder häufige akustische Halluzinationen. B. Keines der folgenden Merkmale steht im Vordergrund: desorganisierte Sprechweise, desorganisiertes oder katatonies Verhalten oder verflachter oder inadäquater Affekt.
Desorganisierter (hebephrener) Typus	Ein Schizophrenietypus, der folgende Kriterien erfüllt: A. Alle folgenden sind vorherrschend: desorganisierte Sprechweise, desorganisiertes Verhalten, verflachter oder inadäquater Affekt. B. Die Kriterien für den katatonen Typus sind nicht erfüllt.
Residualer Typus (Schizophrenia simplex)	Ein Schizophrenietypus, bei dem folgende Kriterien erfüllt sind: A. Fehlen von ausgeprägten Wahnphänomenen, Halluzinationen, desorganisierter Sprechweise und von grob desorganisiertem oder katatonem Verhalten. B. Fortbestehende Hinweise auf das Störungsbild, die sich im Vorhandensein von Negativsymptomen zeigen oder von zwei oder mehr Symptomen in abgemilderter Form, wie sie in Kriterium A für Schizophrenie aufgelistet sind.
Katatoner Typus	Ein Schizophrenietypus, bei dem das klinische Bild von mindestens zwei der folgenden Kriterien bestimmt wird: 1. motorische Unbeweglichkeit, die sich als Katalepsie oder Stupor zeigt, 2. übermäßige motorische Aktivität, 3. extremer Negativismus oder Mutismus, 4. merkwürdige Willkürbewegungen, die sich als Haltungstereotypien, stereotype Bewegungsabläufe, ausgeprägte Manierismen oder ausgeprägtes Grimassieren äußern, 5. Echolalie der Echopraxie.
Undifferenzierter Typus	Ein Schizophrenietypus, bei dem Symptome vorliegen, die das Kriterium A der Schizophrenie erfüllen, ohne dass die Kriterien für den Paranoiden, Desorganisierten oder Katatonen Typus erfüllt sind.

Quelle: eigene Darstellung

## II.2 Epidemiologie der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises

### II.2.1 Häufigkeit

Die berichteten Prävalenzraten schwanken aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmethoden und uneinheitlich eng bzw. weit gefassten Diagnosekriterien zwischen den verschiedenen Studien (Häfner & An der Heiden, 1997; Saß et al., 2003). Die Lebenszeitprävalenz unterscheidet sich aufgrund der Chronizität der Erkrankung und der jährlich geringen Anzahl von Neuerkrankungen kaum von der Punkt-Prävalenz (Häfner & An der Heiden, 1997). Das Krankheitsbild der Schizophrenie tritt in allen bisher untersuchten Ländern, Kulturen und Klimazonen auf (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 1998), wobei die meisten Studien nicht von einem bedeutsamen interkulturellen Unterschied bei der schizophrenen Prävalenz und Inzidenz ausgehen (Häfner & An der Heiden, 1997; Jablensky, 2000). Mit einer weltweiten Lebenszeitprävalenz zwischen 0,5 % und 1,6 % zählt die Schizophrenie nicht mehr zu den seltenen Erkrankungen (Jablensky et al., 1992; Jones, Rodgers, Murray & Marmot, 1994; Wobrock, Pajonk & Falkai, 2004). Die kumulative Prävalenz bis zum 43. Lebensjahr beträgt nach Häfner und An der Heiden (1997) 0,63 %. Diese Prozentangabe kann, aufgrund des

seltener Krankheitsbeginns in einem späteren Alter, als relativ genauer Wert für die Lebenszeitprävalenz angesehen werden.

Genauere Daten zur Prävalenz der *Wahnhafte* und *Schizoaffektiven Störung* liegen bislang nicht vor. Beide Störungen scheinen jedoch seltener als die Schizophrenie aufzutreten (Saß et al., 1996). Saß et al. (1996) gehen von einer wahrscheinlichsten Schätzungen der Prävalenz bei der Wahnhafte Störung von 0,03% aus.

## **II.2.2 Erkrankungsalter**

Das Alter bei Erstmanifestation liegt in der Mehrzahl der Fälle zwischen dem 17 und 30 Lebensjahr (Maier et al., 1999), wobei die meisten schizophrenen Erkrankungen im 3. Lebensjahrzehnt beginnen (An der Heiden & Häfner, 2000). Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei Häfner und An der Heiden (1997) bei 24,0 Jahren. Hierbei traten Positivsymptome im Mittel mit 29,0 Jahren auf, der Gipfel der ersten floriden Episode lag bei 30,1 Jahren und die erste stationäre Behandlung erfolgte mit 30,3 Jahren. Unspezifisch schizophrene Symptomatik dominierte in einem Alter zwischen 15 und 24 Jahren, während schizophrene Negativsymptomatik sich am häufigsten zwischen 35 und 59 Jahren manifestierte. Erstmanifestationen der Schizophrenie vor der Adoleszenz oder nach dem 40. Lebensjahr (Spätschizophrenien) sind nach An der Heiden und Häfner (2000) selten beobachtbar. Jablensky (2000) berichtet über cut-off-Werte für eine schizophrene Manifestation, die sich bis zu einem Alter von 54 oder 59 Jahren ausdehnen. Die psychotischen Episoden scheinen bei Spätschizophrenien einen kürzeren Verlauf aufzuweisen und gut auf die therapeutische Behandlung anzusprechen, während Ersterkrankungen vor dem 20. Lebensjahr mit einem schweren und ungünstigen Krankheitsverlauf zu korrelieren scheinen (Mueller, 1999; Deutsche Gesellschaft für Psychiatry, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 1998).

Das typische Erkrankungsalter der *Wahnhafte Störung* liegt im mittleren oder späteren Erwachsenenalter, das der *Schizoaffektiven Störung* wahrscheinlich eher im früheren Erwachsenenalter (Saß et al., 1996).

## **II.2.3 Verlauf**

Von Natur aus handelt es sich um eine rezidivierende Erkrankung. Marneros, Deister und Rohde (1991) beobachteten im Rahmen einer Langzeitstudie lediglich bei 8,8 % der Patienten eine einmalige schizophrene Episode. Sehr häufig zeigt sich eine schubartige Verlaufsform, bei der akute Symptome und Phasen mit einer mehr oder weniger abgeschwächten Symptomatik abwechseln (An der Heiden & Häfner, 2000; Ganev, 2000; Jablensky, 2000). Marneros et al. (1991) stellten bei ungefähr einem Viertel der Betroffenen

einen chronischen Verlauf mit persistierenden psychotischen oder negativen Symptomen fest.

Der psychopathologische Verlauf der schizophrenen Erkrankung weist deutliche interindividuelle Unterschiede auf: Vor Auftreten des Vollbildes der Erkrankung bestehen in der Mehrzahl der Fälle uncharakteristische Störungen im Bereich Kognitionen, Affekt und Sozialverhalten. In dieser Prodromalphase wird oftmals bereits subklinische Symptomatik des späteren psychotischen Erlebens deutlich. Das Prodromalstadium variiert interindividuell zwischen wenigen Monaten und mehreren Jahren. Als zentrale diagnostische Charakteristika der Prodromalsymptomatik zählen heute neben den unspezifischen Basissymptomen abgeschwächte und kurz intermittierende Positivsymptome, eine genetische und/oder biologische Vulnerabilität sowie ein Auftreten bedeutsamer Leistungsabfälle im globalen Funktionsniveau. Verschiedene Interviews und Skalen dienen der Klassifizierung dieses Erkrankungsstadiums (u. a. Bonner Skala zur Abklärung von Basissymptomen von Huber & Gross, 1989; Structured Interview for Prodromal Syndromes von Miller et al., 2002). Nach Manifestation der ersten floriden Episode mit charakteristischer schizophrener Positivsymptomatik (vgl. Kapitel II, Abschnitte 1.1 und 1.2) kann der weitere Verlauf zwischen einer vollständigen Remission und schweren chronischen Zuständen mit dauerhaften Beeinträchtigungen variieren (Harding, Brooks, Ashikaga, Strauss & Breier, 1987).

Neben diesen interindividuellen Verlaufsunterschieden bestehen auch intraindividuelle Unterschiede in der klinischen Symptomatik während der einzelnen akuten Episoden. Auch korreliert nach An der Heiden und Häfner (2000) die Anzahl der Episoden, bei denen Negativsymptome das klinische Bild bestimmen, positiv mit dem zeitlichen Krankheitsverlauf.

Eine präzise und zusammenfassende Aussage zum Langzeitverlauf der Schizophrenie lassen die in der Vergangenheit hierzu durchgeführten Längsschnittstudien jedoch nicht zu, da sie aufgrund verschiedener Aspekte nur mäßig vergleichbar sind. Diese umfassen ein uneinheitliches methodisches Vorgehen, insbesondere hinsichtlich der verwendeten Diagnosekriterien, sowie Unterschiede in der Beobachtungsdauer und den therapeutischen Maßnahmen (Saß et al., 2003; Schmauß, 2002).

Bei der Beurteilung der Prognose sollten im Rahmen einer multidimensionalen Betrachtung neben dem Verlauf der klinischen Symptomatik auch der Verlauf des psychosozialen Funktionsniveaus (berufliche Wiedereingliederung, Aktivitäten des täglichen Lebens, soziale Fertigkeiten und sozioökonomischer Status) und die subjektive Lebensqualität berücksichtigt werden. Als prognostisch günstige Prädiktoren gelten ein stabiles soziales Umfeld, ein gutes prämorbid funktionelles Niveau, eine höhere Intelligenz, ein akuter Krankheitsbeginn mit auslösenden Faktoren sowie eine geringere Anzahl von Krankheitsepisoden, fehlende Affektverflachung, ein gutes Ansprechen auf frühere

Behandlungen und eine gute Therapiemotivation (Wobrock et al., 2004). Ungünstige Prädiktoren stellen ein ungünstiges emotionales Familienklima im Sinne des Expressed Emotion-Konzeptes und biopsychophysisch belastende Faktoren dar.

Der Verlauf der *Wahnhaften Störung* ist eher als variabel zu betrachten. Die Krankheitsverläufe reichen von einer vollständigen Remission, über einen phasenhaften Verlauf mit einer zu- und abnehmenden Beschäftigung mit den wahnhaften Überzeugungen bis hin zu einer rezidivierenden Erkrankung. Auch scheint der Verlauf beeinflusst durch die Thematik der wahnhaften Überzeugungen, so gelten Eifersuchtsthematiken als prognostisch günstiger im Vergleich zu Verfolgungswahn.

Bei der *Schizoaffektiven Störung* kann die Symptomatik ebenso stark variieren wie das Verhältnis affektiver und psychotischer Episoden über den Krankheitsverlauf. Auch ein Übergang zur Schizophrenie ist möglich. Der depressive Typus der Schizoaffektiven Störung gilt als prognostisch ungünstiger im Vergleich zum bipolaren Typus. Zusammenfassend kann die Prognose der Wahnhaften Störung ebenso wie die der Schizoaffektiven Störung im Vergleich zur Schizophrenie jedoch als günstiger angesehen werden (Saß et al., 1996).

#### **II.2.4 Komorbide Krankheiten und Störungen**

Die am häufigsten auftretende Komorbidität bei Schizophrenie stellt der Substanzmissbrauch in Bezug auf die Substanzgruppen Alkohol, Cannabinoide, Sedativa, Stimulantien, Halluzinogene und Tabak dar (Rosenthal, 1998; Saß et al., 2003; Strakowski et al., 1993). Dieser wird einerseits im Sinne der Funktion einer Selbstmedikation, andererseits, insbesondere bei Cannabiskonsum und gleichzeitig vorliegender genetischer Veranlagung, als Auslösefaktor diskutiert. Differenzierte Kenntnisse über die Interaktion von Substanzmissbrauch und neurokognitiven Funktionsbeeinträchtigungen schizophrener Patienten liegen bislang nicht vor (Tracy, Josiassen & Bellack, 1995). Weiterhin treten häufig, insbesondere im Prodromalstadium, eine Vielzahl unspezifischer psychopathologischer Symptome komorbid auf. Hierzu zählen Depersonalisation, Derealisation, dysphorische Verstimmungen, Anspannung und Angst, Agitiertheit und Reizbarkeit, Schlafstörungen und sozialer Rückzug (Zurowski & Braus, 2004). Weiterhin weisen Betroffene ein deutlich erhöhtes Risiko für körperliche Erkrankungen auf, welche teilweise durch komorbiden Substanzmissbrauch zusätzlich negativ beeinflusst werden. Hierzu zählen unter anderem chronisch erhöhter Blutdruck, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Diabetes Mellitus (Sartory, 2007). Brown et al. (2000) berichten über eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um 20 % verminderte Lebenserwartung schizophrener Personen, welches nicht zuletzt auf das deutlich erhöhte Suizidrisiko bei Schizophrenie von ungefähr 15 % (Andreasen, 1999) zurückgeführt werden kann.

## **II.3 Ätiologie der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises**

### **II.3.1 Vulnerabilitäts-Stress-Modell**

Zur Erklärung des komplexen Erkrankungsbildes der Schizophrenie erfährt derzeit das Vulnerabilitäts-Stress-Modell die größte Akzeptanz. Das Modell geht auf Zubin und Spring (1977) zurück und postuliert einen multifaktoriellen Ansatz, wobei der Interaktion einer genetischen und/oder erworbenen Disposition für die Manifestation der Schizophrenie mit endogenen und exogenen Stressoren biologischer und psychosozialer Natur zentrale Bedeutung beigemessen wird. Folge der Interaktion dieser Faktoren ist eine reduzierte Verarbeitungskapazität, welche in Zusammenhang mit unzureichenden Bewältigungsfertigkeiten zu einem passageren Funktionsversagen mit der klinischen Konsequenz einer floriden psychotischen Symptomatik führt. Der Begriff der Vulnerabilität wird demnach definiert als Schwellensenkung gegenüber unspezifischen exogenen oder endogenen Stressoren (vgl. Kapitel III, Absätze 3.2 und 3.4). Die Krankheitsmanifestation hängt somit vom Ausmaß der individuellen Basisvulnerabilität, vom Vorhandensein und Ausprägungsgrad exogener und endogener Stressoren sowie von der individuellen prämorbidem Stressbewältigungskompetenz ab. Noch nicht gänzlich geklärt sind Fragen hinsichtlich detaillierter Interaktionsweisen oder des Ausmaßes, in dem einzelne Faktoren zur Ätiologie beitragen. Das Modell besitzt jedoch neben dem theoretischen auch therapeutischen Nutzen, indem es die Notwendigkeit psycho-, sozio- und pharmakotherapeutischer Langzeitmaßnahmen nach der Akutbehandlung verdeutlicht (Lieberman, 1986; Mueller et al., 1999; Wobrock et al., 2004).

### **II.3.2 Genetik**

Ergebnisse verschiedener Forschungsansätze, wie Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien sowie molekulargenetische Untersuchungen, legen eine Beteiligung genetischer Faktoren bei der Ätiologie der Schizophrenie nahe:

Eine familiäre Häufung der Schizophrenie gilt als gut belegt. Verwandte ersten Grades weisen ein 5 bis 15-fach erhöhtes Lebenszeitrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf (Maier et al., 1999; Riley, Asherson & McGuffin, 2003). Das Lebenszeitrisiko steigt mit dem Verwandtschaftsgrad. So weisen beispielsweise Geschwister eine Lebenszeitprävalenz von 10.1 % auf, während Halbgeschwister nur noch ein Risiko von 4.2 % tragen. Bei Verwandten dritten Grades sinkt die Lebenszeitprävalenz weiter bis auf 2.4 %. Ist ein Elternteil erkrankt, so steigt das Lebenszeitrisiko der Kinder auf 16.7 %, bei Erkrankung beider Elternteile auf 46.3 % (Riley et al., 2003). Die Konkordanzrate erreicht in der Mehrzahl der Zwillingsstudien fast 50 % für monozygote Zwillinge, während sie bei

dizygoten auf unter 12 % sinkt. Letzteres Erkrankungsrisiko über die Lebensspanne liegt in ähnlicher Höhe auch bei Geschwisterpaaren vor (Cardno & Gottesman, 2000; Farmer, McGuffin & Gottesman, 1987; Jablensky, 2000; Onstad, Skre, Torgersen & Kringlen, 1991). Die genetische Teildetermination wird weiterhin durch die Beobachtung in Adoptionsuntersuchungen gestützt, dass Kinder schizophrener Eltern, welche bei gesunden Adoptiveltern aufwuchsen, im Vergleich zu solchen, die bei den biologischen Eltern verblieben, in einem vergleichbaren Ausmaß an Schizophrenie erkrankten (Kendler, Gruenberg & Kinney, 1994; Kety et al., 1994). Das Lebenszeitrisiko von Adoptionskindern mit biologisch an Schizophrenie erkrankten Eltern beträgt bei Tienari (1991) 9.4 % gegenüber 1.2 % bei adoptierten Kindern mit biologisch gesunden Eltern. Auch konnte das Erkrankungsrisiko früh adoptierter Kindern durch die Tatsache, ob ein biologisches Elternteil an der Erkrankung litt, vorhergesagt werden (Jablensky, 2000). In Untersuchungen monozygoter Zwillinge, die diskordant bezüglich des Merkmals Schizophrenie waren, ergab sich ein vergleichbar erhöhtes Risiko beider Nachkommenschaften, was für eine genetische Übertragung der Schizophrenie durch phänotypisch Gesunde spricht (Gottesman & Bertelsen, 1989).

Bei molekulargenetischen Kopplungsanalysen zur Identifikation verantwortlicher Gene und resultierender pathogener Mechanismen konnten sieben replizierbare Kandidatenregionen auf dem Genom lokalisiert werden, welche potenzielle Risikogene für Schizophrenie enthalten könnten. Die Identifikation einzelner spezifischer Gene, die eine erhöhte Vulnerabilität mit bedingen könnten, gelang bislang nicht (Bayer, Falkai & Maier, 1999; Maier et al., 1999; Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008).

*Zusammenfassend* ist aufgrund zuvor zitierter Befunde davon auszugehen, dass es sich bei der Schizophrenie um eine genetisch komplexe Erkrankung handelt, welche einem polygenen Erbgang folgt, und bei deren Manifestation verschiedene Umweltfaktoren (vgl. Kapitel II, Abschnitt 3.3) eine wichtige Rolle spielen. Demnach sind die Krankheitsursachen auf Genomebene als eine Teilkomponente zu verstehen, welche zur Aufklärung der ätiologischen Varianz beiträgt (McGue & Gottesman, 1991; Reif & Lesch, 2003). Das Ausmaß erklärter Varianz wird in Metaanalysen auf 50 bis 87 % geschätzt (Cannon, Kaprio, Lönqvist, Huttunen & Koskenvuo, 1998; McGue & Gottesman, 1991).

### **II.3.3 Biologische, soziale und psychologische Risikofaktoren**

Eine Vielzahl biologischer, sozialer und psychologischer Faktoren wurde als potenzielle Risikofaktoren untersucht, bislang ohne eine eindeutige Validierung. Hierzu zählen folgenden endogene und exogene Variablen:

- *Prä- und postnatale Infektionen sowie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen.* Als Risikofaktoren für eine spätere Manifestation der Schizophrenie

werden verschiedene prä- und postnatale Infektionen konträr diskutiert. Erhöhte Erkrankungsraten wurden in verschiedenen Studien bei einem fetalen Kontakt mit Erregern verschiedener Infektionskrankheiten, wie den Virusgattungen der Influenza, dem *Corynebacterium diphtheriae*, dem Masern-, Röteln oder Varizella-Zoster-Virus (Windpocken) sowie den Polioviren (Poliomyelitis), aufgezeigt (Brown et al., 2000, 2001; Kunugi et al., 1995; McGrath, Pemberton, Welham & Murray, 1994; O'Callaghan, Sham, Takei, Glover & Murray, 1991; Torrey, Rawlings & Waldman, 1988; Watson, Kucala, Tilleskjoer & Jacobs, 1984). Diese Befunde konnten jedoch nicht durchgehend repliziert werden (Cannon et al., 1996; Crow & Done, 1992; Mino, Oshima, Tsuda & Okagami, 2000). Rantakillio, Jones, Moring und von Wendt (1997) diskutieren darüber hinaus postnatale Infektionen des zentralen Nervensystems bis zum 14. Lebensjahr als Risikofaktor bei Schizophrenie. Im Einklang mit den zuvor dargestellten Aspekten steht die Beobachtung, dass Personen mit Geburt in den Wintermonaten und damit einhergehender erhöhter Wahrscheinlichkeit einer prä- oder postnatalen Infektion ein leicht erhöhtes Erkrankungsrisiko für Schizophrenie aufweisen (Torrey, Miller, Rawlings & Yolken, 1997). Bislang unbekannt sind die Mechanismen, über welche prä- oder postnatale Infektionen mit oben dargestellten Erregern die Auslösung der Schizophrenie vermittelt könnten.

Weiterhin stützen Befunde zahlreicher epidemiologischer Studien die Bedeutung verschiedenen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen hinsichtlich eines erhöhten schizophrenen Erkrankungsrisikos (Hollister, Laing & Mednick, 1996; Jones, Rantakallio, Hartikainen, Isohanni & Sipila, 1998; McNeil & Kaij, 1987; Wahlbeck, Forsen, Osmond, Barker & Eriksson, 2001). Cannon, Jones und Murray (2002) konnten in ihrem metaanalytischen Ansatz relevante Assoziationen zwischen drei Gruppen von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen und späterer Schizophrenie aufzeigen: Die erste Gruppe umfasste Schwangerschaftskomplikationen wie Schwangerschaftsdiabetes, Präeklampsie und Rhesus-Faktor-Inkompatibilität. Geburtskomplikationen wie eine Uterusatonie, eine Notfall-Sectio caesarea oder eine Asphyxie mit einhergehender Hypoxie stellen die zweite Gruppe und eine abnorme Entwicklung des Fötus (u.a. geringes Geburtsgewicht, reduzierter Schädelumfang, angeborene Missbildungen) die dritte Gruppe dar. Die Autoren schlussfolgern, dass es sich bei diesen Gruppen um ätiologisch bedeutsame Risikofaktoren handelt, jedoch hinsichtlich ihrer Varianzaufklärung von geringer Bedeutung zu sein scheinen.

- *Soziale Risikofaktoren.* Die diskutierten sozialen Risikofaktoren umfassen Beobachtungen erhöhter Inzidenzraten bei Personen aus niedrigen sozioökonomischen Schichten, bei städtischer Geburt und/oder Umgebung sowie bei Immigranten (Cantor-Graae & Selten, 2005; Harrison et al., 1997; Marcelis, Takei &

van Os, 1999; Mischler & Scotch, 1983; Mortensen et al., 1999; Selten, Slaets & Kahn, 1997). In Zusammenhang mit ersterem Risikofaktor werden zwei Ursachen-hypothesen diskutiert: Die „social-drift“-Hypothese erklärt diesen Befund über einen mit der erkrankungsbedingten Funktionsbeeinträchtigung einhergehenden sozialen und wirtschaftlichen Abstieg, während die „social-causation“-Hypothese hingegen von einer sozialen Verursachung der Schizophrenie ausgeht (Mischler & Scotch, 1983). Der Querschnittbefund eines geringeren sozioökonomischen Status schizophrener Patienten im Vergleich zu Gesunden bei angepasster elterlicher sozioökonomischer Schicht stützt neben prospektiven Daten ersteren Ansatz (Häfner & An der Heiden, 1997; Jablensky, 2003). Ungeachtet der Tatsache, dass größtenteils die detaillierten Erklärungsmechanismen der einzelnen beobachteten Zusammenhänge noch unbekannt sind oder kontrovers diskutiert werden, ist allen dargestellten sozialen Risikofaktoren gemein, dass sie psychosoziale Stressoren darstellen, welche nach dem Stress-Vulnerabilitäts-Modell (vgl. Kapitel III, Abschnitt 3.1) in Interaktion mit einer vorhandenen Vulnerabilität zur Auslösung schizophrener Symptome beitragen können.

- *Psychologische Risikofaktoren.* Die Life-Event-Forschung betont die Rolle belastender Lebensereignisse bei der Erkrankungsmanifestation. Relevante Lebensereignisse sind beispielsweise Berufseintritt, Ortswechsel, Ablösung vom Elternhaus und Beginn/Ende einer Partnerschaft. Life Events im Sinne auslösender Stressoren scheinen insbesondere in einem kurzen Zeitraum von wenigen Wochen vor Ausbruch einer charakteristischen schizophrenen Symptomatik eine Rolle zu spielen, wobei Schizophrene im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kein höheres Ausmaß an belastenden Lebensereignissen aufweisen (Bebbington et al., 1993; Norman & Malla, 1993). Jablensky (2000) betont vier prädisponierende Aspekte prämorbid sozialer Anpassung: Geringe Anzahl Freunde (< 2), Vorziehen von Kontakten zu kleinen Gruppen, subjektives Gefühl höherer Sensibilität im Vergleich zu Anderen und keine dauerhafte partnerschaftliche Beziehung in der Adoleszenz.

Das Expressed Emotion-Konzept (Brown, Birley & Wing, 1972; Brown, Monck & Carstairs, 1962) stellt einen familientheoretischen Erklärungsansatz, insbesondere hinsichtlich eines erhöhten Rezidivrisikos, dar. Demnach herrscht innerhalb der Familie ein dysfunktionales Familienklima, welches entweder durch eine überfürsorgliche oder durch eine sehr kritische, feindselige Haltung gekennzeichnet ist. Eine höhere „Expressed Emotion“ geht mit einer höheren Rezidivrate einher. Weitere familientheoretische Ansätze, wie die Double-bind-Hypothese oder die Hypothese einer Kommunikationsabweichung im Sinne einer unklaren, vagen und fragmentierten Kommunikation zwischen Eltern und Kind,

konnten in ihrer ätiologischen Bedeutung für die Schizophrenie nicht belegt werden (Sartory, 2007).

In einer nordfinnischen Langzeitstudie von 1966 bis 2001 mit 12.058 Probanden (Isohanni et al., 2006) wiesen zahlreiche zuvor dargestellte genetische, biologische, soziale und psychologische Risikofaktoren einen bedeutsamen Zusammenhang mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie im Erwachsenenalter (u. a. Geburtsgewicht < 2.500 g, perinatale Hirnschädigungen, Infektionen des ZNS, soziale Klasse) auf. Weitere identifizierte Risikofaktoren waren Faktoren, welche motorische und kognitive Entwicklungsverzögerungen widerspiegeln. Hierzu zählten beispielsweise ein verzögertes Erlernen des Stehens, Gehens und der Blasenkontrolle im Kleinkindalter sowie eine verzögerte Einschulungsfähigkeit. Ferner korrelierten geringfügige Verzögerungen in den kindlichen Entwicklungsschritten mit geringen Leistungen in kognitiven Testverfahren im Erwachsenenalter. Die Autoren weisen auf ein vergleichbares Zusammenhangsmuster kindlicher Entwicklungsverzögerungen mit kognitiver Funktionsfähigkeit im Erwachsenenalter hin und schlussfolgern, dass diese beiden Aspekte vermutlich altersabhängige Manifestationen eines identischen zugrundeliegenden neuronalen Prozesses darstellen, welcher bei Schizophrenen beeinträchtigt zu sein scheint (vgl. Kapitel II, Absätze 3.2, 5.1).

*Zusammenfassend* bestehen Hinweise für eine ätiologische Relevanz prä- und postnataler Infektionen sowie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen bei der Schizophrenie. Bislang unklar sind Mechanismen, über welche prä- und postnatale Infektionen diesen Einfluss vermitteln könnten. Auch scheinen diese Faktoren hinsichtlich ihrer Varianzaufklärung von geringer Bedeutung zu sein. Ebenso fehlen detaillierte Erklärungsmechanismen zur Erklärung des ätiologischen Einflusses psychosozialer Faktoren. Letzteren ist jedoch gemein, dass sie psychosoziale Stressoren darstellen, welche nach dem Stress-Vulnerabilitäts-Modell (vgl. Kapitel III, Abschnitt 3.1) in Interaktion mit einer vorhandenen Vulnerabilität zur Auslösung schizophrener Symptome beitragen können. Das Expressed Emotion-Konzept wurde insbesondere mit einem erhöhten Rezidivrisiko in Verbindung gebracht. Weitere familientheoretische Ansätze konnten in ihrer ätiologischen Bedeutung für die Schizophrenie nicht belegt werden.

#### **II.3.4 Neurobiochemische Anomalien**

Neurobiochemische Erklärungsmodelle der Schizophrenie gehen von einer Störung des Neurotransmittergleichgewichtes bei Schizophrenie aus, wobei neben der zentralen Betonung einer dopaminergen Überfunktion des mesolimbischen und einer dopaminergen Unterfunktion des mesokortikalen Systems auch Veränderungen anderer Neurotransmittersysteme, u. a. Glutamat und Serotonin, diskutiert werden (Benkert & Hippus, 1996; Gattaz, 1995; Gottesman, 1993; Remington, 2003).

Die Entdeckung der Phenothiazine aus der Strukturgruppe der trizyklischen Neuroleptika im Rahmen der Antihistaminikaforschung stellt den Ausgangspunkt für die Entwicklung der klassischen Dopaminhypothese dar. Auf eine Überaktivität des Dopaminsystems als biochemische Grundlage der Schizophrenie wurde aufgrund des Wirkungsprofils klassischer Neuroleptika geschlossen: Einerseits erwiesen diese eine gute therapeutische Wirkung auf produktive Schizophrenie Symptome, andererseits zählen extrapyramidalmotorische Symptome, welche auch bei Morbus Parkinson von zentraler Bedeutung sind, zu den unerwünschten Wirkungen. Der Untergang melaninhaltiger Zellen in der Substantia Nigra mit Schädigung inhibitorisch dopaminerger nigrostriärer Bahnen führt bei Morbus Parkinson zu einem Neurotransmitterungleichgewicht im Striatum zugunsten des Acetylcholins, was die erkrankungstypischen motorischen Störungen (Rigor und Tremor) und Einschränkungen in der Bewegungsfähigkeit (Hypokinese, Akinese) bedingt (Delank & Gehlen, 2003). Demnach bestand die Annahme einer Aktivitätsdämpfung des Dopaminsystems über den Mechanismus der Rezeptorblockade (insbesondere D2-Rezeptoren) als Wirkmechanismus typischer Neuroleptika.

Vergleichende Beobachtungen der Wirkungsprofile typischer und atypischer Neuroleptika führten zu einer Differenzierung dieses biochemischen Ansatzes: Im Vergleich zu klassischen Neuroleptika weisen solche der neueren Generation ohne hohe D-2-Rezeptoraffinität einerseits eine geringere therapeutische Wirkung auf floride schizophrene Symptomatik auf, andererseits jedoch sprechen schizophrene Negativsymptome positiv hierauf an. Die therapeutische Wirkung auf Schizophrenie assoziierte kognitive Störungen wird kontrovers diskutiert. Zudem zählen extrapyramidalmotorische Störungen bei atypischen Neuroleptika in einem deutlich geringeren Umfang zum Nebenwirkungsprofil. Die Differenzierung bezog sich somit auf eine Begrenzung der postulierten dopaminergen Überaktivität auf das mesolimbische System (D2-Rezeptoren) und ihrer ursächlichen Assoziation mit schizophrener Positivsymptomatik, und auf eine neu postulierte dopaminerge Unterfunktion im mesokortikalen System, welches hauptsächlich vom Mittelhirn in präfrontale Hirnregionen projiziert. Letzteres scheint mit der schizophrenen Negativsymptomatik und den kognitiven Beeinträchtigungen in ursächlicher Verbindung zu stehen (Davis, Kahn, Ko & Davidson, 1991; Gottesman, 1993; Gattaz, 1995; Weinberger, 1987). Die unterschiedlichen Rezeptorbindungsprofile und die damit verbundenen unterschiedlichen Wirkmechanismen atypischer Neuroleptika weisen zudem auf eine ursächliche Bedeutung weiterer Neurotransmittersysteme bei Schizophrenie hin. Hierzu zählen das serotonerge, adrenerge, glutaminerge, histaminerge und cholinerge System. Als biochemische Grundlage der schizophrenen Symptomatik ist am ehesten von einem bestehenden Ungleichgewicht im Zusammenwirken des dopaminergen Systems mit diesen anderen Neurotransmittersystemen auszugehen (Benkert & Hippus, 1996; Remington, 2003).

*Zusammenfassend* ist zu sagen, dass die Dopamin-Hypothese nicht alle Befunde erklären kann und bislang als nicht eindeutig belegt gilt. Eine der noch offenen Fragen bezieht sich beispielsweise auf die zeitliche Diskrepanz zwischen der unmittelbaren Blockade der Dopaminrezeptoren und der meist erst nach einigen Wochen einsetzenden Verbesserung der schizophrenen Symptomatik (Valenstein, 1998). Auch beschreiben die Ansätze nur die Pathogenese schizophrener Symptome, ohne bislang ursächliche Bedingungen des gestörten Dopaminmetabolismus geklärt haben zu können. Prinzipiell diskutiert wurden hierzu verschiedene Ansätze: Eine vermehrte präsynaptische Dopaminausschüttung, eine Abbaustörung oder Störung der Wiederaufnahme des Dopamins aus dem synaptischen Spalt, eine Hypersensibilität dopaminerger Rezeptoren und eine Vermehrung postsynaptischer Dopaminbindungsstellen. Aufgrund von Rezeptorbindungsstudien geht man aktuell am ehesten von letzterem aus, insbesondere bei D2-Rezeptoren.

### **II.3.5 Hirnstrukturelle Anomalien**

Im Rahmen anatomisch-korrelativer Forschungen als auch in post-mortem Ansätzen wurde das Volumen des Gesamthirns und/oder einzelner Hirnregionen schizophrener Patientenpopulationen im Vergleich zu Gesunden bestimmt und ein Zusammenhang neuronaler Anomalien zu schizophrener Psychopathologie erforscht. Shenton, Dickey, Frumin und McCarley (2001) geben einen Überblick über 193 MRT-Studien, welche zwischen 1988 und August 2000 zu hirnstrukturellen Veränderungen bei Schizophrenie durchgeführt wurden. Die Autoren berichten, dass in 55 % der Studien eine Volumenminderung des Lobus temporalis beobachtet wurde, während in 45 % der Studien dies nicht repliziert werden konnte. Betroffen waren der Gyrus temporalis superior (Brodmann Area [BA] 22) und der Gyrus temporalis medius (BA 21) mit Amygdala, Hippocampus und Parahippocampus (BA 36). In 59 % der Fälle wurden moderate Hinweise zu Veränderungen des Lobus frontalis berichtet, insbesondere präfrontaler (BA 9, 46) und orbitofrontaler (BA 11) Areale, sowie in 60 % moderate Volumenreduktionen des Lobus parietalis, insbesondere inferiore Areale mit den Gyri supramarginalis (BA 40) und angularis (BA 39). Weiterhin berichten die Autoren über starke bis moderate Hinweise auf subkortikale Anomalien, welche das Septum, die Basalganglien, das Corpus Callosum und den Thalamus betreffen. Eine Volumenminderung des Cerebellums lag lediglich in 31 % der Fälle vor. In nachstehenden Abschnitten wird detailliert auf Befunde hirnstruktureller Anomalien bei Schizophrenie eingegangen.

### **II.3.5.1 Gesamthirn und Ventrikelsystem**

Befunde aus metaanalytischen Studien weisen auf eine Reduktion des Gesamthirnvolumens in einem Ausmaß von ungefähr 2 bis 3 % im Vergleich zu Gesunden (Ward, Friedman, Wise & Schulz, 1996; Wright et al., 2000) hin. Insgesamt scheint dieser Befund konsistenter bei chronisch erkrankten Patienten vorzuliegen, konnte jedoch auch bei Ersterkrankten ohne bisherige neuroleptische Behandlung aufgezeigt werden (Gur, Turetsky, Bilker & Gur, 1999). Befunde aus Zwillingsstudien sprechen für eine genetische Determination der Volumenreduktion (Baaré et al., 2001). Lawrie und Abukmeil (1998) gehen von einem progressiven Verlauf dieser strukturellen Anomalie aus. Eine Vielzahl von Studien belegt eine bedeutsame globale und regionale (insbesondere Lobus frontalis und temporalis) Reduktion der grauen Hirnsubstanz, was die Reduktion des Gesamthirnvolumens zu bedingen scheint. Nur wenige Studien stützen einen solchen Befund bei der weißen Hirnsubstanz (Cannon et al., 1998a; Spalletta et al., 2003; Wright et al., 1999).

Eine weitere häufig replizierte hirmorphologische Veränderung bei Schizophrenie bezieht sich auf eine Erweiterung der Hirnventrikel (DeLisi et al., 1991; Weinberger, Torry, Neophytides & Wyatt, 1979; Wright et al., 2000). Die Vergrößerung der cerebrospinalen Flüssigkeitsräume betrifft insbesondere die Seiten- und den dritten Ventrikel (Shenton et al., 2001) und besteht vermutlich unabhängig von Faktoren wie Geschlecht oder neuroleptischer Medikation. Die Ventrikelerweiterungen der linken Hirnhälfte scheinen im Vergleich zur rechten Hirnhälfte ausgeprägter zu sein (De Lisi, 1991; Raz & Raz, 1990; Wright et al., 2000). Wright et al. (2000) schätzen, dass die Ventrikel schizophrener Patienten im Vergleich zu Gesunden im Mittel um ungefähr 26 % erweitert sind.

### **II.3.5.2 Lobus frontalis und subkortikale Strukturen**

Ergebnisse aus bildgebenden Studien sprechen für eine Volumenreduktion des Cortex prefrontalis dorsolateralis (BA 9, BA 46), welche auf einer Verminderung der grauen Hirnsubstanz durch neuronale Ausdünnung zu beruhen scheint (Glanz & Lewis, 2000; Goldstein et al., 1999; Gur et al., 2000; Kalus, Muller, Zuschratter & Senitz, 2000; Pierri, Volk, Sungyoung Auh, Sampson & Lewis, 2001; Rajkowska, Selemon & Goldman-Rakic, 1998; Wright et al., 1999). Dieser Befund wird als neuronales Substrat der Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisdefizite schizophrener Patienten diskutiert (McCarley et al., 1999; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.1.4). Weiterhin werden strukturelle Anomalien des Gyrus frontalis inferior berichtet (Gur et al., 2000; Szeszko et al., 1999). Ein Zusammenhang mit der neuroleptischen Behandlung scheint nicht zu bestehen. Es ist höchstwahrscheinlich davon auszugehen, dass diese hirnstrukturellen Veränderungen bereits vor Ausbruch der Erkrankung vorliegen (Gur et al., 1998; Madson et al., 1999; Rapoport et al., 1999).

Ein reduziertes Volumen im Gyrus Cinguli, welcher sowohl bei Aufmerksamkeitsprozessen als auch bei exekutiven Funktionen eine Rolle zu spielen scheint (vgl. Kapitel II, Abschnitte 5.1.2 und 5.1.3), wurde von verschiedenen Studien berichtet (Goldstein et al., 1999; Sowell et al., 2000). Hirnstrukturelle und -funktionelle Veränderungen des anterioren Gyrus Cinguli (BA 24, 32, 33) werden auch in Zusammenhang mit auditiv-verbale Halluzinationen gebracht (vgl. Kapitel II, Abschnitt 4.1).

Eine thalamische Volumenreduktion (Buchsbaum et al., 1996; Gilbert et al., 2001; Konick & Friedman, 2001; Lawrie et al., 1999), welche vermutlich vor Erkrankungsbeginn besteht, scheint ursächlich zum Befund einer reduzierten frontosubkortikalen Konnektivität beizutragen. Eine reduzierte Neuronenanzahl konnte in der anterioren und der medialen Kerngruppe beobachtet werden (Pakkenberg, 1992; Popken, Bunney, Potkin & Jones, 2000; Young, Manaye, Liang, Hicks & German, 2000). Die Faserverbindungen der spezifischen vorderen Kerngebiete des Thalamus reichen in Cortexgebiete des limbischen Systems (Gyrus Cinguli, Hippocampus), während die mediale Kerngruppe mit der Rinde des Lobus frontalis, insbesondere mit dem Cortex prefrontalis, verbunden ist. Funktionell werden diese in Zusammenhang mit Emotionalität, Mechanismen der Gedächtnisspeicherung sowie der Integration somato- und viszerosensibler Informationen gesehen (Trepel, 1999). Portas et al. (1998) berichten von einem positiven Zusammenhang des Thalamusvolumens mit dem Volumen der weißen Hirnsubstanz des Cortex prefrontalis, was ebenfalls für reduzierte thalamische Faserverbindungen zu dieser neokortikalen Hirnregion spricht.

### **II.3.5.3 Lobus temporalis und subkortikale Strukturen**

Hirnstrukturell bildgebende Verfahren stützen eine Gesamtvolumenreduktion des Lobus temporalis bei Schizophrenie, welche wahrscheinlich auf einer Reduktion der grauen Substanz beruht (Gur et al., 2000a; Shenton et al., 2001) und im Gyrus temporalis superior mit Planum Temporale (BA 22) besonders ausgeprägt zu sein scheint (Kwon et al., 1999; Petty et al., 1995; Shapleske, Rossel, Woodruff & David, 1999; Wright et al., 2000). Diese Befunde konnten bereits bei ersterkrankten Schizophrenen aufgezeigt werden. Langzeitstudien sprechen zudem nicht für einen progressiven Verlauf nach Erkrankungsbeginn (DeLisi et al., 1995; Wood et al., 2001). Diskutiert wird ein Zusammenhang dieser strukturellen Anomalien mit schizophrener Positivsymptomatik (Kwon et al., 1999; vgl. Kapitel II, Abschnitt 4.2).

Wright et al. (2000) berichten von Volumenreduktionen des Hippocampus (von ungefähr 4 % im Vergleich zu Gesunden), wobei diese Abweichung meist linkshemisphärisch auftrat und scheinbar im Krankheitsverlauf nicht fortschreitet (Lieberman et al., 2001; Wood et al., 2001). Kovelmann und Scheibel (1984) wiesen im Rahmen von post-mortem Untersuchungen schizophrener Patienten auf eine Desorganisation der

hippocampalen Pyramidenzellen hin. Jonsson, Luts, Guldberg-Kjaer und Brun (1997) fanden eine signifikant höhere Anzahl desorganisierter hippocampaler Pyramidenzellen bei therapieresistenten Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden. Arnold et al. (1995) und Christison, Casanova, Weinberger, Rawlings und Kleinman (1989) konnten diesen Befund einer ungeordneten Zellorientierung im Hippocampus nicht replizieren. Kontrovers bleibt bisher der Befund einer Reduktion der hippocampalen, neuronalen Dichte (Arnold et al., 1995; Jonsson et al., 1997). Anomalien des Gyrus temporalis medius (BA 21) mit hippocampalen Veränderungen werden in Zusammenhang mit Halluzinationen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 4.1) und kognitiven Funktionen (vgl. Kapitel II, Abschnitte 5.1 und 5.2.) gebracht.

#### **II.3.5.4 Lobus parietalis**

Obwohl die meisten Studien nicht für eine Reduktion des gesamten Volumens des Lobus parietalis bei Schizophrenie (Nopoulos et al., 1995; Shenton, Wible & McCarley, 1997) sprechen, werden doch in einer Reihe bildgebender Studien strukturelle Anomalien spezifischer parietaler Strukturen, insbesondere des inferioren Lobus parietalis mit Gyrus angularis (BA 39) und des Gyrus supramarginalis (BA 40), berichtet. Goldstein et al. (1999) beispielsweise verglichen das Hirnvolumen in 48 topografischen Regionen über den gesamten Neocortex zwischen Schizophrenen und Gesunden und fanden neben bedeutsamen Reduktionen im Bereich des Gyrus frontalis medius und orbitofrontaler Areale (BA 11), des anterioren Gyrus Cinguli (BA 24, 32, 33) und der Insula auch eine Volumenreduktion des posterioren Gyrus supramarginalis (BA 40). Letztere Windung befindet sich am Übergang des Lobus parietalis zum Lobus temporalis und occipitalis und schlingt sich um das hintere Ende der Sylvischen Furche. Es bestehen Faserverbindungen zum Präfrontalcortex und zum Gyrus Cinguli. Funktionell wird diese Hirnstruktur mit Aufmerksamkeit und Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht (Fletcher et al., 1998; Posner & Peterson, 1990; Seidman et al., 1998). Schlaepfer et al. (1994) berichten über bedeutsame Volumenreduktionen der grauen Hirnsubstanz in inferioren Anteilen des Lobus parietalis, im Cortex prefrontalis dorsolateralis (BA 9, 46) und im Gyrus temporalis superior (BA 22) nach Kontrolle des Gesamthirnvolumens, des Alters und Geschlechts. Niznikiewicz et al. (2000) fanden positive Zusammenhänge des Volumens inferiorer Rindenregionen des Lobus parietalis mit solchen des Temporal- und Präfrontalcortex.

*Zusammenfassend* sprechen die im Abschnitt 3.5 zitierten Befunde für eine Reduktionen des Hirnvolumens bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden, wobei insbesondere frontale und temporale Areale neben dem Gyrus Cinguli und subkortikalen Arealen (Thalamus, Hippocampus) betroffen zu sein scheinen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit bestehen diese hirnstrukturellen Veränderungen bereits vor Krankheitsmanifestation (DeLisi et al., 1995; Gur et al., 1998; Madson et al., 1999; Rapoport et al.,

1999; Wood et al., 2001), was für ihre kausale Bedeutung bei der schizophrenen Ätiopathogenese sprechen würde. Die Frage nach dem zeitlichen Bezug hirnstruktureller Veränderungen und Manifestation schizophrener Symptome gilt als noch nicht abschließend geklärt. Auch muss in Bezug auf die Frage relevanter pathologischer Hirnarealen bei der Manifestation spezifischer psychopathologischer Phänomene bei Schizophrenie, respektive des Wahns und der Halluzinationen, einschränkend darauf hingewiesen werden, dass in den meisten Studien keine Differenzierung der untersuchten Populationen nach Art schizophrener Psychopathologie vorgenommen wurde. Auch konnten Art und Verteilung pathologischer Veränderungen zumindest zum Teil eher mit kognitiven Defiziten als mit psychotischer Symptomatik assoziiert werden (Harrison, 1999). Weiterhin sollte darauf hingewiesen werden, dass die in den Abschnitten 3.5.1 und 3.5.4 geschilderten hirnstrukturellen Anomalien nicht spezifisch für die Schizophrenie nachgewiesen werden konnten (Eastwood & Harrison, 2000; Elkis, Friedman, Wise & Meltzer, 1995; Frith, 1999).

### **II.3.6 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend sprechen alle im Abschnitt 3.5 dargestellten Befunde im Sinne des Interaktionsmodells der Schizophrenie für eine ätiologische Relevanz genetischer und nicht-genetischer Faktoren, letztere vermutlich mit einer geringeren varianzerklärenden Bedeutung (Cannon et al., 1998; Maier et al. 1999; McGue & Gottesman, 1991).

Basierend auf zuvor zitierten Befunden geht ein zentrales Modell zur Ätiopathogenese der Schizophrenie von einer frühen neuronalen Entwicklungsstörung aus (Murray, O'Callaghan, Castle & Lewis, 1992; Weinberger, 1987). Weinberger (1987) betont eine prä- oder perinatale Störung der Hirnentwicklung, welche eine veränderte neuronale Organisation des temporolimbischen Systems und seiner Vernetzung mit dem Cortex prefrontalis dorsolateralis bedinge. Eine solche frühe neuronale Entwicklungsstörung aufgrund exogener Faktoren wie intrauterine Infektionen oder Schwangerschaftskomplikationen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 3.3) könnte neben den in Abschnitt 3.5 im Kapitel II zitierten Befunden zur Hirnvolumenminderungen bei Patienten mit Schizophrenie auch eine verminderte Zelldichte (Benes, McSparren, Bird, SanGiovanni & Vincent, 1991; Pakkenberg, 1990, 1992) und Störungen der zerebralen Asymmetrie (Hirayasu et al. 2000) erklären. Auch eine zumindest bei einem Teil der schizophrenen Patienten vorliegende komplexe Störung der Zyto- und Myeloarchitektur der Großhirnrinde, insbesondere neokortikal in frontotemporalen Gebieten, als ätiopathogenetischer Ansatz könnte als Folge einer frühen neuronalen Entwicklungsstörung verstanden werden. Die veränderte Zyto- und Myeloarchitektur bedinge Störungen innerhalb bestimmter Regionen des neuronalen Netzwerkes und/oder eine Störung der Konnektivität (Wobrock et al., 2004; vgl. auch Absätze III.3.3. und II.5.1). Ferner konnte gezeigt werden, dass eine solche postulierte Veränderung der

neuronalen Organisation des temporolimbischen Systems und seiner Vernetzung mit dem Cortex prefrontalis dorsolateralis zu einer phasisch erhöhten subkortikal-striatalen Dopaminfreisetzung führen kann (Heinz & Weinberger, 2001). Wichtige synaptische Umbau- und Myelinisierungsvorgänge finden jedoch auch in späteren postnatalen Entwicklungsphasen bis hin zur Adoleszenz statt (Falkai, Vogeley & Maier, 2001), wodurch auch in diesen späteren Phase noch neuronale Entwicklungsstörungen durch exogene Auslösung auftreten können (Pantelis et al., 2005).

Kontrovers zur Annahme einer gestörten neuronalen Entwicklung wird das Modell einer neurodegenerativen Erkrankung bei Schizophrenie diskutiert, wobei sich letztlich beide Konzepte nicht zwangsläufig ausschließen. Gegen einen solchen neuronalen Abbauprozess sprechen post-mortem Studien, welche vielfach keine Gliose als Hinweis auf einen degenerativen Prozess nachweisen konnten (Harrison, 1999). Auch spricht die Mehrzahl der Befunde zum Verlauf kognitiver Störungen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.3) für eine Stabilität kognitiver Beeinträchtigungen nach Manifestation der schizophrenen Erkrankung. Dennoch existieren auch gegenteilige Beobachtungen progressiver Verläufe mit kognitiven und funktionalen Verschlechterungen (Bilder et al., 1991; Goldberg, Weinberger, Berman, Pliskin & Podd, 1987; Hulshoff-Pol et al., 2002). Diese Beobachtungen sprechen für einen pathogenetischen Prozess, welcher mit Manifestation der Schizophrenie nicht abgeschlossen ist, sondern in Erkrankungsverlauf weiter voranschreitet. Als Ursache werden im Sinne des Modells neurodegenerative Prozesse in Betracht gezogen.

Bayer et al. (1999) postulieren in ihrer „two hit hypothesis“ einen genetischen und einen nicht-genetischen Vulnerabilitätsfaktor der Schizophrenie: Die Autoren betonen das Vorliegen mutierte Kandidatengene bei allen Betroffenen, unabhängig von einer familiären Vorbelastung. Dabei handele es sich um einen polygenen Erbgang der Schizophrenie mit schwachen Geneffekten. Die Mutationen multipler Kandidatengene würden familiär vererbt oder träten spontan auf. Betroffen seien Kandidatengene, welchen eine zentrale Funktion bei neuronalen Entwicklungs- und Hirnreifungsprozessen zukommt. Für eine Manifestation der Erkrankung seien zusätzlich nicht-genetische Faktoren (virale Infektionen, Geburtskomplikationen, soziale Stressoren) im Sinne eines Triggers notwendig. Diese könnten in der Phase der fetalen Entwicklung und/oder Hirnreifung die Funktion mutierter Kandidatengene beeinflussen. Resultierende Veränderungen molekularer Prozesse mündeten in komplexen Störungen der Neuro- und Myeloarchitektonik. Dabei scheinen diese Effekte bei familiären Genmutationen im Vergleich zu sporadischen Mutationen stärker ausgeprägt zu sein. Bayer et al. (1999) betonen somit die Notwendigkeit des Vorliegens beider Faktoren und ihrer Interaktion innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens zur Auslösung des Erkrankungsprozesses.

## II.4 Ätiologie schizophrener Positivsymptomatik

### II.4.1 Erklärungsmodelle akustischer Halluzinationen und neurobiologische Korrelate

*Erklärungsmodelle.* Halluzinationen stellen Sinneswahrnehmungen ohne externe Reizauslösung mit der subjektiven Qualität einer realen Wahrnehmung dar. Sie können in allen Sinnesmodalitäten auftreten, wobei akustische Halluzinationen in Form dialogisierender, kommentierender Stimmen als charakteristisch für Schizophrenie gelten. Bereits Kurt Schneider (1957) zählte diese zu den Symptomen ersten Ranges und sprach ihnen damit einen hohen diagnostischen Wert zu. Neben diesen komplexen verbalen Halluzinationen zählen auch nichtsprachliche Akoasmen zu den akustischen Halluzinationen. Ungefähr 75 % aller Schizophrenen weisen einmal im Erkrankungsverlauf akustische Halluzinationen als Psychopathologie auf (Slade & Bendall, 1988). Die charakteristischen Dimensionen akustisch-verbaler Halluzinationen beziehen sich auf physikalische Eigenschaften der Stimmen, Auftretensfrequenz und -dauer, Stimminhalt, Lokalisation, emotionale Belastung und psychosoziale Beeinträchtigung, die mit den Stimmenhören einhergeht (vgl. Kapitel III, Abschnitt 9.3).

Bentall (1990, 2006) beschrieb sowohl *Grundkonditionen als auch kognitive Mechanismen der Entstehung von Halluzinationen*:

- Zu den Grundbedingungen, welche als auslösende und/oder aufrechterhaltende Konditionen diskutiert werden, zählen psychologischer Stress (psychosoziale Belastungsfaktoren, Müdigkeit, Isolation), Umgebungsfaktoren (sensorische Deprivation, Hintergrundgeräusche), genetische Vulnerabilität (erhöhte Suggestibilität für auditorische Reize), Psychotizismus als stabile Persönlichkeitseigenschaft, geringe Sprachfertigkeiten sowie kognitive Verstärker (Reduktion aversiver Gefühle).
- Zu den zentralen basalen kognitiven Mechanismen der Entstehung akustischer Halluzinationen zählen nach Bentall (1990, 2006) eine beeinträchtigte Realitätsdiskriminierung (reality monitoring failure) und eine erhöhte Tendenz zu externaler Quellenzuschreibung internaler Reize.

Konditionierungsmechanismen werden als zentrale Aufrechterhaltungsprozesse kontrovers diskutiert (Bentall, 1990, 2006; Freeman, Garety, Kuipers, Fowler & Bebbington, 2002). Sicherheits- und Vermeidungsverhalten könnte über den Mechanismus der negativen Verstärkung eine Rolle spielen und einer Realitätstestung durch Ausbleiben neuer Erfahrungen entgegenstehen.

Ein *umfassendes kognitiv-verhaltenstherapeutisches Erklärungsmodell* zur Entstehung und Aufrechterhaltung akustischer Halluzinationen stellen Beck und Rector (2003) vor: Die Autoren postulieren, dass hypervalente kognitive Schemata für die

Entstehung von Halluzinationen verantwortlich sind. Diese beziehen sich auf die eigene Person oder die Umwelt und weisen die Fähigkeit zur Überschreitung der Wahrnehmungsschwelle ohne vorhandenen sensorischen Reiz auf. Eine Aktivierung dieser hypervalenten Schemata führt zur Ableitung einer automatischen hypervalenten Kognition, welche bei Vorliegen folgender Faktoren als eine von außen kommende Stimme erlebt wird:

- Das Vorliegen einer Prädisposition für auditorische Imaginationen, also der Tendenz Nichtstimmliches als Stimme wahrzunehmen.
- Eine erhöhte Aufmerksamkeit für unklare auditive Reize und
- eine reduzierte auditive Wahrnehmungsschwelle, basierend auf vorliegenden Grundkonditionen akustischer Halluzinationen (vgl. Bentall, 1990, 2006).

Zur initialen Manifestation der Stimmen tragen nach den Autoren folgende Prozesse bei:

- Eine Störung des kognitiven Kontrollmechanismus, aufgrund derer intrusive Gedanken aus dem Langzeitgedächtnis ins Bewusstsein gelangen,
- eine systematische Präferenz zur Externalisierung einer Reizquelle,
- defizitäre Fähigkeiten der Realitätstestung und
- eine erhöhte Tendenz zu zirkulären Schlüssen (Stimminhalte werden als Bestätigung der Richtigkeit der Stimmen herangezogen).

An der Aufrechterhaltung der akustischen Halluzinationen sind confirmatorische Verhaltensweisen (Interaktionen mit Stimmen, Aufbau persönlicher Beziehung zu Stimmen), dysfunktionale Bewältigungsstrategien und Sicherheitsverhalten (Verhinderung von Realitätstestungen und somit Korrekturerfahrungen) sowie wahnhaftige Konzepte über die Stimmen (Allmachts- und Allwissenheitsüberzeugungen, Compliance-Annahmen) beteiligt.

Blackwood, Howard und Bentall (2001) postulieren eine einheitliche *neurokognitive Theorie bei schizophrener Positivsymptomatik*: Sie gehen sowohl bei Wahn als auch bei Halluzinationen von strukturellen und funktionellen neuroanatomischen Anomalien aus, die systematische kognitive Fehlinterpretationen bedingen. Letztere werden über verschiedene kognitive Mechanismen aufrechterhalten, welche einen Ansatzpunkt für Kognitive Verhaltenstherapie bei schizophrener Positivsymptomatik bieten. Hierzu zählen eine selektive Aufmerksamkeit für bedrohliche Reize („attentional bias“), eine bessere Erinnerungsfähigkeit bedrohungsbezogener Inhalte, eine überhöhte Wahrscheinlichkeits-einschätzung des Eintretens bedrohlicher Ereignisse bei sich und anderen (Fear, Sharp & Healy, 1996; Freeman, Garety & Philipps, 2000; Kaney & Bentall, 1992; Kaney, Wolfenden, Dewey & Richard, 1992; Philips & David, 1998), eine schnelle und unkritische externale Ursachenzuschreibung negativer Ereignisse („attributional bias“; Bentall, Corcoran, Howard,

Blackwood & Kinderman, 2001; Kinderman & Bentall, 1997), eine Tendenz, Entscheidungen rasch und definitiv auf einer unzureichenden Informationslage zu treffen („jumping to conclusion“, „reasoning bias“; Garety et al., 2005; Huq, Garety & Hemsley, 1988) sowie reduzierten „theory-of-mind“-Fähigkeiten (Brüne, 2005; Corcoran & Frith, 2003; Corcoran, Mercer & Frith, 1995). Eine detailliertere Darstellung der kognitiven Mechanismen erfolgt in Abschnitt 4.2 im zweiten Kapitel.

Die *neuronalen Theorie nach Hoffman* (1986) beschreibt die Auslösung von Halluzinationen durch ektope Aktivierungen in den Sprachregionen, wobei spezifische Störungen in der Sprachwahrnehmung und im verbalen Arbeitsgedächtnis als ursächlich angesehen werden. Demnach entstehen akustisch-verbale Halluzinationen direkt aus einer Dysfunktion des frontoparietotemporalen Netzwerkes, welches mit Sprachwahrnehmung assoziiert wird. Hoffman (1986) schreibt dem verbalen Arbeitsgedächtnis eine vorübergehende Speicher- und Modulationsfunktion für wahrgenommene uneindeutige akustische Reize zu, welche aufgrund von Verrauschungen und Verzerrungen ständig auftreten und bis zu ihrer Bedeutungszuschreibung mittels erworbenem syntaktischen und semantischen Wissens aufrechterhalten werden müssen. Fehler in diesen verbalen Arbeitsgedächtnisfunktionen würden in Interaktion mit ektopen Aktivierungen zu Halluzinationen führen (Hoffman & McGlashan, 2001).

Das *Modell des defizitären Selbstmonitorings der inneren Sprache* nach Frith (1999, 2005) stellt einen weiteren neurokognitiven Erklärungsansatz dar. Frith (1999, 2005) postuliert funktionale Abweichungen im auditorischen System als ursächlich für das Entstehen von Halluzinationen. In Abgrenzung zu Hoffman (1986) sieht er einen primären Defekt bei der frontalen Sprachproduktion und dessen Selbstmonitoring als Ursache. Der Begriff „Selbstmonitoring“ bezieht sich konzeptuell auf die Fähigkeit, eigenes Verhalten zu verfolgen, in Bezug auf seine Effektivität zu evaluieren und bei Ineffektivität zu korrigieren. Für eine erfolgreiche Handlungsausführung betont Frith (1999, 2005) eine intakte Vorhersage der Handlungskonsequenzen als Voraussetzung. Nach Frith (2005) weisen schizophrene Patienten in diesem Prozess der Handlungssteuerung Beeinträchtigungen auf.

Erklärungsansätze aus Reafferenzmodellen („feed forward model“) zur Beschreibung neuronalen Repräsentationen der Psychomotorik und der Steuerung eigener Handlungen liegen dem Ansatz von Frith (1999, 2005) zugrunde: Ein neuronaler Kontrollmechanismus dient der Unterscheidung selbst- und fremdintendierter Handlungen (Reafferenzprinzip). Dabei wird postuliert, dass die sensomotorischen Hirnareale von jedem motorischen Befehl eine Efferenzkopie erzeugen, welche die Konsequenz einer Handlung vorhersagt und mit der späteren Reafferenz (Information über die tatsächliche sensomotorische Konsequenz) verglichen wird. Dieser Mechanismus ermöglicht eine herabregulierende Korrektur der sensorischen Umgebungswahrnehmung. Dieser Aspekt der Selbstabschwächung im Rahmen des Selbstmonitorings scheint bei Schizophrenie beeinträchtigt (Blakemore, Smith,

Steel, Johnstone & Frith, 2000; Franck et al., 2001; Hubl et al., 2007; Shergill, Samson, Bays, Frith & Wolpert, 2005). Die postulierte Folge einer Störung dieses Kontrollmechanismus ist, dass eigene Bewegungen als fremd und von außen kommend betrachtet werden. Shergill et al. (2005) weisen zudem darauf hin, dass diese Beeinträchtigung der Vorhersagefähigkeit sensorischer Konsequenzen nicht auf eine medikamentöse Behandlung oder die motorische Leistungsfähigkeit zurückgeführt werden kann.

Frith (2005) übertrug diesen Mechanismus in den Bereich der Gedanken und inneren Sprache. Hierbei kommt es durch eine fehlerhafte oder fehlende Efferenzkopie der motorischen Komponente des eigenen verbalen Gedankens zur Diskrepanz mit der Reafferenz aktuell erfahrenen sensorisch-auditorischen Konsequenzen. Die Folge sei im Sinne eines Verlusts des Gefühls der Urheberschaft eines selbstintendierten gedanklichen Prozesses die Wahrnehmung eigener Gedanken als fremd und von außen kommend. Halluzinationen stellen nach diesem Modell verkannte, selbst generierte innere Sprache dar. Allen et al. (2007) diskutieren die postulierte Phase gestörten Selbstmonitorings in Abgrenzung zu Frith (2005) kontrovers. Sie verstehen Halluzinationen als das Ergebnis einer defizitären neuronalen Aktivität bei Evaluation des auditorischen verbalen Outputs.

*Neurobiologische Korrelate.* Neurobiologische Grundlagen von Halluzinationen wurden in der überwiegenden Anzahl mittels struktureller und funktioneller Arbeiten an schizophrenen Patientengruppen mit akustisch-verbalen Halluzinationen untersucht:

- Hirnstrukturelle Untersuchungen basieren auf der Frage, inwieweit die Auftretenscharakteristik (temporär, aber wiederkehrend) auf hirmorphologische Anomalien rückführbar ist. Negative Zusammenhänge der Volumina des linken anterioren und medialen Gyrus temporalis sowie des Heschlschen Gyrus (primäre Hörrinde, BA 41) mit der Intensität akustisch-verbaler Halluzinationen wurden von verschiedenen Studien gestützt (Barta, Pearlson, Powers, Richards & Tune, 1990; Gaser, Nenadic, Buchsbaum, Hazlett & Buchsbaum, 2004). Ähnliche Befunde konnten Gaser et al. (2004) auch für den linken unteren Gyrus supramarginalis (BA 40) und den rechten Gyri frontalis medius und inferior beobachten. Shin et al. (2005) berichten über einen negativen Zusammenhang des linken anterioren Hippocampus-volumens mit der Intensität akustischer Halluzinationen und betonen eine Dyskonnektivität der direkten neuronalen Verbindungen zwischen Hippocampus und Gyrus temporalis superior als neuronales Korrelat akustischer Halluzinationen.

- In fMRT-Halluzinationsuntersuchungen, u.a. mit „Symptom-Catching“-Paradigma, konnten bei Patienten mit akustisch-verbalen Trugwahrnehmungen Aktivierungen im Gyrus temporalis superior mit Wernicke-Areal (BA 22) und primär auditorischen Cortex (BA 41), im Gyrus frontalis inferior mit Broca-Areal (BA 44, 45), im anterioren Gyrus Cinguli (BA 24, 32, 33), im Hippocampus und in der Amygdala beobachtet werden (Allen et al., 2007; Bentalp, Beauregard, Liddle & Stip, 2002;

Dierks, Linden & Jandl, 1999; Ffytche et al., 1998; Shergill, Brammer, Williams, Murray & McGuire, 2000). Diese Areale werden funktionell mit kognitiven Komponenten der Spracherkennung und dem Abruf von Gedächtnisinhalten bei Spracherkennungsprozessen, dem Sprachverständnis, motorischen Prozessen zur Sprachproduktion und der Enkodierung der emotionalen Reizbedeutung assoziiert (Hubl & Dierks, 2004). Fu et al. (2006) beobachteten bei Gesunden eine stärkere superior temporale Aktivierung bei einer Diskrepanz zwischen erwartetem und tatsächlichem auditorischen Feedback im Vergleich zu suppressiven Effekten bei Übereinstimmung des Reizmaterials. Diese Aktivierung spiegelt nach den Autoren die wahrgenommene Abweichung von der Efferenzkopie (vgl. Kapitel II, Abschnitt 4.1). Allen et al. (2007) fanden bei schizophrenen Patienten mit verbalen Halluzinationen eine im Vergleich zu Gesunden geringere Aktivierungssteigerung des linken Gyrus temporalis superior bei verzerrten verbalen Rückmeldungen sowie eine ausbleibende verstärkte Aktivierung im anterioren Gyrus Cinguli. Diese Defizite konnten nicht bei schizophrenen Patienten ohne diese Psychopathologie nachgewiesen werden. Die Autoren interpretieren diese Abweichungen als neuronales Korrelat gestörten verbalen Selbstmonitorings.

*Zusammenfassend* scheinen insbesondere strukturelle und funktionelle Anomalien des Gyrus temporalis superior mit Wernicke-Area und primär auditorischem Cortex, des Gyrus frontalis inferior mit Broca-Sprachregion und hippocampaler Strukturen als neuronale Korrelate akustisch-verbaler Halluzinationen in Betracht zu kommen.

#### **II.4.2 Erklärungsmodelle des Wahns und neurobiologische Korrelate**

*Wahnphänomene* stellen inhaltliche Denkstörungen dar, welche durch realitätsverzerrte und rigide Überzeugungen gekennzeichnet sind. Aus der phänomenologischen Betrachtung entsteht der Wahn auf dem Boden einer allgemeinen Veränderung des Erlebens und kommt in einer Fehlbeurteilung der Realität zum Ausdruck, welche mit einer erfahrungsunabhängigen Gewissheit auftritt und an der mit subjektiver Gewissheit festgehalten wird.

Der *Wahnbegriff* ist mehrdimensional zu verstehen: Bei der inhaltlichen Beschreibung sind eine Vielzahl von Wahnthemen differenzierbar. So werden beispielsweise Verfolgungs- und Beeinträchtigungswahn, Beziehungs-, Eifersuchts-, Schuld-, Verarmungs- und Größenwahn, nihilistischer und hypochondrischer Wahn abgegrenzt. Bei der psychopathologischen Beschreibung der Wahnsymptomatik erfolgt eine Unterscheidung der Wahnstimmung (subjektiv erlebte Atmosphäre des Betroffenseins, der Erwartungsanspannung und des bedeutungsvollen, veränderten Erlebens der Umwelt), Wahnwahrnehmung (wahnhaftes Fehlinterpretation einer realen und an sich neutralen Wahrnehmung) und der Wahndynamik

(Stärke der affektiven Anteilnahme am Wahn und das Ausmaß des wahnbedingten Antriebs). Die kognitive Ebene des Wahns wird durch die Wahngedanken reflektiert. Weitere relevante Beurteilungsdimensionen des Wahns sind die Stärke der Beschäftigung mit dem Wahn, die Beschäftigungsdauer, das Überzeugungsausmaß, Höhe und Intensität der Belastung sowie Grad der Lebensbeeinträchtigung durch die wahnhaftige Überzeugung (vgl. Kapitel III, Abschnitt 9.3).

*Erklärungsmodelle.* Kognitionstheoretische Erklärungsmodelle beziehen sich auf die Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung des Wahns und fokussieren im Wesentlichen auf den Aspekt einer veränderten Informationsverarbeitung. Blackwood et al. (2001) beispielsweise betonen verzerrte Wahrnehmungs- und Schlussfolgerungsprozesse als Komponenten einer Informationsverarbeitungsstörung bei der Entstehung des Verfolgungswahns (vgl. auch Kapitel II, Abschnitt 4.1):

- Eine selektive Wahrnehmung bedrohungsrelevanter Reize („attentional bias“): Im „emotional Stroop-Test“, einer modifizierten Stroop-Testvariante zur Untersuchung verzerrter Aufmerksamkeitsprozesse in der emotionalen Verarbeitung (gefordert wird die Benennung der Farbe emotionaler Wörter), beschleunigte sich die Reaktionszeit bei Präsentation wahnrelevanter Reize deutlich (Bentall & Kaney, 1989; Moritz & Laudan, 2007). Demnach scheinen Patienten mit einer paranoiden Wahn-symptomatik wahnrelevante Reize im Vergleich zu anderen Stimuli bevorzugt zu verarbeiten und stärker zu fokussieren. Auch scheinen paranoid-wahnhaftige Patienten bedrohliche Erlebnisse bevorzugt zu erinnern (Kaney et al., 1992).

- Ein defizitäres schlussfolgerndes Denken („jumping to conclusion“): Unter Anwendung des „Kugelparadigmas“ („balls in the bottle“) konnte gezeigt werden, dass wahnhaftige Patienten signifikant weniger Durchgänge bis zur Entscheidung nutzten und stärkere Entscheidungsüberzeugungen aufwiesen. Hierbei werden dem Probanden zunächst zwei Gefäße mit verschiedenfarbigen Kugeln (z. B. rote und blaue Kugeln) in inversem Mengenverhältnis (z. B. Gefäß A: 80 % rote zu 20 % blaue Kugeln / Gefäß B: 20 % rote und 80% blaue Kugeln) präsentiert, aus denen im nächsten Schritt sukzessive standardisierte Abfolgen von Kugeln gezogen werden. Der Proband soll nach jedem Zug eine Entscheidung treffen, ob ihm die bisherige Information ausreicht, um eine Aussage machen zu können, aus welchem Gefäß die Kugelabfolge stammt. Ungefähr 40-70 % der schizophrenen Patienten treffen in diesem Paradigma bereits nach einer gezogenen Kugel eine Entscheidung (Dudley, John, Young & Over, 1997; Dudley & Over, 2003).

- Eine Tendenz zur schnellen und unkritischen externalen Attribution negativer Ereignisse („attributional bias“): Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Patienten mit paranoidem Wahn zu stabilen und globalen Attributionen neigen, wobei positive Ereignisse bevorzugt internal und negative Ereignisse bevorzugt external

attribuiert werden (Bentall et al, 2001; Martin & Penn, 2002). Letzteres kann nach Bentall, Kinderman und Kaney (1994) als ein Vermeidungsmechanismus angesehen werden, um die Aktivierung negativer Selbstschemata und somit eine Selbstbeschuldigung zu verhindern. Funktionell kann dieser Attributionsstil somit als ein Selbstschutz verstanden werden. Im Vergleich zu Gesunden zeigte sich, dass paranoide Patienten eine Tendenz zu einer Attribution negativer Ereignisse auf andere Personen aufweisen, während gesunde Personen diese signifikant häufiger den Umständen zuschreiben (Kinderman & Bentall, 1997).

Garety, Kuipers, Fowler, Freeman und Bebbington (2001) postulieren in ihrem *kognitiven Modell* eine Interaktionen prädisponierender kognitiver Schemata mit auslösenden Ereignissen bei der Wahnentstehung. Erstere stellen dysfunktionale Überzeugungen in Bezug auf die eigenen Person und die Umwelt dar und beruhen auf frühen negativen Erfahrungen. Folge der Interaktion sei eine Störung kognitiver Prozesse, welche wiederum zu einem ungewöhnlichen Erleben und der Suche nach ursächlichen Erklärungen führt. Dysfunktionale Attributionsstile, voreiliges Schlussfolgern und selektive Wahrnehmungsprozesse als kognitive Verzerrungen („cognitive bias“) führen schließlich zur wahnhaften Überzeugung (Blackwood et al., 2001). Diese Mechanismen sollen zudem neben ausbleibenden korrektiven Erfahrungen durch soziale Rückzugstendenzen und dysfunktionalen metakognitiven Überzeugungen (z. B. Überzeugung der Unkontrollierbarkeit) ebenfalls zur Aufrechterhaltung der Wahngedanken beitragen.

*Neurobiologische Korrelate.* Im Rahmen anatomisch-korrelativer Forschungen wurde die Volumenminderung des Gesamthirns und/oder einzelner Hirnregionen schizophrener Patientenpopulationen im Vergleich zu Gesunden bestimmt und Zusammenhänge mit schizophrener Psychopathologie untersucht. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass in keiner der Studien in Bezug auf die Psychopathologie selektive Subgruppen schizophrener Patienten untersucht wurden.

Positive Korrelationen fanden sich in einer Stichprobe Ersterkrankter zwischen der Wahnsymptomatik und Volumenminderungen des Gyrus frontalis superior sowie dem rechtshemisphärischen Verhältnis von Gyrus orbitofrontalis (BA 11) zum anterioren Gyrus Cinguli (BA 24, BA 32, BA 33; Szeszko et al., 1999). Nestor et al. (2007) berichten über eine negative Korrelation zwischen dem Volumen des linken Gyrus temporalis superior (BA 22) und der Schwere der Positivsymptomatik (PANSS-Positivscore). Der Beitrag dieser Untersuchung zur Klärung neuronaler Grundlagen des Wahns ist jedoch durch die Tatsache, dass die Autoren die Positivsymptomatik nicht weiter differenzierten, stark begrenzt. Kwon et al. (1999) berichten über einen Zusammenhang der Volumenreduktion im linken Planum Temporale (28.2 %), welche auf eine Reduktion der grauen Substanz zurückzugehen

scheint, mit Misstrauen und Verfolgungswahn (Item der PANSS-Positivskala) bei chronisch Erkrankten.

Bildgebende funktionelle Ansätze zu neuronalen Substraten von Wahnphänomenen bezogen sich bislang auf einzelne Aspekte der Informationsverarbeitung: Eine Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf bedrohliche Reize scheint bei Gesunden mit erhöhten Aktivierungen im linken Gyrus frontalis inferior einherzugehen (Blackwood et al., 2001). Hinsichtlich des Phänomens des vorschnellen Schlussfolgerns werden Assoziationen mit dem prämotorischen Cortex, Rindenarealen des Lobus parietalis und okzipitalis sowie dem Cerebellum berichtet (Blackwood et al., 2004). Externale Ursachenzuschreibungen für negative Ereignisse scheinen bei Gesunden mit erhöhten Aktivierungen im linken Gyrus temporalis superior (BA 38) und im Nucleus Caudatus einherzugehen (Blackwood et al., 2000, 2003).

## **II.5 Kognitive Neuropsychologie**

Die kognitive Neuropsychologie differenziert eine Vielzahl menschlicher Denkprozesse und -funktionen, welche unter dem Begriff „Kognitionen“ subsumiert werden. Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, Lernen und Gedächtnis stellen nur einige dieser untersuchten mentalen Funktionen dar. Da diese immer an neuronale Substrate gebunden sind, zählt die Erforschung der neuronalen Grundlagen von Kognitionen zu den zentralen Anliegen dieser Forschungsdisziplin. Neuropsychologische Forschungsansätze umfassen Stimulations- und Ablationsexperimente bei Tieren, klinische Beobachtungen von Funktions- und Verhaltensstörungen in Abhängigkeit der Lokalisation von Hirnschädigungen, neuropsychologische Untersuchungsverfahren selektiver Patientengruppen und besonders in jüngerer Zeit experimentell-psychologische Methoden unter Verwendung funktioneller Bildgebung (Positronen-Emissions-Tomographie [PET], funktionelle Magnetresonanztomographie [fMRT]).

Neuere Konzepte der funktionellen Anatomie gehen davon aus, dass höhere kognitive Prozesse nicht auf der Aktivität umschriebener kortikaler Strukturen beruhen, sondern in neuronalen Netzwerken repräsentiert sind. Zu diesen Netzwerkeinheiten zählen kortikale und subkortikale Regionen sowie deren Verbindungen (kortikokortikal/kortiko-subkortikal). Neuronale Netzwerke können sowohl autonom als auch interagierend arbeiten. Einzelne zentrale Einheiten besitzen im Sinne von „Steuerungszentren“ innerhalb verschiedener Netzwerke einen modulierenden Einfluss und sind somit an unterschiedlichen Kognitionsleistungen beteiligt. Ungestörte Verschaltungs- und Vernetzungsprozesse (Konnektivität) von Nervenfaserverbindungen innerhalb neuronaler Netzwerke sind somit für die Funktion kognitiver Prozesse genauso unabdingbar wie die Funktionsfähigkeit einzelner zentraler Einheiten (Benke, Lehnert-Baumgartner, Bodner, Karner & Delazer, 2007). Die Neuro- und Myeloarchitektonik beschreibt den räumlichen Aufbau von Konnektivität im

zentralnervösen Nervensystem. Die vorgenannten Aspekte bedingen die beobachtete Komplexität neuronaler Korrelate kognitiver Prozesse.

In den nachfolgenden Absätzen 5.1 bis 5.4 wird auf kognitive Konzepte verschiedener neuropsychologischer Funktionen und auf Befunde zu deren neurobiologischen Grundlagen eingegangen. Für eine bessere Übersicht erfolgt zunächst eine kurze Beschreibung von Gestalt und Gliederung des Großhirns (Birbaumer & Schmidt, 1996; Trepel, 1999; Rosenzweig, Breedlove & Watson, 2004) mit grafischer Darstellung in den Abbildungen 1 bis 5.

Das *Großhirn* (Telencephalon) wird durch die von vorn nach hinten verlaufende Fissura longitudinalis cerebri in zwei Hemisphären geteilt, welche jeweils in vier Hirnlappen eingeteilt werden. Die beiden Hemisphären sind über den Corpus Callosum (siehe Abbildung 2) miteinander verbunden. Der oberflächliche Teil des Großhirns, die Großhirnrinde (Cortex cerebri), ist zur Erreichung einer maximalen Oberflächenvergrößerung mit gleichzeitig minimaler Raumforderung stark gefaltet. Durch die Faltung entstandene Furchen (Sulci) trennen einzelne Großhirnwindungen (Gyri) voneinander, anhand derer eine differenziertere Gliederung der Großhirnlappen erfolgt.

Keinem der vier Großhirnlappen zuordbar sind der medial an der Großhirnfläche liegende Gyrus Cinguli und die Inselrinde (siehe Abbildung 1 und 2), welche vom Lobus frontalis, parietalis und temporalis verdeckt ist. Der *Gyrus Cinguli* (siehe Abbildung 1) liegt oberhalb und unmittelbar dem Corpus Callosum an der Medialseite der Hemisphären auf und bildet zusammen mit dem Hippocampus, dem Gyrus parahippocampalis mit Regio entorhinales und der Amygdala den wichtigsten Anteil des limbischen Systems (siehe Abbildung 1). Der Gyrus Cinguli besteht aus vier Abschnitten: *Pars anterior* und *posterior*, *Area subcallosa* und cinguläre motorische Areale. Im Marklager des Gyrus Cinguli verläuft eine lange Assoziationsbahn, das Cingulum, welches in der Rinde des Subiculus der Hippocampusformation endet.

Die vier Hirnlappen wurden nach ihrer Lage zum Schädelknochen benannt: Der *Lobus frontalis* bildet den Frontalpol des Gehirns und erstreckt sich vom vorderen Hirnpol bis zum Sulcus centralis, welche ihn vom Lobus parietalis trennt. Der *Lobus temporalis* umschließt den seitlichen und unteren Anteil des Neocortexes. Sein superiorer und anteriorer Anteil wird vom Sulcus lateralis (Fissura Sylvii) gegen den Lobus parietalis und Lobus frontalis abgegrenzt. Die vordere Begrenzung des *Lobus parietalis* wird durch den Sulcus centralis gebildet. Seine hintere Grenze zum Lobus occipitalis erstreckt sich in einer gedachten Linie vom Sulcus parietooccipitalis in Richtung Incisura praeoccipitalis. Inferior stößt der Lobus parietalis auf Höhe des Sulcus lateralis an den Lobus temporalis. Der *Lobus occipitalis* bildet den Okzipitalpol und damit den hintersten Teil des Hirns. In der Lateralansicht des Großhirns in Abbildung 3 sind die zuvor dargestellten Hirnlappen grafisch abgebildet.

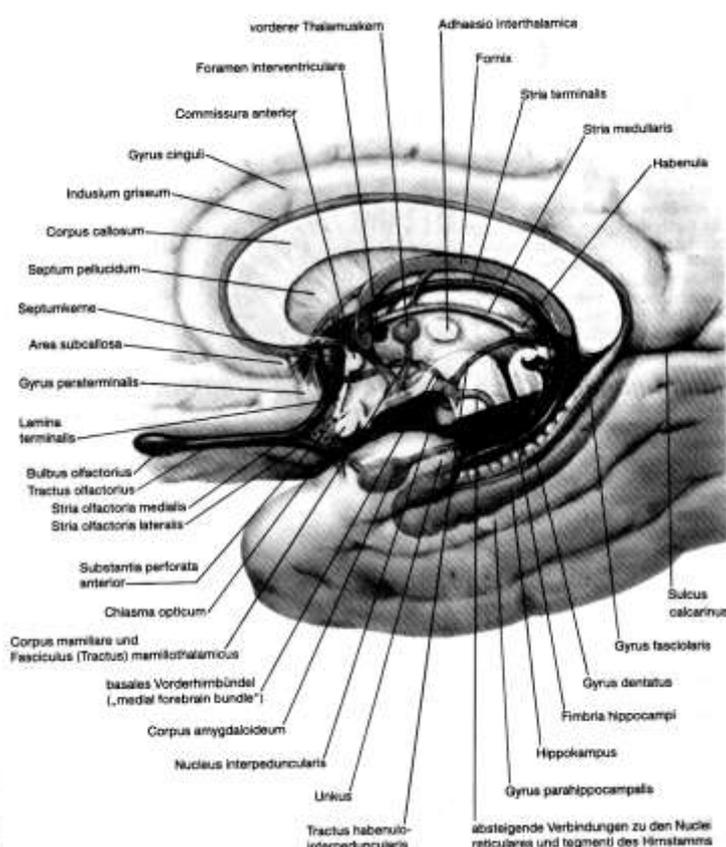


Abbildung 1: Limbisches System (Netter, 1987)

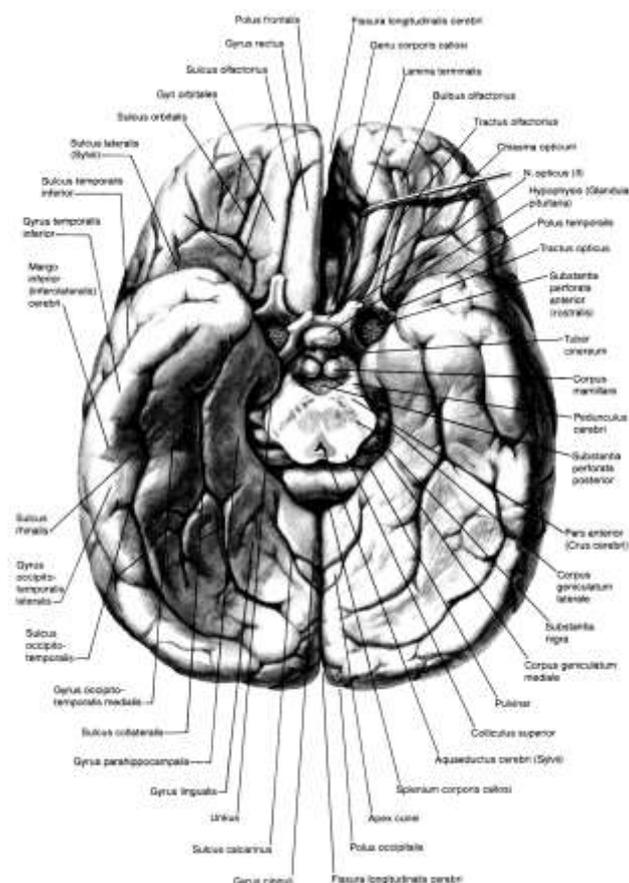


Abbildung 2: Basalansicht des Großhirns mit Kennzeichnung der Großhirnwindungen (Netter, 1987)

Die Sulci frontalis superior und inferior teilen den Lobus frontalis weiter in superiore, mediale und inferiore Anteile. Folgende drei Gyri lassen sich unterscheiden: Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis inferior. Der Gyrus frontalis inferior gliedert sich weiter in drei Anteile, die Pars orbitalis, Pars triangularis und Pars operculari. Vor dem Sulcus centralis liegt eine weitere dem Lobus frontalis zugehörige Hirnwindung, der Gyrus precentralis. In unteren Bereich teilen die Sulci orbitales die Gyri orbitales ein.

Die Sulci temporalis superior und inferior teilen den Lobus temporalis in superiore, mediale und inferiore Anteile. Folgende drei Gyri lassen sich unterscheiden (siehe Abbildungen 2 und 3): Gyrus temporalis superior, Gyrus temporalis medius und Gyrus temporalis inferior. Der Gyrus temporalis superior reicht nach medial bis zur Inselregion und grenzt oberhalb an den Lobus occipitalis. Der Gyrus temporalis superior stellt die obere Windung des Temporallappens dar; ihm liegt der auditive Cortex auf. Ein großer Anteil liegt in der Fissura lateralis (Sylvische Furche) und wird vom Lobus frontalis und Lobus parietalis bedeckt, dies sind die Gyri temporales transversi (Heschl-Quewindungen). Der Gyrus temporalis medius beinhaltet den Hippocampus, den Gyrus parahippocampalis mit Regio

entorhinales und den Gyrus perirhinalis. Der Gyrus temporalis inferior stellt die unterste Windung des Lobus temporalis dar.

Der Lobus parietalis lässt sich in folgende drei Gyri gliedern: Gyrus postcentralis, Gyrus supramarginalis und Gyrus angularis. Der superiore Anteil des Lobus parietalis wird durch den Gyrus postcentralis, welcher parallel zum Sulcus centralis verläuft, begrenzt und ist oberhalb des Sulcus intraparietalis angeordnet. Der Gyrus supramarginalis liegt darunter und ist um den endenden Sulcus lateralis herum gelagert. Der Gyrus angularis liegt um das Ende des Sulcus temporalis superior herum.

In den nachfolgenden Lateral- und Basalansicht des Großhirns in Abbildungen 2 und 3 sind die beschriebenen Strukturen grafisch dargestellt.

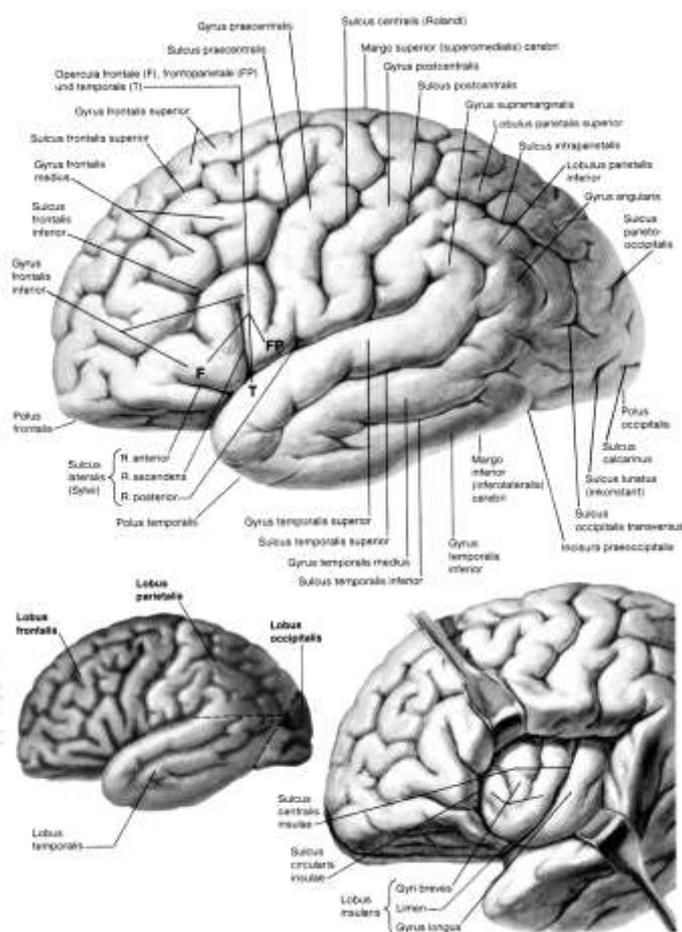
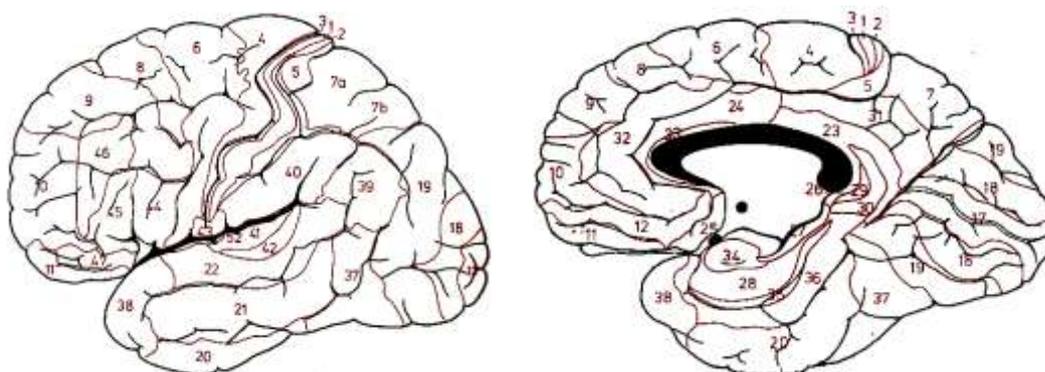


Abbildung 3: Lateralansicht des Großhirns mit Kennzeichnung der Hirnlappen (Netter, 1987)

Der Großhirncortex lässt sich entwicklungsgeschichtlich in das im inneren liegende Striatum, in den Paleocortex als ältester Rindenanteil, den Archi- und Neocortex einteilen. Letzterer ist der entwicklungsgeschichtlich jüngste und zugleich größte Hirnrindenanteil. Nach histologischen Kriterien wird der Großhirncortex in 52 Rindenfelder (BA) gegliedert. Die Rinde des Lobus frontalis umfasste die BA 4, 6, 8 bis 12, 25 und 44 bis 47; die des Lobus temporalis die Areale 20 bis 22, 27, 28, 34 bis 38 sowie 41 und 42. Der Parietalcortex enthält folgende Areale nach Brodmann: 1, 2, 3, 5, 7, 39, 40 und 43. In Abbildung 4 und 5 ist Lage und funktionelle Zuordnung der Areale dargestellt.



Areale	Funktionelle Zuordnung	Areale	Funktionelle Zuordnung
BA 1,2,3:	primär somatosensorischer Cortex	BA 28, 34:	Entorhinaler Cortex
BA 4:	primär motorischer Cortex	BA 29:	retrosplenial cingulärer Cortex
BA 5:	somatosensorischer Assoziationscortex	BA 30:	cingulärer Cortex
BA 6:	prämotorischer und supplementär motorischer Cortex	BA 31:	posteriorer cingulärer Cortex
BA 7:	somatosensorischer Assoziationscortex	BA 32, 33:	anterioren cingulären Cortex
BA 8:	frontales Augenfeld	BA 35:	Perirhinal Cortex
BA 9:	dorsolateral präfrontaler Cortex	BA 36:	Parahippocampaler Cortex
BA 10:	anterior präfrontaler Cortex	BA 37:	Fusiformer Gyrus
BA 11,12:	orbitofrontaler Cortex	BA 38:	Area temporopolar
BA 13, 14:	insulärer Cortex	BA 39, 40:	Gyri angularis und supramarginalis (Übergang sensorische Projektionszentren zu tertiärem Assoziationsgebiet)
BA 17:	primäre Sehrinde	BA 41, 42:	primäre Hörinde (Heschl-Windung) und auditiver Assoziationscortex
BA 18, 19:	sekundäre und tertiäre Sehrinde	BA 43:	Area subcentralis
BA 20:	Gyrus temporalis inferior	BA 44, 45:	Broca-Area (motorische Sprachregion - pars opercularis und pars triangularis)
BA 21:	Gyrus temporalis medius	BA 46:	dorsolateraler präfrontaler Cortex
BA 22:	Gyrus temporalis superior mit Wernicke-Areal (sensorische Sprachregion)	BA 47:	inferior frontaler Cortex
BA 22, 42:	sekundäre Hörinde	BA 48:	retrosubiculäre Area
BA 23:	posteriorer cingulärer Cortex	BA 49:	parasubiculäre Area
BA 24:	anterioren cingulären Cortex	BA 52:	parainsuläre Area
BA 25:	Area subcallosum		
BA 26:	Ectosplenial Area		
BA 27:	Piriformer Cortex		

Abbildung 4 und 5: Lateral- und Medialansicht des Großhirns mit Brodmann-Arealen (Birbaumer & Schmidt, 1996)

## II.5.1 Aufmerksamkeit

Der Begriff „Aufmerksamkeit“ umfasst eine Vielzahl verschiedener Eigenschaften menschlicher Informationsverarbeitung. Hierzu zählen quantitative und qualitative Basis-komponenten (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und -kapazität), Selektivitätsaspekte bei der Ausrichtungsweise der Aufmerksamkeit und Intensitätsaspekte, welche sich auf die Dauer der Aufrechterhaltung gerichteter Aufmerksamkeit beziehen. Das neuropsychologische Aufmerksamkeitskonzept bezieht sich somit auf verschiedene Teilfunktionen, deren Interaktion eine Informationsselektion und -integration relevanter Elemente aus dem Wahrnehmungsstrom ermöglichen. Da bislang eine allgemeingültige Definition des Aufmerksamkeitsbegriffs aussteht, werden unterschiedliche Aufmerksamkeitskonzepte vorgestellt, bevor auf die neuronalen Substrate von Aufmerksamkeitsfunktionen eingegangen wird.

### II.5.1.1 Aufmerksamkeitsmodelle

Nach der klassischen Definition von Aufmerksamkeit wird diese als eine einheitliche und eigenständige Fähigkeit zur Selektion der Informationsverarbeitung betrachtet: Die

Wahrnehmung wird selektiv auf einen bestimmten Teil der auf den Organismus einwirkenden Reize hin ausgerichtet. Diese Funktion wird auch als „Konzentration“ bezeichnet. Zugleich gilt die Fähigkeit der selektiven Aufmerksamkeitsausrichtung als Voraussetzung zur Erbringung anderer kognitiver Leistungen. Aktuelle Konzepte der kognitiven Neuropsychologie legen nahe, dass Aufmerksamkeit keine einheitliche Funktion darstellt, sondern ihre Prozesse multiple Komponenten der Informationsverarbeitung reflektieren. Eine einheitliche und empirisch begründete Taxonomie der Aufmerksamkeitskomponenten steht bislang aus.

Van Zomeren und Brouwer (1994) postulieren ein Aufmerksamkeitsmodell, in dem Intensitäts- und Selektivitätsaspekte der Aufmerksamkeit unterschieden und jeweils in spezifische Komponenten weiter differenziert werden. Der *Intensitätsaspekt* umfasst die Funktionsbereiche Alertness und Vigilanz, welche grundlegende Prozesse der Aufnahmefähigkeit von Umgebungsreizen darstellen:

- Der Begriff „Alertness“ ist mit dem deutschen Begriff „Wachheit“ übersetzbar (Zimmermann & Fimm, 2002) und bezieht sich konzeptuell auf die Aufnahmefähigkeit des kognitiven Systems für Umweltreize. Alertness stellt somit eine ungerichtete allgemeine Reaktionsbereitschaft dar. Dieser aktuell gegebene Wachheitszustand wird im Rahmen einer weiteren Differenzierung des Alertness-Konzeptes mit dem Begriff der tonischen Alertness bezeichnet, während sich die phasische Alertness auf eine kurzfristige Aufmerksamkeitsaktivierung als unmittelbare Folge eines Hinweisreizes bezieht. Die Alertness wird als Voraussetzung höherer Aufmerksamkeitsfunktionen verstanden.
- Das Konzept der „Vigilanz“ bezieht sich hingegen auf eine längerfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit.

Der *Selektivitätsaspekt* gliedert sich in die Komponenten selektiv-fokussierte und geteilte Aufmerksamkeit:

- Die selektiv-fokussierte Komponente bezieht sich auf eine selektive Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf nur einen räumlichen oder inhaltlichen Anforderungsaspekt der Umgebung (Sturm & Zimmermann, 2000). Sie dient demnach der Selektion von Informationen aus dem sensorischen Input. Selektion kann sowohl reizgesteuert, also automatisch durch eine hohe subjektive Bedeutung situativer Reizen ausgelöst werden als auch handlungsintendiert und somit zielgerichtet erfolgen. Selektion kann sich auf Reize aller Sinnesmodalitäten beziehen. Die Fähigkeit der selektiv-fokussierten Aufmerksamkeit umfasst ferner die Aufrechterhaltung des Fokus unter ablenkenden Bedingungen und die Unterdrückung interferierender,

parallel ablaufender kognitiver Verarbeitungsprozesse (Sturm & Zimmermann, 2000).

- Das Konzept der „geteilten Aufmerksamkeit“ bezieht sich auf eine gleichzeitige Lenkung der Aufmerksamkeit auf zwei oder mehr situative Reizbedingungen. Funktionell werden hierbei drei Prozesse unterschieden: Die Entkoppelung des Aufmerksamkeitsfokus („disengagement“), die Verschiebung des Fokus („set-shifting“) und die Kopplung der Aufmerksamkeit an das neue Objekt („engagement“).

Weitere diese Taxonomie ergänzende zentrale Konzepte der kognitiven Neuropsychologie stellen die basalen Komponenten „*Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit* und *-kapazität*“ sowie die Unterscheidung der *Vigilanz* von der *Daueraufmerksamkeit* nach Sturm und Zimmermann (2000) dar. Die Autoren verstehen unter letzteren beiden Konzepten die Fähigkeit, Aufmerksamkeit unter Einsatz mentaler Anstrengung über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten. Die Konzeptdifferenzierung erfolgt über Charakteristika vorliegender Reizbedingungen: Die Vigilanz spiegelt die Aufrechterhaltung des Aufmerksamkeitsniveaus in monotonen, reizarmen Situationen, während die Daueraufmerksamkeit sich auf Situationen mit relativ hoher Reizfrequenz bezieht.

*Neuropsychologische Messinstrumente.* Basierend auf dem Modell von Van Zomeren und Brouwer (1994) erstellten Sturm und Zimmermann (2000) eine Taxonomie, in der die verschiedenen Aufmerksamkeitskomponenten spezifischen Untersuchungsparadigmen zugeordnet werden: Einfache Reaktionszeitaufgaben ohne bzw. mit vorheriger Warnreizdarbietung wurden zur Erfassung der tonischen bzw. phasischen Alertness entwickelt. Lang andauernde komplexe visuelle Such- oder auditive Reaktionsaufgaben mit hoher Reizfrequenz dienen der Erfassung der Daueraufmerksamkeit, während solche mit monotonen Reizbedingungen (geringe Zielreizfrequenz) bei Vigilanztestungen (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.2) eingesetzt werden. Dual-Task-Aufgaben wurden zur Erfassung der Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsteilung konzeptuiert. Das Dual-Task-Paradigma erfordert eine simultane Bearbeitung von zwei oder mehr Aufgaben und beinhaltet meist eine motorische Reaktionskomponente. Aufgrund der mit enthaltenen Anforderungskomponenten des kognitiven Wechsels („shifting“) zwischen den Aufgaben sowie der Arbeitsgedächtnisfunktion einer Koordination verschiedener gleichzeitig ablaufender kognitiver Prozesse wird dieses Paradigma oftmals den Exekutivfunktionen zugeordnet (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.3). Zur Erfassung der selektiv-fokussierten Aufmerksamkeit wurden einfache Reizdiskriminierungsaufgaben und in Abgrenzung zu Dual-Task-Aufgaben solche mit einfachen Aufgabenanforderungen (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.3) entwickelt. Im Rahmen von Reizdiskriminierungsaufgaben erfolgt eine Zufallsdarbietung seltener Zielreize („targets“), eingebettet in häufig

auftretende unbedeutende Stimuli („non-targets“) mit der Aufgabenstellung einer meist motorischen Reaktion auf die abweichenden Zielreize. Über die Darbietungszeit erfolgt die Abgrenzung zu Vigilanzaufgaben. Typische Paradigmen der basalen Informationsverarbeitungskapazität visueller und verbaler Modalität stellen zwei Subtests des WMS-R dar, die „Zahlen- und Visuelle Merkspanne vorwärts“ (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.4). Ein konzeptuiertes Paradigma der basalen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist der Zahlen-Symbol-Test (ZST; vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.7).

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass sich die Interpretation individueller Leistungsdefizite als reine Störung des jeweiligen Aufmerksamkeitskonzeptes in oben genannten Testverfahren als schwierig erweist. Sie bedarf immer der Berücksichtigung sekundär geforderter kognitiver Prozesse. Umgekehrt unterliegen die verschiedenen Aufmerksamkeitsprozesse in unterschiedlicher Bedeutsamkeit anderen kognitiven Funktionen, wie beispielsweise der Handlungskontrolle, des Lernens und des Gedächtnisses, was ihre konzeptuelle und funktionelle Abgrenzung erschwert (Lezak, 1995; Lezak, Howieson & Loring, 2004).

### **II.5.1.2 Neurobiologische Korrelate**

Bisherige Forschungsbefunde legen nahe, dass Aufmerksamkeitsprozesse nicht auf der Aktivität einzelner, abgrenzbarer zerebraler Regionen, sondern auf einer Vielzahl beteiligter kortikaler und subkortikaler Strukturen mit netzwerkartigen komplexen Verschaltungen beruhen. Hierbei scheinen insbesondere der Cortex prefrontalis, limbische Strukturen (Gyrus Cinguli) und subkortikale Areale (Basalganglien, Thalamus) sowie bestimmte Hirnstammregionen (Tectum) von Bedeutung zu sein (Corbetta, Miezin, Dobmeyer, Shulman & Petersen, 1991; McDowell, Whyte & D'Esposito, 1997; Paus, 2000; Paus et al., 1997; Salgado-Pineda et al., 2003; Sturm et al., 1999).

Sturm et al. (1999) konnten im Rahmen einer einfachen Reaktionszeitaufgabe bei Gesunden rechtshemisphärische Aktivierungen im anterioren Gyrus Cinguli, im Cortex prefrontalis dorsolateralis, im Thalamus und im Hirnstamm beobachten. Dies spricht für ein kortikal-subkortikales Netzwerk als neuronales Korrelat der *Aufmerksamkeitsaktivierung*, welches nach Paus (2000) und Paus et al. (1997) auch bei einer *längerfristigen Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung* bedeutsam zu sein scheint. Paus et al. (1997) beobachteten in einer PET-Studie zur längerfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit (Vigilanzparadigma über 60 Minuten) bei Gesunden eine zeitabhängige Abnahme der Aktivität im ventro- und dorsolateralen präfrontalen Cortex, in Regionen des Lobus parietalis und temporalis sowie im Thalamus. Letzteren Struktur wird eine aktivierungsregulierende Funktion zugesprochen (Paus, 2000). Eine Aktivierung des Cortex prefrontalis dorsolateralis

und superiorer Regionen des Lobus parietalis stützen auch Pardo, Fox und Raichle (1991). Lewine, Walker, Shurett, Caudle und Haden (1996) replizierten unabhängig von der Modalität dargebotener Stimuli Aktivierungen im rechtshemisphärisch frontoparietalen Netzwerk unter einem Paradigma zur Daueraufmerksamkeit. Rechtshemisphärische Aktivierungen des anterioren Gyrus Cinguli fanden sich bei Benedict et al. (2002) bei einer auditorischen Continuous Performance Task (CPT).

In einer PET-Studie zu den neuronalen Substraten der *selektiv-fokussierten und geteilten Aufmerksamkeit* beobachteten Corbetta et al. (1991) zwei sich unterscheidende Aktivierungsmuster: Bei Aufgaben zur geteilten Aufmerksamkeit wurde der Cortex prefrontalis dorsolateralis und der anteriore Gyrus Cinguli aktiviert, während fokussierte Aufmerksamkeitsleistungen zu Aktivierungen des orbitofrontalen Cortex, der Basalganglien (Pallidum, Nucleus caudatus), des posterioren Thalamus und der Insula führten. Fan, McCandliss, Fossella, Flonbaum und Posner (2005) überprüften mittels des Attention Network Tests das Konzept der drei abgrenzbaren Aufmerksamkeitsnetzwerke (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.1.1) nach Posner und Peterson (1990). Das Paradigma wurde zur spezifischen Erfassung diese drei aufmerksamkeitsbezogenen Subsysteme konzipiert und beinhaltet Komponenten von Distraktor- und Reaktionszeitparadigmen mit Hinweisreizen. Die Autoren berichten Hypothesen konforme Aktivierungen: Es konnten Aktivierungen im frontoparietalen Netzwerk und im Thalamus bei der Aufmerksamkeitsaktivierung, posteroparietale Aktivierungen bei der Aufmerksamkeitsausrichtung und frontaler Areale sowie Bereiche des fusiformen Gyrus und des anterioren Gyrus Cinguli bei der zentralen Exekutive beobachtet werden.

*Zusammenfassend* sprechen bisherige Befunde für spezifische neuronale Korrelate der verschiedenen Aufmerksamkeitskomponenten, welche jeweils netzwerkartig zu interagieren scheinen. Die Mechanismen längerfristiger Aufmerksamkeit, sowohl im Sinne des Konzeptes der Vigilanz als auch des Konzeptes der Daueraufmerksamkeit, scheinen mit einem rechtshemisphärisch frontoparietalen Netzwerk assoziiert. Dieses ist vermutlich auch für die Aufmerksamkeitsaktivierung von Relevanz. Während die fokussierte Aufmerksamkeit mit Aktivierungen im orbitofrontalen Cortex, der Basalganglien, des posterioren Thalamus und der Insula in Zusammenhang gebracht werden, scheint die geteilte Aufmerksamkeit mit dem Cortex prefrontalis dorsolateralis und dem anterioren Gyrus Cinguli assoziiert. Eine solche Annahme spezifischer neuronaler Korrelate einzelner Aufmerksamkeitskomponenten impliziert letztlich eine Dysfunktion von Aufmerksamkeitsprozessen in Abhängigkeit von der Lokalisation struktureller oder funktioneller Hirnschädigungen.

## II.5.2 Lernen und Gedächtnis

### II.5.2.1 Gedächtnismodelle

Die in der kognitiven Psychologie existierenden theoretischen Modelle des Gedächtnisses gehen nicht von einem einheitlichen Speicher aus, sondern postulieren multiple Gedächtniskomponenten, welche sich in Bezug auf die zeitliche Speicherdauer, die gespeicherte Informationsart und die postulierten neuronalen Substrate unterscheiden. Traditionelle kognitive Gedächtnistheorien differenzieren verschiedene zeitabhängige Komponenten des Gedächtnisses. Atkinson und Shiffrin (1968) entwickelten das *Multi-Speicher-Modell* mit drei Gedächtnissubsystemen (siehe Abbildung 6): Das Sensorische Gedächtnis, das Kurz- und Langzeitgedächtnis. Die einzelnen Subsysteme unterscheiden sich in ihrer Funktion während des zeitlichen Verlaufs der Gedächtnisbildung, in der Dauer des Erhalts gespeicherter Gedächtnisspuren sowie in ihrer Speicherkapazität:

- Das Sensorische Gedächtnis (syn. Ultrakurzzeitgedächtnis) wurde mit einer Speicherdauer von unter einer Sekunde als ein sehr kurzfristiger Speicher mit einer initialen Funktion im Einspeicherungsprozess konzipiert. Es wird postuliert, dass hier eine relativ umfassende Enkodierung von Umgebungsinformationen stattfindet, bevor über den Mechanismus der selektiven Aufmerksamkeit relevante Informationen aus dem Ultrakurzzeitspeicher in das Kurzzeitgedächtnis gelangen können. Die Ultrakurzzeitspeicherkapazität beträgt ungefähr  $7 \pm 2$  Informationen (Lezak et al., 2004). Der sensorische Gedächtnisspeicher stellt somit die erste Stufe der Informationsverarbeitung dar. Hier stattfindende Enkodierungsprozesse werden mehr mit Aufmerksamkeits- als mit Gedächtnisprozessen assoziiert (Lezak et al., 2004). In Abhängigkeit der Informationsmodalität wird das ikonische Gedächtnis für visuelle und das echoische Gedächtnis für auditive Reize unterschieden.

- Das Kurzzeitgedächtnis stellt eine Art Zwischenspeicher mit einer zeitlichen Speicherdauer bis zur Überschreibung aufrechterhaltener Informationen von mehreren Sekunden bis Minuten dar. Insbesondere durch mentale Wiederholungsprozesse werden relevante Inhalte aufrechterhalten und in das Langzeitgedächtnis übertragen (Prozess der Konsolidierung).

- Der Langzeitspeicher wurde von den Autoren mit einer hohen Speicherkapazität und -dauer konzipiert. Über aktive kognitive Abrufprozesse können gespeicherte Inhalte wieder ins Bewusstsein gelangen. Ein passiver Abrufmodus im Sinne des Wiedererkennens ergänzt den freien Abruf. Ein Verlust von Informationen kann eine Störung des Zugriffs (Informationsabruf) als auch eine Störung der längerfristigen Speicherungsfähigkeit durch einen beschleunigten Zerfallsprozess spiegeln. Bei einer Abrufstörung können die Informationen über den Mechanismus des Wiedererkennens verfügbar gemacht werden (Edelmann, 1996).

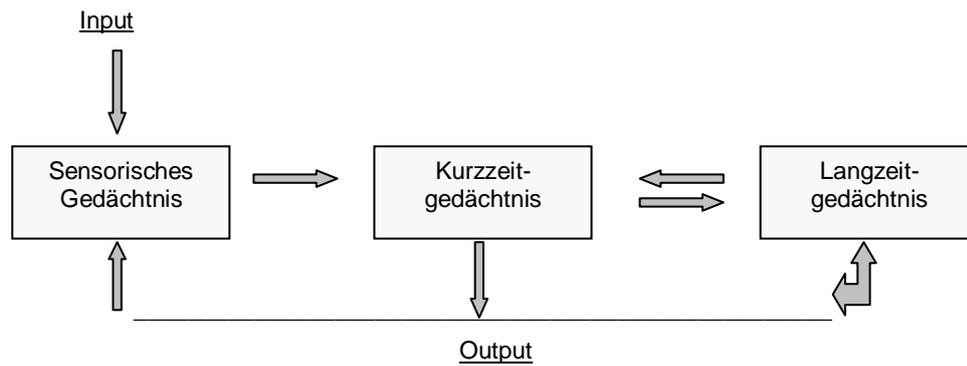


Abbildung 6: Multi-Speicher-Modell (Atkinson & Shiffrin, 1968)

Basierend auf der Annahme, dass das Konzept eines einzigen, einheitlichen Kurzzeitgedächtnisses nicht richtig sei, entwickelte Baddeley (1992; Baddeley & Hitch, 1974) sein *Arbeitsgedächtniskonzept*. Der Autor differenziert verschiedene aktive Kurzzeitspeichersysteme mit materialspezifischen Eigenschaften, welche durch eine zentrale Exekutive kontrolliert würden sowie eine Selektion und Elaboration von Informationen vor Überführung in das Langzeitgedächtnis ermöglichen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.3).

Squire (1983) postuliert ein *Modell multipler Langzeitgedächtnissysteme*, indem er zunächst das deklarative von dem non-deklarativen Gedächtnis unterscheidet (siehe Abbildung 7):

- Das deklarative System umfasst bewussteinsfähige, symbolisch als Sprache, Bilder oder Szenen gezielt abrufbare Gedächtnisinhalte. Hierbei werden episodische und semantische Informationen mit zugehörigen Gedächtnissystemen differenziert: Das episodische Gedächtnis beinhaltet autobiografische Informationen, welche zeitlich und örtlich gebundene persönliche Erinnerungsspuren darstellen. Das semantische Gedächtnis beinhaltet spezielles Faktenwissen ohne direkten örtlichen oder zeitlichen Bezug, wie Erkenntnisse zur Welt, Schulwissen und Wissen um generelle Zusammenhänge. Episodische Erinnerungen sind somit in Abgrenzung zu semantischen immer auch mit Kontextinformationen verknüpft. Umgekehrt kann semantisches Wissen aus ehemals episodischen Gedächtnisinhalten resultieren, wenn diese im Laufe der Zeit ihre zeitlichen, räumlichen und emotionalen Bezüge verloren haben.

- Das non-deklarative Gedächtnis speichert implizite, bewusstseinslosgelöste Erfahrungen und Fertigkeiten. Hierzu zählen motorisch-prozedurale, perzeptuelle Fertigkeiten, einfache Konditionierungsprozesse, Priming-Effekte (Einfluss vorgehalteter Sinneseindrücke auf die nachfolgende Informationsverarbeitung) und nicht-assoziatives Lernen (Habituerungs- und Sensitivierungsvorgänge).

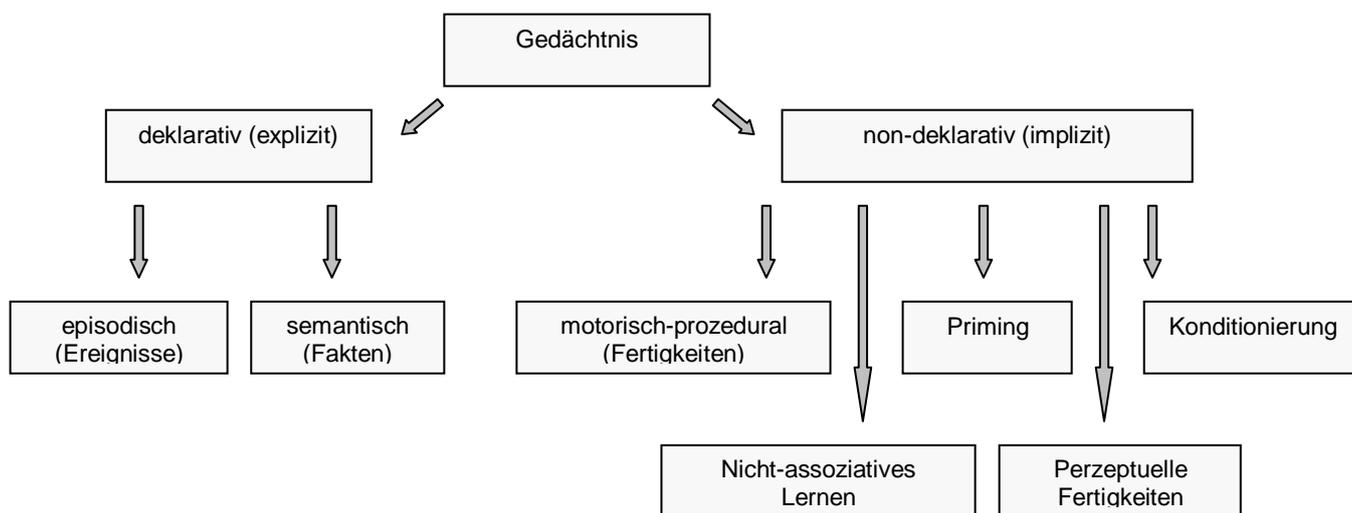


Abbildung 7: Modell multipler Langzeitgedächtnissysteme (Squire, 1983)

Verschiedene Modellaspekte von Squire (1983) basieren auf dem *Modell der Multiplen Gedächtnissysteme* von Tulving (1972). Tulving (1972) ging von einer Speicherung der Informationen in unterschiedlichen Gedächtnissystemen aus, wobei er das semantische, episodische und prozedurale Gedächtnis unterschied. Die inhaltliche Konzeption der ersten beiden Gedächtnissysteme ist analog zum vorherigen Modell. Das prozedurale Gedächtnis umfasst handlungsbezogenes Wissen (z. B. Radfahren). Es entspricht also einem Teil des non-deklarativen Gedächtnisses nach Squire (1983) und wird als implizites Wissen betrachtet, da dessen Inhalte explizit meist nicht erklärbar sind (z. B. Erläuterung stattfindender Prozesse im prozeduralen Ablauf des Radfahrens).

Das *Modell der Verarbeitungstiefe* stellt eine Abwandlung traditioneller Gedächtnistheorien dar ( Craik & Lockhart, 1972; Craik & Tulving, 1975). Craik und Lockhart (1972) postulieren, dass die Erinnerungsleistung von der Verarbeitungstiefe der Informationen im Lernprozess abhängig ist, respektive von der Art und Weise der Einspeicherung und nicht vom Speicherort. Dabei gehen die Autoren von der Existenz einer unbegrenzten Anzahl von Verarbeitungstiefen aus. Craik und Tulving (1975) präzisierten den Begriff der „Verarbeitungstiefe“. Das höchste Verarbeitungsniveau wird der semantischen Verarbeitung von Informationen zugeschrieben. Die semantischen Enkodierungsstrategien beim intentionalen Lernen beinhalten eine Organisation oder Kategorisierung des Lernmaterials. Hierzu zählen eine Umstrukturierung von Informationen nach logischer Zusammengehörigkeit, eine Kategorisierung nach Oberbegriffen sowie eine Herstellung bildhafter und/oder sprachlicher Assoziationen.

Neben der Differenzierung verschiedener Gedächtniskomponenten in den zuvor dargestellten Modellen werden *zeitabhängige Informationsverarbeitungsstadien der Gedächtnisbildung* unterschieden:

- Enkodierung/initiales Lernen (Übersetzung neuer Informationen in einen speicherungsfähigen Code. Erfolgreiches Enkodieren führt zum Lernen von Informationen, welche initial wiedergegeben werden können)
- Konsolidierung/Speicherung (Überführung der Informationen in das Langzeitgedächtnis und Bewahrung)
- Informationsabruf (Reproduktion von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis: Freie Wiedergabe, Wiedererkennen)

Diese verschiedenen Teilgedächtnisleistungen können sowohl implizit, also beiläufig, als auch explizit respektive absichtlich ablaufen.

*Konnektionistische Gedächtnismodelle* (Netzwerkmodelle) konzipieren das Gedächtnis als ein Netzwerk miteinander verbundener Knoten, wobei diese sowohl die inhaltliche Bedeutung als auch die zugehörigen Eigenschaften der Information speichern und assoziative Verknüpfungen zwischen Gedächtnisspuren darstellen. Nach Collins und Loftus (1975) repräsentiert die Konfiguration der beteiligten Knoten die Information als Ganzes. Die Informationen sind sich dabei umso ähnlicher und/oder zueinander zugehöriger, je mehr assoziative Verbindungen untereinander in den beiden Informationskonfigurationen bestehen. Bei Aktivierung eines Knotens im Rahmen des Informationsabrufs breitet sich diese sternförmig über die Netzwerkverbindungen aus, wobei die Aktivierung mit örtlicher Entfernung vom zentralen Knoten aus abnimmt. Demnach werden stärker assoziierte Konfigurationen zeitlich schneller und in einem höheren Ausmaß in die Aktivierung eingebunden. Die Erinnerung zusammenhängender Gedächtnisinhalte erfolgt so schneller. Die Stärke der Gedächtnisspur bestimmt die Leichtigkeit ihres Abrufs und wird durch die Häufigkeit ihrer Aktivierung definiert. Mit zunehmender Frequenz des Abrufs einer Information kann diese somit besser erinnert werden. Konnektionistische Ansätze führen Gedächtnisstörungen auf beeinträchtigte Interaktionen relevanter Netzwerkstrukturen und Dysfunktionen ihrer neuronalen Substrate zurück.

*Neuropsychologische Messinstrumente.* Zur Erfassung der Kapazität des Ultrakurzzeitgedächtnisses werden Spannenmaße eingesetzt (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.4). Für die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses entwickelte neuropsychologische Testverfahren werden in Kapitel II, Abschnitt 5.3 vorgestellt. Prozesse und Inhalte des episodischen Gedächtnisses werden meist über das Erlernen und den Abruf verbalen oder bildhaften Materials erfasst. Der Abruf kann dabei im Sinne von Kurzzeitgedächtniskonzepten unmittelbar nach Materialdarbietung zum intentionalen Lernen, also in der Einspeicherphase (Enkodierung), und/oder nach einer zeitlichen Verzögerung im Sinne von Langzeitgedächtniskonzepten erfolgen. Zur Differenzierung von Störungen in der Einspeicherung von solchen des Abrufs kann im Anschluss noch eine Wiedererkennungsaufgabe folgen (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.8). Da Einspeicherung und Konsolidierung des semantischen

Gedächtnisses in der Regel einem langen Prozess folgen, beziehen sich neuropsychologische Testverfahren hier nur auf den Abruf semantischer Informationen. Hierzu werden beispielsweise Wissenstests oder Wortschatztests eingesetzt. Letztere Untersuchungsart ist aufgrund konzeptueller Überlappungen oft auch Bestandteil von Intelligenztestungen (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.1). Je nach Betonung der vorrangig geforderten Funktionsaspekte werden Wortproduktionsaufgaben, wie die kategoriale Wortflüssigkeit, oftmals in der Literatur dem semantischen Gedächtnis anstelle der Exekutivfunktionen zugeordnet (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.9).

### **II.5.2.2 Neurobiologische Korrelate**

Morphometrische und funktionelle Bildgebungsstudien weisen neben subkortikalen Strukturen frontotemporalen Cortexarealen eine besondere Rolle im Rahmen neuronaler Substrate von Gedächtnisfunktionen zu. Nachfolgende Absätze beinhalten eine integrierende Übersicht von Forschungsbefunden zu neuronalen Grundlagen von Gedächtnisprozessen und -systemen, welche für die vorliegende Arbeit Relevanz haben. Neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses werden in Kapitel II, Abschnitt 5.3.1 vorgestellt.

Die Lokalisation des deklarativ-episodischen Gedächtnisses wurde sowohl in funktionellen Bildgebungsstudien als auch in nicht menschlichen Primatenstudien im Wesentlichen anhand zweier zeitlicher Stadien der Gedächtnisbildung, nämlich der Enkodierung und des Abrufs gespeicherter Informationen untersucht. In elektrophysiologischen Studien an nicht menschlichen Primaten fand sich bei der Enkodierung neuer Informationen eine neuronale Aktivität im Cortex prefrontalis dorsolateralis. Bei Läsion dieses neokortikalen Areals reduziert sich die Lernfähigkeit neuer Informationen (D'Esposito, Postle & Rypma, 2000). In bildgebenden Studien wurde eine linkshemisphärische Aktivierung des frontalen Cortex, insbesondere des Cortex prefrontalis dorsolateralis und des Gyrus frontalis inferior, beim Enkodieren verbaler Informationen bei gesunden Probanden vielfach gestützt (Casasanto et al., 2002; Dolan & Fletcher, 1997; Jonides et al., 1998; Kirchhoff, Wagner, Maril & Stern, 2000; Lee, Robbins, Pickard & Owen, 2000; Lepage, Habib, Cormier, Houle & McIntosh, 2000; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch & Houle, 1994; Wagner et al., 1998). Ein Vergleich der Befunde verschiedener PET-Studien zu neuronalen Grundlagen der Gedächtnisbildung lieferte Hinweise auf eine von der Informationsmodalität unabhängige asymmetrische Beteiligung des Cortex prefrontalis dorsolateralis: Enkodierungsprozesse gingen mit einer linkshemisphärischen, Abrufprozesse hingegen mit einer rechtshemisphärischen Aktivierung dieses Hirnareals einher (Habib, Nyberg & Tulving, 2003; Tulving et al., 1994). Das präfrontale Aktivierungsausmaß bei der Enkodierung scheint mit der Verarbeitungstiefe (z. B. semantisches vs. nicht-semantisches Material) zu variieren und wird als Prädiktor für die spätere Erinnerungsleistung diskutiert (Fletcher & Henson, 2001).

Frontalen Cortexarealen wird im Rahmen von Enkodierungsprozessen eine initial sortierende und ordnende Funktion zugesprochen, während sie vermutlich im Rahmen von Abrufprozessen eher Monitoring- und Evaluationsfunktionen innehaben (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.3). Weiterhin scheinen sowohl verbale Einspeicherungs- als auch Abrufprozesse mit Aktivierungen des Gyrus temporalis medius mit Hippocampus, Gyrus parahippocampalis mit Regio entorhinales und der Gyrus fusiform assoziiert zu sein (Brewer, Zhao, Desmond, Glover & Gabrieli, 1998; Daum & Schugens, 2002; Dolan & Fletcher, 1997; Fernandez & Tendolkar, 2001; Fernandez et al., 1998; Kirchhoff et al., 2000; Wagner et al., 1998; Weis et al., 2004). Funktionell wird dem Gyrus temporalis medius die kontextuelle Herstellung einer zeitlichen und örtlichen assoziativen Verknüpfung der Information zugesprochen. Der hippocampalen Formation kommt vermutlich eine besonders bedeutsame Rolle in dieser Formation zu. Die Aktivierung des Hippocampus wurde sowohl bei der Informationsenkodierung nicht-verbaler (Brewer et al., 1998; Riedel & Micheau, 2001) und verbaler Modalitäten (Fernandez et al., 1998; Wagner et al., 1998) wie auch bei Abrufprozessen (Riedel & Micheau, 2001; Riedel et al., 1999) beobachtet. Die postulierte hippocampale Funktion besteht in der Identifikation neuartiger Ereignisse, welche einer Einspeicherung ins bestehende Gedächtnissystem bedürfen („novelty detection“), und/oder im Abruf kontextueller (episodischer) Gedächtnisspuren. Der Abruf semantischer Gedächtnisspuren scheint hingegen eher auf der Aktivität des rhinalen Cortex zu beruhen (Weis et al., 2004).

Weitere mit dem deklarativ-episodischen Gedächtnis in Zusammenhang gebrachte medial-diencephale Strukturen sind die Amygdala (Dolan & Fletcher, 1997), die Fornix, die Mamillarkörper und die thalamischen Kerne. Schädigungen in diesen Regionen gehen mit Gedächtnisstörungen einher (Daum & Schugens, 2002). Sowohl die zuvor geschilderten medial-diencephalen Strukturen, wie auch solche des Gyrus temporalis medius werden zum limbischen System gezählt. Es wird davon ausgegangen, dass die beiden Fasersysteme des limbischen Systems eine Filterfunktion im Rahmen des deklarativen Gedächtnisses, insbesondere bei Enkodierungsprozessen, innehaben: Relevante Inhalte werden ausgewählt und erhalten eine emotionale Färbung, bevor sie sortiert in assoziierte Hirnareale zur Speicherung geleitet werden. Neben diesen gemeinsamen Funktionen der limbischen Schaltkreise wird auch ein unterschiedlicher Funktionsschwerpunkt postuliert: Dabei wird dem basolateralen limbischen Kreis mit Amygdala, mediodorsalem Thalamus und der Area subcallosa eine primäre Funktion bei der Konsolidierung emotionaler Erlebnisse zugesprochen, während der Papezsche Schaltkreis mit hippocampaler Formation, anteriorem Thalamus und Mamillarkörpern kognitive Inhalte zu prozessieren scheint (Markowitsch, 1997, 2000; Sarter & Markowitsch, 1985). Fernandez und Tendolkar (2001) gehen von einer netzwerkartigen Interaktion dieser Strukturen mit frontalen Cortexarealen bei mnestischen Einspeicherungsprozessen aus.

*Zusammenfassung.* Das deklarativ-episodische Gedächtnis scheint insbesondere im Lobus frontalis und temporalis lokalisiert, wobei im Bereich frontaler Areale vor allem der Cortex prefrontalis dorsolateralis und im Bereich temporaler Areale der Gyrus temporalis medius mit Hippocampus und angrenzenden Gebieten von besonderer Bedeutung scheinen. Dem Hippocampus wird sowohl eine Funktion bei der Identifikation neuartiger Ereignisse, welche einer Einspeicherung ins bestehende Gedächtnissystem bedürfen, als auch beim Abruf kontextueller Gedächtnisspuren zugesprochen. Die primäre Aufgabe des Gyrus temporalis medius scheint die kontextuelle Herstellung einer zeitlichen und örtlichen assoziativen Verknüpfung der Information zu sein.

### **II.5.3           Arbeitsgedächtnis**

Das kognitionspsychologische Konzept des Arbeitsgedächtnisses nach Alan Baddeley (1986, 2000, 2003; Baddeley & Hitch, 1974) umfasst verschiedene parallel interagierende Kurzzeitspeichersysteme mit materialspezifischen Eigenschaften, welche durch eine kontrollierende und regulierende Instanz, die „zentrale Exekutive“, koordiniert werden. Das Arbeitsgedächtnis verstand Baddeley (2003) als ein einheitliches System, welches an einer Vielzahl kognitiver Informationsverarbeitungsprozesse beteiligt und in seiner Kapazität begrenzt sei. Postulierte Arbeitsgedächtnisprozesse sind das kurzfristige Speichern und Aufrechterhalten sowie das Manipulieren und Bereitstellen von Informationen. Als Kardinalleistung gilt in der Literatur zunehmend der Aspekt der Informationsmanipulation. Intakte Arbeitsgedächtnisfunktionen ermöglichen zudem zielführende Vergleiche früherer mit späteren Wahrnehmungsinhalten im Sinne einer Handlungskontrolle sowie eine Verhaltensmodifikation bei Zielabweichung. Per Definition umschließt das Arbeitsgedächtnis Bereiche des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen. Es liegt somit an der Schnittstelle zwischen Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Langzeitgedächtnis, Handlungsplanung und deren kognitiven Kontrolle. Arbeitsgedächtnisfunktionen werden als wesentliche Voraussetzung für höhere kognitive Leistungen gesehen.

Grundlage der Entwicklung des Arbeitsgedächtnismodells stellten konzeptuelle Schwierigkeiten klassischer Gedächtnismodelle dar (Baddeley, 2003). Baddeley (1986, 1992, 2003) konzipierte zunächst ein *Dreikomponentenmodell* (siehe Abbildung 8), wobei er zunächst die subvokale „phonologisch-artikulatorische Schleife“ („phonological loop“) und den „visuell-räumlichen Skizzenblock“ („visuo-spatial sketchpad“) als Kurzzeitspeichersysteme von der „zentralen Exekutive“ abgrenzte. Die beiden ersten Komponenten leisten einen wesentlichen Umfang der kurzfristigen Speicherung materialspezifischer Informationen. Das subvokale System impliziert sowohl einen Speicher zur Erfassung phonologischer Informationen („phonological store“) mit begrenzter Informationsspanne und Aufrechterhaltungsdauer sowie ein System zur deren aktiven Wiederholung („articulatorisch

rehearsal mechanism“) im Sinne der Aufrechterhaltung dieser Stimuli über eine längere, die phonologische Speicherdauer überschreitende Zeitspanne. Das zweite Subsystem, der „visuell-räumliche Skizzenblock“ („visuospatial sketchpad“), wurde von Baddeley (1986, 2000, 2003) in seiner Funktion analog für visuelle und räumliche Informationen konzipiert. Die „zentrale Exekutive“ („central executive“) stellt eine diesen beiden Subsystemen übergeordnete Kontrollinstanz dar, welche regulierende und koordinierende Funktionen übernimmt. Ursprünglich ordnete Baddeley alle mentalen Prozesse des Arbeitsgedächtnisses, welche nicht direkt den beiden anderen Komponenten als zugehörig konzipiert wurden, dieser exekutiven Instanz zu. Hierzu zählen insbesondere stimulusmanipulierende, verhaltenskontrollierende und -regulierende Prozesse. Diese Definition der „zentralen Exekutive“ nach Baddeley umfasst Funktionen, die auch unter den neuropsychologischen Bereich der Exekutivfunktionen subsumiert werden (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.4). Aus diesem Grunde wird das Arbeitsgedächtnis auch von einer Vielzahl von Autoren den Exekutivfunktionen zugeordnet (Karnath & Kammer, 2003).

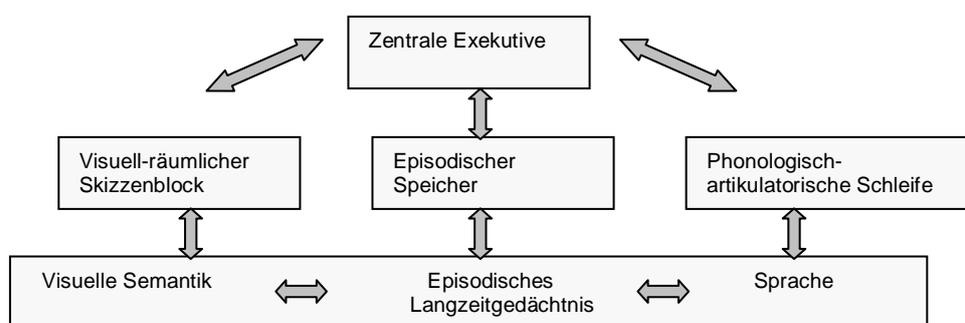


Abbildung 8: Modifiziertes Arbeitsgedächtnismodell (Baddeley, 1986, 2000, 2003)

In einer späteren konzeptuellen Erweiterung fügte Baddeley (2000, 2003) den „episodischen Speicher“ („episodic buffer“) als neue exekutive Kontrollkomponente hinzu, welcher Verbindungen zum Langzeitgedächtnis und zu den anderen Arbeitsgedächtnis-komponenten aufweist und deren Interaktion ermöglichen soll. Gedächtnisinhalte werden somit in Arbeitsgedächtnisprozesse integrierbar und die exekutive Kontrollinstanz erhält darüber hinaus Bedeutung im Rahmen der Konsolidierung episodischer Informationen.

*Neuropsychologische Messinstrumente.* Arbeitsgedächtnistests betonen in der Regel einzelne Komponenten der Arbeitsgedächtnisprozesse, wie die Enkodierung, Aufrechterhaltung oder die Manipulation von verbalen oder visuell-räumlichen Informationen. Typischerweise jedoch erfordern sie ein kurzfristiges Aufrechterhalten solcher Informationen während einer gleichzeitig geforderten mentalen Operation. Das Nachsprechen begrenzter Zahlenreihen mit aufsteigendem Schwierigkeitsgrad in gleicher Reihenfolge (Zahlenspanne vorwärts) erfasst vor allem die Aufrechterhaltung gespeicherter Informationen (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.4), während die Wiedergabe in umgekehrter Reihenfolge (Zahlenspanne

rückwärts) zur Erfassung von Manipulations- und Abgleichsprozessen konzipiert wurde. Letzteres Testkonzept stellt ebenso eine typische verbale Arbeitsgedächtnisaufgabe mit Betonung der exekutiven Komponente dar (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.5) wie auch das „letter-number sequenzing“-Paradigma (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.6). Analog zum verbalen Paradigma der „Zahlenspanne“ wurde zur Erfassung des räumlichen Arbeitsgedächtnis-subsystems das „Blockspannen-Paradigma“ entwickelt (vgl. Kapitel III, Abschnitte 10.4 und 10.5). „Dual-task“- und „Shifting“-Paradigmen werden in der Regel zur Erfassung der zentralen Exekutive eingesetzt. Erstere verlangt eine simultane Bearbeitung von zwei unterschiedlichen Aufgaben, während bei Zweiterer ein kontinuierlicher Wechsel zwischen mindestens zwei Testanordnungen gefordert ist. Beiden Paradigmen gemein ist, dass sie das wichtigste Charakteristikum der zentralen Exekutive hervorheben, nämlich die koordinierende Funktion (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.3).

### **II.5.3.1 Neurobiologische Korrelate**

Die neuronalen Grundlagen der verschiedenen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses wurden sowohl in nicht-menschlichen Primatenstudien als auch in experimentellen Studien mittels bildgebender Verfahren sowie anhand von Läsionsbeobachtungen bei Menschen erforscht.

Hinsichtlich der Arbeitsgedächtniskonzeption nach Baddeley (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.3) wurden bei der „*phonologischen Schleife*“ mit phonologischem Speicher und Wiederholungsmechanismus zur aktiven Aufrechterhaltung der verbalen Information in erster Linie Cortexareale identifiziert, welche mit der Sprachverarbeitung assoziiert werden:

- Frontale Hirnareale wie der linke Gyrus precentralis, linker intraparietaler Cortex, das Broca-Areal, Areale des präsupplementär motorischen Cortex (BA 6) sowie das rechte Cerebellum werden als neuronale Substrate des artikulatorischen Haltemechanismus („articulatorisch rehearsal mechanism“) gesehen (Gruber & von Cramon, 2001, 2003; Paulesu, Frith & Frackowiak, 1993).
- Das nicht-artikulatorische phonologische Behalten („phonological store“) scheint bilateral mit Arealen des anterioren präfrontalen Cortex entlang des Sulcus frontalis medius und dem Lobus parietalis inferior assoziiert (Gruber & von Cramon, 2001, 2003; Paulesu et al., 1993).

Die Forschungsgruppe um Gruber (Gruber & Goschke, 2004; Gruber, Kleinschmidt, Binkofski, Steinmetz & von Cramon, 2000; Gruber, Gruber & Falkai, 2005) differenziert in einem funktionell-neuroanatomischen Modell des Arbeitsgedächtnisses beim Menschen das verbale Arbeitsgedächtnis in ein auditorisches und ein sprachbasiertes Subsystem, wobei

letzteres dem artikulatorischen Haltemechanismus im sprachlichen Modus unterliegen soll und mit linkshemisphärischen sprachassozierten präfrontotemporalen Arealen assoziiert wird. Dieses sprachbasierte Arbeitsgedächtnissubsystem soll zudem bei einer Vielzahl höherer kognitiver Funktionen involviert sein.

Bei der *visuell-räumlichen Subkomponente* („visuospatial sketchpad“) nach Baddeley (1986, 2000, 2003) wird ein bilaterales Netzwerk mit Beteiligung des posterioren präfrontalen Cortex im Bereich der frontalen Augenfelder (BA 8) und des intraparietalen Cortex assoziiert (Gruber & von Cramon, 2001, 2003; Jonides et al., 1993).

Eine bilaterale Aktivierung des dorsalen und anterioren Gyrus prefrontalis und seiner linken ventrolateralen Anteile sowie bilateral parietaler Regionen werden mit den funktionalen Arbeitsgedächtnisaspekten des Haltens und Manipulierens („*zentrale Exekutive*“) von Informationen in Zusammenhang gebracht (Veltman, Rombouts & Dolan, 2003). Vermutlich gehen Aktivierungen des ventrolateralen Gyrus prefrontalis wie auch solche des Gyrus parietalis mit der Informationsaufrechterhaltung einher, während dorsolaterale präfrontale Aktivierungen den Manipulationsprozessen und somit den höheren kognitiven Anteilen des Arbeitsgedächtnisses zugrunde zu liegen scheinen (D’Esposito et al., 1995; D’Esposito, Postle, Ballard & Lease, 1999; Owen, 1997).

Goldman-Rakic (1996, 1999) postuliert ein *neurobiologisches Arbeitsgedächtnismodell*, in dem sie im Gegensatz zu Baddeley (2000, 2003) nicht von einem einheitlichen System der zentralen Exekutive mit einem abgrenzbaren neurofunktionellem Korrelat ausgehen, sondern von einer Vielzahl kognitiver Prozesse der exekutiven Handlungssteuerung mit verschiedenen zugrundeliegenden interagierenden neuronalen Netzwerken. Letztere werden darüber hinaus auch mit basalen kognitiven Prozessen assoziiert (Gruber & Goschke, 2004; vgl. auch Kapitel II, Abschnitt 5.4).

*Zusammenfassend* kann auf Basis bisheriger Befunde von einem Arbeitsgedächtniskonzept mit Subsystemen für verschiedene Modalitäten mit spezifischen assoziierten neuronalen Netzwerken ausgegangen werden. Bilateral posterior präfrontale (frontale Augenfelder) und intraparietale Areale werden mit der visuell-räumlichen Subkomponente assoziiert, während Prozesse der zentralen Exekutive vor allem mit dem Cortex prefrontalis dorsolateralis in Zusammenhang gebracht werden. Die beiden unterscheidbaren Komponenten der phonologischen Schleife scheinen ebenfalls verschiedene neuronale Substrate aufzuweisen. Der artikulatorische Haltemechanismus wird mit linkshemisphärisch frontalen Arealen (Gyrus precentralis, präsupplementär motorische Cortex, Broca-Area), linkem intraparietalen Cortex und rechtem Cerebellum in Verbindung gebracht, während der phonologische Speicher mit bilateral anterior-präfrontalen und inferior-parietalen Arealen assoziiert scheint.

## **II.5.4 Exekutivfunktionen**

Der Begriff „Exekutivfunktionen“ subsumiert ein breites Spektrum höherer kognitiver Prozesse, die für ein flexibles, zielgerichtetes und intentionales Verhalten notwendig sind. Sie spielen im Sinne des Konzeptes einer kognitiven Kontrollinstanz eine besondere Rolle im adaptiven organismischen Gleichgewicht bei alternierenden Umwelтанforderungen. Exekutivfunktionen beschreiben die Fähigkeit der Generierung, Kontrolle, Steuerung und Evaluation zielgerichteter Handlungen und bieten dem Organismus hiermit die Wahlmöglichkeit einer situationsadäquaten Reaktionsweise anstelle von automatisiertem, reflexhaftem Verhalten (Matthes-von Cramon & von Cramon, 2000). Fertigkeiten, wie die kognitive Flexibilität im Sinne eines koordinierten Wechsels des Fokus der Aufmerksamkeit zwischen verschiedenen Stimuli oder kognitiven Operationen („set-shifting“), nicht-zielführende Inhalte zu ignorieren und situationsunangemessene überlernte Handlungsmuster aktiv zu inhibieren, liegen exekutiven Leistungen zugrunde. Exekutivfunktionen interagieren eng mit anderen kognitiven Funktionen, wie Arbeitsgedächtnis- (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.3.), Aufmerksamkeits- (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.1) und Gedächtnisprozessen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.2). Die Wortflüssigkeit, Problemlöseprozesse, die Abstraktionsfähigkeit und divergentes Denken werden weiterhin den Exekutivfunktionen zugeordnet.

### **II.5.4.1 Modelle exekutiver Funktionen**

Norman und Shallice (1986) postulierten das *Modell des „Supervisory-Attentional“-Systems* zur Kontrolle exekutiver Funktionen. Die zentrale Annahme besteht in einer situativen Aktivierung dieses Systems, wenn überlernte, automatisierte Handlungsmuster nicht greifen oder konfliktbehaftet sind und eine neue Handlungsplanung mit aktiver Aufmerksamkeits- und Handlungssteuerung erforderlich wird. Automatisierte Handlungen erfordern nach diesem Modell keine aktive Aufmerksamkeitsressource und werden über ein anderes System, das „Contention Scheduling“, verarbeitet.

In Erweiterung differenzieren Shallice und Burgess (1996) acht unterschiedliche Subprozesse des „Supervisory-Attentional“-Systems, welche den sequenziellen Ablauf der Systemaktivierung in Situationen mit geforderter aktiver Handlungsplanung, -steuerung und -überwachung beschreiben: Im ersten Schritt erfolgt eine Generierung neuer Strategien im Arbeitsgedächtnis mit begleitender Überwachung jedes einzelnen Ansatzes und Verwerfung bei Abweichung der ermittelten Konsequenzen vom Ziel. Wird eine entworfene und evaluierte Strategie als zieladäquat betrachtet, folgt die motorische Umsetzung. Bei Verwerfung aller spontanen Strategien folgt ein Problemlöseprozess mit separater Überwachung. Dieser umfasst eine Zielformulierung, die Bildung und Realisierung von Intentionen und einen Abruf früherer Erfahrungen in vergleichbaren Situationen. Planungs- und Problemlösefertigkeiten umfassen eine kriteriumsorientierte Ausrichtung der Kognitionen

und des Verhaltens zur Erreichung von Zielen, welche nur in sequenzieller Handlungsabfolge realisierbar sind. Der geschilderte Ablauf stellt ein theoretisches Konzept zur Beschreibung der kognitiven Entstehung neuer Handlungsoptionen dar, welcher notwendig wird, wenn automatisierte Handlungsabläufe nicht greifen oder keine Handlungsschemata für die neuartige Situation gespeichert sind. Die geschilderten Subprozesse werden in drei Stufen der Schemagenerierung eingebettet, nämlich die Bildung neuer temporärer Schemata, deren Implementierung in das Arbeitsgedächtnis und anschließende Evaluation.

Weitere theoretische Modelle exekutiver Kontrolle stammen von Baddeley (1986, 2000, 2003: *Arbeitsgedächtniskonzept*) und Frith (2005: *Konzept des Selbstmonitorings zur exekutiven Kontrolle der Handlungssteuerung*). Ersteres Modell wird in Kapitel II, Abschnitt 5.3 vorgestellt, letzteres in Zusammenhang mit neurobiologischen Modellen akustischer Halluzinationen ausführlich erläutert (vgl. Kapitel II, Abschnitt 4.1).

*Neuropsychologische Messinstrumente.* Es wurden eine Reihe neuropsychologischer Testverfahren konzipiert, denen eine Sensitivität für verschiedene exekutive Leistungen zugeschrieben wird. Eine sehr ökonomische und anwendungsfreundliche Testvariante des exekutiven Aspekts der Handlungsplanung, -inhibition und -steuerung stellen Wortflüssigkeitsparadigmen dar, welche in verschiedenen Durchführungsformen und -varianten (semantische und kategoriale Wortflüssigkeit mit jeweils unterschiedlichen Buchstabensets bzw. Kategorien) existieren (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.9). Der kognitiv-inhibitorische Prozess der Reaktionsunterdrückung wird in diesem Paradigma über die Einhaltung restriktiver Durchführungsbedingungen operationalisiert. Inhibitorische Kontrollprozesse stellen eine Grundvoraussetzung für Korrekturverhalten dar und ermöglichen eine präzise und fehlerfreie Leistung. Die Inhibition von Handlungen im Sinne einer Verhaltensmodifikation bei Zielabweichung zählt zur exekutiven Handlungsplanung. Die kognitive Umstellfähigkeit (syn. kognitive Flexibilität) bezieht sich auf die Fähigkeit zur Variation im Denken und Handeln. Sie stellt eine Voraussetzung für die Adaptation an veränderte Umgebungsbedingungen dar. Zur Erfassung der kognitiven Umstellfähigkeit wurde der Trail Making Test - Version B (TMT B) konzipiert (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.3).

#### **II.5.4.2 Neurobiologische Korrelate**

In *Wortflüssigkeitsparadigmen*, bei denen Wörter auf Buchstaben als Stimuli generiert werden sollten, wurden Aktivierungen des dorsolateral und links inferior präfrontalen Cortex sowie des anterioren Gyrus Cinguli beobachtet (Audenaert et al., 2000; Frith, Friston, Liddle & Frackowiak, 1991; Gaillard et al., 2000; Lurito, Kareken, Lowe, Chen & Mathews, 2000; Phelps, Hyder, Blamire & Shulman, 1997). Ferner konnte mittels eines Aktivierungsvergleichs von Wortflüssigkeit und einfachem Nachsprechen gezeigt werden, dass die zuvor genannten Aktivierungen nicht-sprachliche Anteile des Paradigmas reflektieren. Bei

semantischen Wortflüssigkeitsparadigmen wurden darüber hinaus Aktivierungen des Lobus temporalis beobachtet, welche vermutlich eine im Vergleich zum lexikalischen Paradigma stärker von Gedächtnisaspekten abhängige Wortgenerierungsstrategie spiegelt (Martin, Wiggs, Lalonde & Mack, 1994; Pihlajamaki et al., 2000; vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.9).

Als neuronale Substrate der *Inhibition* von Reaktionstendenzen werden insbesondere Areale des Cortex prefrontalis um den Sulcus frontalis superior und der anteriore Gyrus Cinguli diskutiert (Konishi et al., 1999; Peterson et al., 2002; Zysset, Muller, Lohmann & Cramon, 2001). Im Einklang hiermit wird der anteriore Gyrus Cinguli auch mit der Überwachung eigener Handlungen in Zusammenhang gebracht (Kerns et al., 2005; Mathalon, Whitfield & Ford, 2003). Eine misslungene vs. erfolgreiche Inhibition geht mit einer vermehrten Aktivierung des rechts anterioren und links posterioren Gyrus Cinguli sowie des linken Praecuneus und einer bilateralen Mehraktivierung der anterioren Insula einher (Menon, Adleman, White, Glover & Reiss, 2001).

Bei *Planung- und Problemlöseprozessen* stützen verschiedene funktionellbildgebende Studien eine zentrale Funktion des Cortex prefrontalis dorsolateralis und des Lobus parietalis (Kochlin, Basso, Pietrini, Panzer & Grafman, 1999; Newman, Carpenter, Varma & Just, 2003; Rasser et al., 2005; Schall et al., 2003).

Basierend auf Studien zur Konnektivität frontaler Hirnregionen an nicht-menschlichen Primaten beschrieben Alexander, DeLong und Strick (1986) fünf neuronale Schaltkreise mit teilweise komplexen Vernetzungen präfrontaler Regionen und subkortikaler Strukturen, die entsprechend ihren Funktionen bei einer Schädigung verschiedene Beeinträchtigungen hervorrufen sollen (Cummings, 1993). Alle frontosubkortikalen Schaltkreise zeigen Verbindungen zwischen Basalganglien, Thalamus, Gyrus Cinguli und Gyrus frontalis (dorsolateral präfrontal, lateral orbitofrontal und supplementär motorisches Areal, frontale Augenfelder). Für die Exekutivfunktionen ist vermutlich der „dorsolateral präfrontale“ Schaltkreis von Interesse, der den Cortex prefrontalis dorsolateralis mit dem dorsolateralen Nucleus caudatus, dem Pallidum sowie dem ventralen und medialen Thalamus verbindet. Bei einer Schädigung dieses Systems soll das dysexekutive Syndrom (syn. Frontalhirnsyndrom) ausgelöst werden. Patienten, die ein solches Syndrom aufweisen, zeigen ausgeprägte Defizite bei Problemlösungsprozessen, Arbeitsgedächtnisfunktionen sowie der Handlungsplanung (Rabbitt, 1997; Roberts, 1998). Es wird davon ausgegangen, dass der Thalamus im Sinn einer zentralen Verbindungsstelle eine wichtige Rolle bei der Informationsverarbeitung innerhalb dieses Schaltkreises spielt (Alexander et al., 1986; Cummings, 1993; Lewis, Dove, Robbins, Barker & Owen, 2004). Über seine anterioren, medialen und ventralen Bereiche ist er mit limbischen Strukturen (u. a. Hypothalamus und Amygdala), den Basalganglien, dem Cerebellum und frontalen kortikalen Arealen verbunden. Van der Werf, Witter, Uylings und Jolles (2000) beschreiben Störungen des konzeptuellen

Denkens, mangelnde kognitive Flexibilität und eine reduzierte Wortflüssigkeit bei Läsionen anteriorer und medial thalamischer Kerngruppen.

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass der Cortex prefrontalis dorsolateralis als Lokalisation exekutiver Funktionen eine zentrale Rolle zu spielen scheint. Es ist davon auszugehen, dass exekutive Funktionen nicht auf der Aktivität dieses einzelnen Cortexareals beruhen, sondern ein frontosubkortikales Netzwerk zugrundeliegt. Hierbei wird von einer funktionellen Verbindung des Cortex prefrontalis dorsolateralis mit dem dorsolateralen Nucleus caudatus, dem Pallidum sowie dem ventralen und medialen Thalamus ausgegangen. Bei struktureller oder funktioneller Schädigung dieses striato-thalamo-kortikalen Systems oder einzelnen Strukturen wurden Defizite bei Problemlösungs- und Handlungsplanungsprozessen, beim konzeptuellen Denken, bei der kognitiven Flexibilität und bei der Wortflüssigkeit beobachtet.

## **II.6 Empirische Befunde**

### **II.6.1 Neuropsychologie der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises**

Neuropsychologische Theorien setzen die abnormalen Erlebens- und Verhaltensweisen sowie defizitären kognitiven Prozesse bei Schizophrenie in einen direkten Zusammenhang mit zugrundeliegenden Hirndysfunktionen (David & Cutting, 1994). Hierauf bezogen wird in diesem Abschnitt 6.1 zunächst ein Forschungsüberblick zu kognitiven Leistungsminderungen bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises gegeben, bevor in Abschnitt 6.2 auf Zusammenhangsbefunde kognitiver Defizite mit schizophrener Positiv- und Negativsymptomatik sowie Desorganisation eingegangen wird.

#### **II.6.1.1 Kognitive Leistungsdefizite**

Die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen gilt als zentrales Krankheitsmerkmal der Schizophrenie. Bereits Kraepelin (1904/1919) und Bleuler (1911/1988) beschrieben kognitive Leistungseinbußen als Kernsymptom der Schizophrenie. Der Begriff „kognitive Störungen“ bezieht sich auf defizitäre Prozesse der Informationsaufnahme und -verarbeitung. Diese kommen in Leistungsminderungen bei neuropsychologischen Untersuchungsverfahren zum Ausdruck und werden konzeptuell in unterschiedliche Funktionsbereiche differenziert (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5).

Die Erforschung kognitiver Störungen bei Schizophrenie fokussiert auf das Beeinträchtigungsprofil und dessen Spezifität (vgl. Kapitel II, Abschnitte 6.1.1 und 6.1.2), auf die Frage nach der Stabilität im Krankheitsverlauf (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.3) und auf den Zusammenhang mit der schizophrenen Psychopathologie (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2). Übergeordnete Fragestellungen beziehen sich auf die psychopharmako- und

psychotherapeutische Relevanz sowie ihre Auswirkungen auf das psychosoziale Funktionsniveau (Green, Kern, Braff & Mintz, 2000; Green & Nuechterlein, 1999; Mohamend et al., 2008; Rund & Borg, 1999; Sachs, 2000; Sharma & Antonova, 2003; Velligan, Bow-Thomas, Mahurin, Miller & Halgunseth, 2000; Verdoux, Liraud, Assens, Abalan & van Os, 2002; Wölwer et al., 2008). Wichtige Beiträge zur Erforschung der zuvor genannten Aspekte leisteten neben Metaanalysen insbesondere Untersuchungen mit umfangreichen neuropsychologischen Testbatterien und Patientenstichproben mit selektiven Charakteristika hinsichtlich klinischer Verlaufs-, Behandlungs- oder Symptomparameter. Trotz zunehmend konvergierender Befunde lässt der aktuelle Forschungsstand Fragen offen, deren Klärung zur Gewinnung eines differenzierten Bildes der kognitiven Leistungsminderungen bei Schizophrenie substantiell erscheinen. Hierauf wird in den nachfolgenden Absätzen näher eingegangen.

In den letzten Jahrzehnten wurde weit gehend konsistent über verminderte kognitive Leistungen bei Patienten mit Schizophrenie berichtet (Abdel-Hamid et al., 2009; Albus et al., 2002; Beatty et al., 1993; Bilder et al., 2000; Cannon et al., 1994; Elliot, McKenna, Robbins & Sahakian, 1995; Friis et al., 2002; Galderisi et al., 2009; Gold et al., 2000; Heaton et al., 2001; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Hoff et al., 1992, 1999; Mohamed et al., 1999; Mueller et al., 2004; Pietrzak et al., 2009; Sartory et al., 2001; Saykin et al., 1991, 1994; Snitz & Daum, 2001; Thoma & Daum, 2005, 2008; Zakzanis et al., 2000). Metaanalysen stützen eine substantielle Leistungsminderung schizophrener Patienten in einer Vielzahl neuropsychologischer Testverfahren, mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Variabilität im Beeinträchtigungsgrad (Aleman et al., 1999; Dickinson et al., 2007; Fioravanti et al., 2005; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Henry & Crawford, 2005; Lee & Park, 2005). Pietrzak et al. (2009) untersuchten die Stabilität kognitiver Leistungsminderungen über Retestintervalle von wenigen Stunden bis zu einem Monat. Die Beobachtung stabiler substantieller Leistungsminderungen und einer höheren Leistungsvariabilität veranlasste die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die kognitive Variabilität eher eine inhärente Charakteristik der Erkrankung darstelle, als dass sie durch andere Faktoren, wie mangelnde Test-Retest-Reliabilitäten oder Lerneffekt, verursacht werde. Befunde aus clusteranalytischen Studien liefern Hinweise, dass dieser kognitiven Variabilität unterscheidbare neurokognitive Subtypen zugrundeliegen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.6).

Eine weit gehende Unabhängigkeit der kognitiven Defizite von der Medikation und dem Behandlungserfolg wird von neuropsychologischen Untersuchungen neuroleptisch unbehandelter Ersterkrankten und unmedizierter Patienten (Galderisi et al., 2009; Hill, Beers, Kmiec, Keshavan & Sweeney, 2004; Hill, Schuepbach, Herbener, Keshavan & Sweeney, 2004a; Saykin et al., 1991; 1994) ebenso gestützt wie von Zwillings- oder „high-risk“-Studien zur Existenz kognitiver Leistungsminderungen vor Manifestation der Schizophrenie (Cannon et al., 1994; Jones et al., 1994). Cannon et al. (1994) konnten keine bedeutsamen

Veränderungen im kognitiven Defizitprofil akut erkrankter schizophrener Patienten unter kurzfristiger Neuroleptikatherapie zeigen, wohingegen klinische Besserungen eintraten. Psychopharmakologische Evaluationsstudien typischer und atypischer Neuroleptika auf die kognitiven Leistungsminderungen schizophrener Patienten lassen aufgrund widersprüchlicher Befunde bislang keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu (Albus et al., 2002; Goldberg & Weinberger, 1996; Harvey & Keefe, 2001; Harvey, 2003; Keefe, Silva, Perkins & Lieberman, 1999; Mortimer, 1997). Der Effekt konventioneller Neuroleptika wurde metaanalytisch von Mishara und Goldberg (2004) als bescheiden bis mäßig eingeschätzt.

Vor dem Hintergrund, dass eine genetische Komponente bei der Ätiologie der Schizophrenie als gesichert gelten kann (vgl. Kapitel II, Abschnitt 3.2), welche vermutlich indirekt über hirnstrukturelle und -funktionelle Anomalien ihren Einfluss ausübt, werden neuropsychologische Störungen als Bestandteil des Phänotyps der Schizophrenie verstanden und als kognitive Endophänotypen bezeichnet. Gottesman und Gould (2004) definieren einen Endophänotyp folgendermaßen:

- Es besteht eine Assoziation des Merkmals mit der Erkrankung (vgl. Kapitel II, Abschnitte 6.1 und 6.2).
- Es besteht eine Erblichkeit des Merkmals (vgl. Kapitel II, Abschnitt 3.2).
- Das Merkmal besteht weitgehend unabhängig vom Erkrankungsstadium (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.3).
- Endophänotyp und Erkrankung werden in Familien gemeinsam weitergegeben (vgl. Kapitel II, Abschnitt 3.2 und 6.1.3).
- Der bei Erkrankten gefundene Phänotyp tritt bei nicht erkrankten Angehörigen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.3).

Als neuropsychologischer Endophänotyp im engeren Sinne werden verschiedene kognitive Funktionsbereiche diskutiert, wie Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit, verbal-deklarative Gedächtnisleistungen, exekutive und Arbeitsgedächtnisfunktionen (vgl. Kapitel II, Abschnitte 6.1.1.1 bis 6.1.1.4).

Tabelle 4 stellt maßgebliche Studien zu kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen bei Schizophrenie in chronologischer Reihenfolge übersichtsartig dar.

Tabelle 4: Studienübersicht: Neuropsychologische Defizite bei Schizophrenie

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Kolb &amp; Wishaw (1983)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 30 Schizophrene, 30 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (WAIS, WMS, Rey Complex Figures Test, Digit und Corsi Block Span, Word and Design Fluency, WCST, Memory Closure Test, Semmes Body Placing)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Minderleistungen der Patienten in allen frontal (WCST, Word Fluency, Design Fluency, Semmes Body Placing) und temporal (Recall RCFT, WMS: immediate and delayed Recall, verbal und nonverbal) assoziierten Testverfahren</li> <li>Keine Defizite in links parietal (Digit span forward and backward, Categorical Word fluency) und rechts parietal (Block Span, Rey Complex Figures Test) assoziierten Verfahren</li> </ul>
<b>Hoff et al. (1992)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 58 Patienten (26 Schizophrenie, 32 Schizophreniforme Störung), 25 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (COWA, Boston Naming Test, WMS, CVLT, WCST, Stroop Colour Test TMT A &amp; B, Finger Tapping Test, Ravens Coloured Progressive Matrices (Raven IQ), Boston Naming Test, Woodcock Reading Mastery Test, Benton Visual Retention Test, Symbol Digit Modalities Test, Cancellation Test)</li> <li>Psychopathologie (SANS, SAPS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geringere Testleistungen beider Patientengruppen im Vergleich zur KG in folgenden Summenscores: Gedächtnis (verbal und nonverbal), Exekutivfunktionen, Konzentration / motorische Schnelligkeit.</li> <li>Keine Gruppeneffekte bei der Sprachflüssigkeit und sensorisch-perzeptueller Funktionen</li> <li>Signifikant stärkere Defizite bei linkshemisphärisch assoziierten Funktionen</li> <li>Kein sign. Testleistungseffekt zwischen den Patientengruppen</li> <li>Signifikante Defizite beider Patientengruppen in folgenden Tests: SECIMS, Digit Span, verbale und non-verbale Flüssigkeit, WCST</li> <li>Signifikante Defizite bei der Reproduktion von verbalem Material (sofort, verzögert)</li> <li>Keine Defizite der Patientengruppen beim Wiedererkennen von verbalem Material</li> <li>Kein Leistungsunterschied zwischen den Patientengruppen. Ausnahme: verbale Gedächtnisleistung zugunsten schizoaffektiver Gruppe</li> <li>Signifikante Leistungsdefizite der Patienten zu beiden Messzeitpunkten (Follow-up: 1 Jahr bei 17 Patienten und 2 Jahre bei 18)</li> <li>Leistungsdefizite sind über die Zeit stabil</li> </ul>
<b>Beatty et al. (1993)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 26 Patienten (13 Schizophrenie, 13 Schizoaffektive Störung), 20 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (COWA, Wortlistenlernen, Digit Span forward / backward, WCST, Category and Design Fluency, Screening Examination for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis - SECIMS-)</li> <li>Psychopathologie (Global Assessment Scale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Defizite der Patientengruppen beim Wiedererkennen von verbalem Material</li> <li>Kein Leistungsunterschied zwischen den Patientengruppen. Ausnahme: verbale Gedächtnisleistung zugunsten schizoaffektiver Gruppe</li> <li>Signifikante Leistungsdefizite der Patienten zu beiden Messzeitpunkten (Follow-up: 1 Jahr bei 17 Patienten und 2 Jahre bei 18)</li> <li>Leistungsdefizite sind über die Zeit stabil</li> <li>Ausnahme: Sign. Verbesserung im TMT B, Stroop Interference, Stroop Colored Dots Test</li> <li>Negative Korrelation der Leistungsveränderungen mit Positivsymptomatik (Stroop Colored Dots) bzw. Desorganisation (Stroop Interferenz)</li> <li>Verbesserung der schizophrenen Symptomatik über die Messzeitpunkte</li> </ul>
<b>Nopoulos et al. (1994)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 35 Schizophrene, 68 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (CPT, TMT, Finger Tapping Test, WMS, COWA, Rey Auditory Verbal Learning Test, Benton Visual Retention Test, Stroop Color-Word Test)</li> <li>Psychopathologie (SAPS, SANS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Leistungsdefizite der Patienten zu beiden Messzeitpunkten (Follow-up: 1 Jahr bei 17 Patienten und 2 Jahre bei 18)</li> <li>Leistungsdefizite sind über die Zeit stabil</li> <li>Ausnahme: Sign. Verbesserung im TMT B, Stroop Interference, Stroop Colored Dots Test</li> <li>Negative Korrelation der Leistungsveränderungen mit Positivsymptomatik (Stroop Colored Dots) bzw. Desorganisation (Stroop Interferenz)</li> <li>Verbesserung der schizophrenen Symptomatik über die Messzeitpunkte</li> </ul>
<b>Cantor-Graae et al. (1995)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 14 Schizophrene, 14 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (Vocabulary test, Visual Spatial Retention Test, Reaktionszeittest, Paired Association Test, Block Design, Memory for Design, Digit-Symbol-Test)</li> <li>Psychopathologie (Rockland Pollin Scale, SANS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Leistungsminderungen der Patienten in 4 von 8 Verfahren: Vocabulary Test, Visual Spatial Retention Test, Reaktionszeittest, Paired Association Test</li> <li>Kein sign. Gruppeneffekte im Block Design, Memory for Design, Digit-Symbol-Test</li> <li>Keine signifikante Leistungsverbesserungen über Messzeitraum (Bei Aufnahme und Entlassung aus stationärem Setting)</li> <li>Keine signifikante Korrelation der Leistungsveränderungen mit den symptomatischen Veränderung</li> </ul>
<b>Binder et al. (1998)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 40 ersterkrankte Patienten (Schizophrenie, Schizophreniforme Störung): 20 mit kurzer (Ø 0,3 Jahre) und 20 mit langer (Ø 9,8 Jahre) Prodromalphase, 40 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (HAWIE-R - Digit-Symbol-Test, Block Design, Digit Span, Picture Completion Test, Information, Similarities-, LPS, semantic Supermarket Test of the Dementia Rating Scale for verbal fluency, WMS, CVLT, Stroop Test, TMT, CPT, Span of Apprehension Test, WCST)</li> <li>Psychopathologie (BPRS, SANS, PANSS, HAMD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikant geringere Leistungen beider Patientengruppen in den Bereichen verbale Intelligenz, Sprache, räumliche Organisation, verbales Gedächtnis, Lernen, KZG, Informationsverarbeitung / Aufmerksamkeit, visuell-motorische Prozesse</li> <li>Keine Defizite des visuellen Gedächtnisses, der Abstraktion und Flexibilität</li> <li>Kein signifikanter Leistungsunterschied zwischen den Patientengruppen</li> <li>Signifikant höhere PANSS Negativ- und BPRS-Scores in der Gruppe mit langer Prodromalphase</li> <li>Keine signifikanten Korrelationen klinischer und neuropsychologischer Parameter</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

Fortsetzung

Tabelle 4: Studienübersicht: Neuropsychologische Defizite bei Schizophrenie

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Heinrichs &amp; Zakzanis (1998)</b>	<i>Design:</i> Metaanalyse <i>Testung:</i> 204 Studien zu Defiziten bei Schizophrenie in den neuropsychologischen Bereichen verbales und visuelles Gedächtnis, räumliche Fähigkeiten, Exekutivfunktionen, Sprache, visuelle und auditorische Aufmerksamkeit und motorische Funktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schizophrenie scheint durch globales kognitives Defizit, mit Akzentuierung in bestimmten Funktionsbereichen, gekennzeichnet</li> <li>▪ Defizitgrad variiert zwischen den kognitiven Bereichen von moderat bis hoch: Das verbale Gedächtnis, die Handlungsintelligenz, die Vigilanz und die Wortflüssigkeit waren am stärksten betroffen. Geringfügige Defizite beim non-verbale Gedächtnis</li> </ul>
<b>Hutton et al. (1998)</b>	<i>Stichprobe:</i> 30 erkrankte Patienten (Schizophrenie, Schizophreniforme Störung), 30 Gesunde <i>Testung:</i> ▪ Neuropsychologie (NART verbal IQ, verbal and category fluency, WMS-R, CANTAB, modified Tower of London Task, spatial span, Planning and set-shifting, spatial working memory and spatial recognition Task)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwere Defizite der Patienten in exekutiven Funktionen bei Erkrankungsbeginn (insb. Handlungsplanung und Strategienutzung)</li> <li>▪ Keine Defizite bei den exekutiven Aspekten Umstellungsfähigkeit und Inhibition.</li> <li>▪ Defizitäre Gedächtnisleistungen (insb. Abruf von komplexem verbalen Material und Lernen von nicht assoziierten Wortpaaren)</li> </ul>
<b>Hoff et al. (1999)</b>	<i>Stichprobe:</i> 42 Schizophrenie, 16 Gesunde <i>Testung:</i> ▪ Neuropsychologie (COWA, Boston Naming Test, Wide-Range-Achievement Test, Word Attack, WCST, Booklet Category Test, Stroop Color Word Test, CVLT, Associate Learning, WMS, Benton Visual Retention Test, TMT A & B, Symbol-Digit Modalities Test, Finger Tapping, Cancellation Test) ▪ Psychopathologie (SAPS, SANS) ▪ Bildgebung: MRI ▪ Längsschnitt: 2-5 Jahre der Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Defizite der Patienten in allen kognitiven Bereichen und über den gesamten Messzeitraum, variierend von -1 bis -2 Standardabweichungen</li> <li>▪ Abnahme der Positivsymptomatik korrelierte mit Verbesserungen in den kognitiven Leistungen</li> <li>Ausnahme: keine signifikante Verbesserung verbaler Gedächtnisleistung</li> <li>▪ Keine signifikante Korrelation hirstruktureller und kognitiver Veränderungen</li> </ul>
<b>Aleman et al. (1999)</b>	<i>Design:</i> Metaanalyse <i>Testung:</i> 70 Studien mit Kontrollgruppendesign zu Kurz- und Langzeitgedächtnisfunktionen (Zahlengedächtnis-spanne, Abruf und Wiedererkennen von verbalem und visuellem Material) bei Schizophrenen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weit greifende Gedächtnisdefizite</li> <li>▪ Defizitmaß in den verschiedenen Gedächtnis-aspekten variiert zwischen moderat und hoch</li> <li>▪ Größtes Defizit beim freien Abruf (<math>d = 1.21</math>)</li> <li>▪ Stärkere Beeinträchtigung des LZG im Vergleich zum KZG</li> <li>▪ Wiedererkennen geringfügig betroffen</li> <li>▪ Kein Zusammenhang mit klinischen und demografischen Faktoren</li> <li>▪ Allgemeine kognitive Verschlechterung nach Erkrankungsbeginn (sign. Unterschied NARAT und WAIS III)</li> <li>▪ Leistungen beim WAIS im unteren Normbereich</li> <li>▪ Gedächtnisleistungen (verbal, visuell, sofortiger + verzögerter Abruf) im unteren Normbereich</li> <li>▪ Arbeitsgedächtnisleistung im Normbereich (TMT A, WCST)</li> <li>▪ Leistungen unterhalb der Norm beim TMT B, PASAT (<math>&gt;-2</math> SD) und Stroop Test (<math>&gt;-1</math>SD) in der „colour condition“).</li> <li>▪ Kein sign. Leistungseffekt zw. den diagnostischen Gruppen (Ausnahme: Performance IQ der WAIS zugunsten der schizoaffektiven Gruppe)</li> </ul>
<b>Townsend et al. (2001)</b>	<i>Stichprobe:</i> 107 Ersterkrankte (Schizophrenie, Schizophreniforme oder Schizoaffektive Störung) <i>Testung:</i> ▪ Neuropsychologie (TMT A & B, WCST, Stroop Test, NART, WAIS III, WMS-III, CPT, PASAT) ▪ Psychopathologie (SAPS, SANS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant geringere Testleistungen über alle Funktionsbereich (-0.68 bis -1.79 SD) der Patienten über beide Messzeitpunkt (Follow-up nach 2 Jahren)</li> <li>▪ Stärkste Gruppeneffekte bei visuell-motorischen Prozessen, Aufmerksamkeit, verbalem Lernen und semantischem Gedächtnis</li> <li>▪ Signifikante Verbesserungen über die Zeit beim verbalen Lernen</li> <li>▪ Stabile Defizite bei visuell-motorischen Prozessen, semantischem Gedächtnis und Abstraktion / Flexibilität</li> </ul>
<b>Albus et al. (2002)</b>	<i>Stichprobe:</i> 50 erkrankte Schizophrenie, 50 Gesunde <i>Testung:</i> ▪ Neuropsychologie (WCST, TMT B, CVLT, WAIS, WMS) ▪ Psychopathologie (SANS, PANSS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant geringere Testleistungen über alle Funktionsbereich (-0.68 bis -1.79 SD) der Patienten über beide Messzeitpunkt (Follow-up nach 2 Jahren)</li> <li>▪ Stärkste Gruppeneffekte bei visuell-motorischen Prozessen, Aufmerksamkeit, verbalem Lernen und semantischem Gedächtnis</li> <li>▪ Signifikante Verbesserungen über die Zeit beim verbalen Lernen</li> <li>▪ Stabile Defizite bei visuell-motorischen Prozessen, semantischem Gedächtnis und Abstraktion / Flexibilität</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung, SD = Standardabweichung

Fortsetzung

Tabelle 4: Studienübersicht: Neuropsychologische Defizite bei Schizophrenie

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Friis et al. (2002)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 219 erkrankte Patienten ( Schizophrenie, Schizophreniforme oder Schizoaffective Störung)</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (Finger Tapping Test, CVLT, Backward Masking Test, WCST, COWA, TMT, Digit Span DistractibilityTest, CPT-IP)</li> <li>Psychopathologie (GAF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikant geringere Leistungen der Patienten in allen Testverfahren im Vergleich zu Normwerten (Ausnahme: WCST)</li> <li>Es ergeben sich 5 unabhängige kognitive Faktoren: Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen, Exekutivfunktionen, Impulsivität und motorische Schnelligkeit.</li> </ul>
<b>Fioravanti et al. (2005)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> Metaanalyse</p> <p><i>Testung:</i> 113 Studien mit 4.365 Schizophrenen und 3.429 Gesunden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie: Zuordnung der Testverfahren (u.a. AVLT, WCST, Wortflüssigkeit, CPT, Digit Span, Oddball-Paradigma, CVLT, TMT, Picture Completion Test des WAIS) zu den kognitiven Bereichen Gedächtnis, globale kognitive Funktionen (IQ), Sprache, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Konsistenter Trend zu eine Leistungsminderungen der schizophrenen Patienten gegenüber Gesunden</li> <li>Das Beeinträchtigungsausmaß scheint am stärksten ausgeprägt bei Gedächtnisfunktionen, am geringsten bei Sprachfertigkeiten und dem IQ.</li> <li>Es zeigt sich eine signifikante Heterogenität über die Studien hinsichtlich des Ausmaßes der Leistungsdefizite</li> </ul>
<b>Dickinson et al. (2007)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> Metaanalyse</p> <p><i>Testung:</i> 37 Studien mit 1.961 Schizophrenen und 1.444 Gesunden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (ZST, TMT A), Gedächtnis (Wortlistenlernen, Geschichten lernen, Paarssoziationslernen, figuales Lernen), Vigilanz (CPT), Exekutivfunktionen (WCST, TMT B, Stroop Test), phonematische und formallexikalische Wortflüssigkeit , Arbeitsgedächtnis (BZT, Zahlenspanne), Problemlösefertigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Leistungsminderungen in allen Funktionsbereichen: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, episodisches Gedächtnis, Vigilanz, Exekutivfunktionen, Arbeitsgedächtnis, Wortflüssigkeit, Problemlösung (ES variiert zwischen -0.52 im Finger Tapping der nicht dominaten Hand bis -1.57 im ZST)</li> <li>Spezifisches Defizit im ZST mit -1.57 SD (mittlerer Defizitgrad über alle anderen Tests: -0.98 SD)</li> <li>Beeinträchtigung im ZST kann nicht auf die Medikation oder die Erkrankungsschwere zurückgeführt werden</li> <li>Geringere Leistungen der Patientengruppe im Vergleich zu Gesunden in allen Testverfahren</li> <li>Leistungsdefizite variierten in einem Ausmaß von -0.88 bis -1.73 Standardabweichungen</li> <li>Moderate bis schwere Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbalem Gedächtnis, kognitiver Flexibilität und psychomotorischen Fertigkeiten</li> </ul>
<b>Galderisi et al. (2009)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 498 erkrankte Schizophrene, 220 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie: RAVLT, TMT A, Purdue Pegboard, Digit-Symbol-Test</li> <li>Psychopathologie (PANSS; CDSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geringere Leistungen der Patientengruppe im Vergleich zu Gesunden in allen Testverfahren</li> <li>Leistungsdefizite variierten in einem Ausmaß von -0.88 bis -1.73 Standardabweichungen</li> <li>Moderate bis schwere Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbalem Gedächtnis, kognitiver Flexibilität und psychomotorischen Fertigkeiten</li> </ul>
<b>Pietrzak et al. (2009)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 30 chronisch Schizophrene, 20 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie: Einfache Reaktionszeitaufgabe (DET: The Detection Task) / Wahlreaktionszeitaufgabe (IDN: The Identification Task) / Visuelle Lernaufgabe / The Groton Maze Learning Test</li> <li>Psychopathologie: PANSS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikant geringere Leistung der Patienten in allen neuropsychologischen Messungen</li> <li>Keine signifikanten Leistungsänderungen der Patienten über die Messzeitpunkte (Retestung nach 30 Tagen, 4 Testintervalle je Zeitpunkt mit 1, 2 und 4 Stunden nach Erstmessung)</li> <li>Höhere Variabilität der kognitiven Leistungen innerhalb der Patientengruppe</li> <li>Variabilität kognitiver Leistungen bleibt in beiden Gruppen über alle Retestintervalle hinweg stabil</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung, SD = Standardabweichung

Nicht unerwähnt bleiben sollten Hinweise auf eine existierende Subgruppe schizophrener Patienten mit weit gehend unauffälliger kognitiver Leistungsfähigkeit (Goldstein, 1990; Heinrichs & Award, 1993; Hill et al., 2002; Kuperberg & Heckers, 2000; Palmer et al., 2009; Reichenberg et al., 2008; Snitz & Daum, 2001). Verschiedene Autoren schätzen den Anteil der von ausgeprägten kognitiven Störungen betroffenen schizophrenen Patienten auf 60 bis 80 % (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Reichenberg et al., 2008; Rund & Borg, 1999), was im Einklang mit dem heterogenen Krankheitsbild der Schizophrenie stünde. Reichenberg et al. (2008) differenzieren diese Schätzungen zwischen der Schizophrenie und der Schizoaffectiven Störung weiter: Die Autoren schätzen das 20 bis 33 % der

schizoaffektiven und 16 bis 45 % der schizophrenen Patienten normale kognitive Leistungen aufweisen. Gold et al. (2009) weisen darüber hinaus auf Befunde erhaltener kognitiver Einzelleistungen hin. Beispielweise scheint das prozedurale Gedächtnis (Danion, Meulemans & Kauffmann-Muller, 2001; Exner et al., 2006; Perry, Light, Davis & Braff, 2000) weitgehend intakt. Auch betonten die Autoren die Notwendigkeit der Berücksichtigung solcher empirischen Befunde für die Klärung neurobiologischer Mechanismen bei Schizophrenie.

*Kognitive Defizite weiterer Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises.* Neurokognitive Dysfunktionen bei weiteren Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises wurden im Vergleich zur Schizophrenie seltener untersucht. Simonsen et al. (2009) verglichen die kognitiven Leistungen von drei Patientengruppen mit den Diagnosen Schizophrenie, Schizoaffektive und Bipolare Störung sowie einer gesunden Kontrollgruppe. Die schizophrene und schizoaffektive Patientengruppe sowie bipolare Patienten mit psychotischen Symptomen zeigten eine Informationsverarbeitungsverlangsamung, Dysfunktionen höherer Aufmerksamkeitsfunktionen („set-shifting“) sowie des verbalen Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen einschließlich des Arbeitsgedächtnisses. Bipolare Patienten ohne psychotische Symptome in der Vergangenheit zeigten lediglich in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit eine Minderleistung. Die drei psychotischen Patientengruppen unterschieden sich mit nachfolgenden Ausnahmen nicht: Schizophrene Patienten wiesen eine signifikant geringere Lernleistung beim Listenlernen und eine reduzierte Informationsverarbeitungskapazität im Vergleich zu bipolarer Patienten mit psychotischer Symptomatik auf. Die Manifestation psychotischer Symptomatik erklärte mehr kognitive Varianz ( $\eta^2 = 0.14$ ) als die Zugehörigkeit zum bipolaren Diagnosesubtyp nach DSM-IV. Dieser Effekt blieb auch nach Kontrolle klinischer und demografischer Faktoren stabil. Die Autoren postulieren auf Grundlage dieser Ergebnisse, dass die kognitiven Dysfunktionen mit psychotischer Symptomatik einhergehen.

Ein weitgehend vergleichbares Defizitprofil über verschiedenste kognitive Funktionen bei Patienten dieser drei Diagnosegruppen wurde auch von anderen Arbeitsgruppen repliziert (Beatty et al., 1993; Bora et al., 2010; Reichenberg et al., 2008; Zabala et al., 2009). Reichenberg et al. (2008) konnten jedoch eine Untergruppe schizophrener Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik isolieren, welche sich als kognitiv beeinträchtigt im Vergleich zu den anderen klinischen Gruppen erwies. Die Arbeitsgruppe um Zabala (2009) verfehlte darüber hinaus auch bei einer Stichprobe ersterkrankter Patienten dieser Diagnosegruppen mit frühem Erkrankungsbeginn (mittleres Erkrankungsalter = 15.50 [SD = 1.78] Jahre) das Ziel, substanzielle Leistungsunterschiede in Lern-, Gedächtnis-, Aufmerksamkeits-, Arbeitsgedächtnis und Exekutivleistungen aufzuzeigen. Bora et al. (2010) untersuchten diese Fragestellung mittels metaanalytischem Ansatz über 31 Studien zwischen 1975 bis 2007. Die Autoren verglichen die neuropsychologischen Testleistungen

zwischen Schizophrenen (N = 1979) und Patienten mit schizoaffektiver, bipolarer oder depressiver Störung mit psychotischer Symptomatik in den affektiven Episoden (N = 1314). In 6 von 12 kognitiven Funktionen ergaben sich vergleichbare Leistungsminderungen zwischen den beiden Patientengruppen: Semantische und formallexikalische Wortflüssigkeit, kognitive Flexibilität, visuelles Kurz- und Langzeitgedächtnis, räumliches Arbeitsgedächtnis und Informationsverarbeitungskapazität. Signifikante Gruppenunterschiede mit eher niedrigen Effektstärken ( $d = 0.25 - 0.42$ ) ergaben sich zu Ungunsten der Schizophreniegruppe in folgenden Funktionen: Verbales Kurz- und Langzeitgedächtnis, verbales Arbeitsgedächtnis, Handlungsplanung, selektive Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Dabei bestand der ausgeprägtere Gruppenunterschied, insbesondere hinsichtlich der verbalen Gedächtnis- und Exekutivleistungen, zwischen den Diagnosegruppen „Schizophrenie“ und „affektiven Störungen mit psychotischer Symptomatik“. Signifikante a-priori Gruppenunterschiede bezüglich des Anteils männlicher Teilnehmer, des Ausprägungsgrads der Negativsymptomatik, des Bildungsstandes und des Erkrankungsalters scheinen jedoch die Gruppenunterschiede zu Ungunsten der Schizophrenie moduliert zu haben. Die Autoren schlussfolgern, dass die zusammengefassten Daten keinen grundsätzlichen Unterschied in der kognitiven Leistungsminderung zwischen den Diagnosegruppen belegen.

*Zusammenfassend* ist festzuhalten, dass eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen als Kernsymptom der Schizophrenie gilt und in den letzten Jahrzehnten weitgehend konsistent über verminderte kognitive Leistungen bei Schizophrenie berichtet wurde. Eine höhere Leistungsvariabilität innerhalb schizophrener Stichproben wird als inhärente Charakteristik der Erkrankung angesehen. Empirische Befunde zu kognitiven Dysfunktionen bei anderen Erkrankungsbildern des schizophrenen Formenkreises lassen bislang nicht auf substantielle Unterschiede im kognitiven Defizitprofil schließen und legen ähnliche neuronale Dysfunktionen nahe.

Die nachfolgenden Abschnitte 6.1.1 bis 6.1.4 geben einen detaillierten Forschungsüberblick zu Defiziten einzelner kognitiver Funktionsbereiche bei Schizophrenie.

#### **II.6.1.1.1      Aufmerksamkeitsdefizite**

Sowohl Kraepelin (1904/1919) als auch Bleuler (1911/1988) hielten eine Beeinträchtigung von Aufmerksamkeitsprozessen für ein zentrales Charakteristikum der Schizophrenie. Die beiden Autoren bezogen sich jedoch auf unterschiedliche Komponenten der Aufmerksamkeit. Während Kraepelin (1904/1919) eine beeinträchtigte Fähigkeit zur längerfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit betonte, bezog sich Bleuler auf ein Defizit der selektiv-fokussierten Aufmerksamkeit.

Rückgreifend auf den theoretischen Ansatz multipler Aufmerksamkeitskomponenten (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.1) wird in den nachfolgenden Absätzen auf Forschungsergebnisse

zu Defiziten psychotischer Patienten in den verschiedenen Aufmerksamkeitsaspekten eingegangen. Eine Übersicht einzelner zugeordneter neuropsychologischer Testverfahren und Paradigmen gibt das Kapitel II, Abschnitt 5.1.1.

Die *Informationsverarbeitungskapazität* beider Modalitäten als qualitative basale Aufmerksamkeitskomponente wird durch die Merkspanne reflektiert (vgl. Kapitel II, Abschnitte 5.1 bis 5.3). Eine reduzierte verbale und visuell-räumliche Informationsverarbeitungskapazität bei schizophrenen Patienten wurde in der Regel mittels der „forward digit and spatial span“-Paradigmen (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.4) repliziert (Aleman et al., 1999; Beatty et al., 1993; Fleming et al., 1997; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Pantelis et al., 1997; Rizzo, Danion, Der Londen, Grange & Rohmer, 1996; Salamè, Danion, Peretti & Cuervo, 1998; Szöke & Trandafir, 2008). Moderate Effektstärken dieser Defizite ( $d > .60$ ) wurden metaanalytisch von der Arbeitsgruppe um Aleman (1999) sowie von Heinrichs und Zakzanis (1998) gestützt. Es existieren jedoch auch vereinzelt Hinweise auf normale Testleistungen schizophrener Patienten in diesen beiden Paradigmen (Kolb & Wishaw, 1983; Morice & Delahunty, 1996; Park & Holzman, 1992; Salamè et al., 1998). Die Fähigkeit zur kurzfristigen Aufrechterhaltung visuell-räumlicher Informationen als Aufmerksamkeits-subkomponente des Arbeitsgedächtnisses untersuchten Pukrop et al. (2003) in einer Delayed Response Task (Park & Holzman, 1992; Spitzer, 1993). Hierbei wurden dem Probanden visuell-räumliche Stimuli auf einem Bildschirm präsentiert, deren Position nach einem Intervall von 15 Sekunden reproduziert werden sollte. Während des Intervalls erfolgte die Darbietung einer verbalen Distraktoraufgabe (akustische Wiedergabe eine dreistellige Zahl in umgekehrter Reihenfolge). Die mittlere Distanz zwischen den Antworten und der Zielposition war bei Schizophrenen höchst signifikant im Vergleich zu Gesunden erhöht. Nach Kontrolle des a-priori-Gruppenunterschieds im allgemeinen Intelligenzquotienten zu Ungunsten der Patienten blieb dieser Gruppeneffekt weiterhin signifikant.

Die *Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit* als quantitative basale Aufmerksamkeitskomponente scheint bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises im Vergleich zu Gesunden bedeutsam verlangsamt (Albus et al., 1999; Dickinson et al., 2007; Gold et al., 2009; Mohamend et al., 1999; Reichenberg et al., 2008; Riley et al., 2000; Rund & Borg, 1999; Simonsen et al., 2009). Pukrop et al. (2003) berichten über einen z-Wert von 1.93 Standardabweichungen unter der Leistung Gesunder. Mit -1.31 SD erscheint die Informationsverarbeitungsverlangsamung von Ersterkrankten bei Bilder et al. (2000) etwas geringer. In einem metaanalytischen Vergleich mit anderen kognitiven Messungen erwies sich die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit -1.57 Standardabweichungen als das bedeutendste Defizit (Dickinson et al., 2007). Nach Dickinson et al. (2007) gilt dieses Funktionsdefizit als der zuverlässigste Befund in der klinisch neuropsychologischen Forschung bei Schizophrenie. Kontrovers diskutiert werden die Spezifität und der varianzerklärende Beitrag dieses Defizits zu Leistungsminderungen in anderen kognitiven

Funktionsbereichen (Braff, 1993; Brébion, Amador, Smith & Gorman, 1998; Brébion et al., 2000; Dickinson et al., 2007; Sharma et al., 2003).

Bei den *Intensitätsaspekten der Aufmerksamkeit* wird eine verminderte Fähigkeit zur längerfristigen Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung als kognitives Vulnerabilitätsmerkmal für Schizophrenie diskutiert (Chen & Faraone, 2000; Cornblatt & Keilp, 1994; Cornblatt & Malhotra, 2001; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Nuechterlein, Dawson & Green, 1994; Rund & Borg, 1999; Suslow & Arolt, 1996). Mittels der „Identical Pairs“-Version der CPT (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.2) konnten in zahlreichen Untersuchungen Normabweichungen bei schizophrenen Patienten aufgezeigt werden (Appels, Sitskoorn, Westers, Lems & Kahn, 2003; Cornblatt, Lenzenweger & Erlenmeyer-Kimling, 1989; Cornblatt, Obuchowski, Schnur & O'Brien, 1997; Franke, Maier, Hardt, Hain & Cornblatt, 1994; Laurent et al., 1999). Franke et al. (1994) verglichen unter anderem die Daueraufmerksamkeitsleistung von 35 erkrankten Patienten mit Schizophrenie, 26 nicht erkrankten Zwillingen und 35 Gesunden über beide Modalitäten mittels der CPT-IP ohne Distraktbedingung. Sowohl die schizophrenen Patienten als auch ihre gesunden Zwillinge zeigten ein substantielles Daueraufmerksamkeitsdefizit im Vergleich zu Gesunden. In Bezug auf die Einzelparameter des CPT-IP wies die schizophrene Patientengruppe eine reduzierte Diskriminabilität auf, machte deutlich mehr Zufallsfehler und zeigte eine Veränderung der Reaktionstendenz hin zu einem konservativen Antwortstil. Die Diskriminabilität der gesunden Zwillinge war ebenfalls beeinträchtigt, jedoch in einem geringeren Ausmaß. Dieser Effekt war statistisch signifikant. Leistungsdefizite in verschiedenen Parametern des CPT-IP bei schizophrenen Patienten stützen auch andere Arbeitsgruppen (Cornblatt et al., 1989; Pukrop et al., 2003). Cornblatt et al. (1989) konnten in Abgrenzung zu depressiven Patienten ein spezifisches Muster beobachten: Das Defizitprofil schizophrener Patienten ist durch eine verminderte Leistung in allen Testparametern gekennzeichnet. Die Diskriminabilität und die Reaktions-tendenz auf Reize ohne optische Ähnlichkeit (Zufallsfehler) scheinen jedoch am stärksten betroffen zu sein.

Verschiedene empirische Befunde stützen eine Beeinträchtigung der *Selektivitätskomponenten der Aufmerksamkeit*. Dies bezieht sich sowohl auf die selektiv-fokussierte als auch auf die geteilte Aufmerksamkeitsleistung (Binder et al., 1998; Hoff et al., 1999; Mohamed et al., 1999; Moritz et al., 2002; Mueller et al., 2004; Nopoulos et al., 1994; Pukrop et al., 2003; Riley et al., 2000; Rund & Borg, 1999; Saykin et al., 1994; Snitz & Daum, 2001; Szöke & Trandafir, 2008; Thoma & Daum, 2008; Townsend et al., 2001). Heinrichs und Zakzanis (1998) geben die Leistungsminderung schizophrener Patienten in der Version A des Trail Making Tests (TMT A) über 12 Studien hinweg mit einer mittleren Effektstärke von  $d = 0.95$  im Vergleich zu Gesunden an. Eine bedeutsam erhöhte Bearbeitungszeit des TMT A bei schizophrenen Patienten konnte auch von anderen Autoren gestützt werden (Bilder et al., 2000; Hoff et al., 1992; Müller et al., 2004). Diese Befunde reflektieren in erster Linie eine

reduzierte Fähigkeit schizophrener Patienten zur Aufmerksamkeitsfokussierung, jedoch auch eine Beeinträchtigungen im visuellen Scanning, der Fähigkeit zur Symbolerfassung und eine motorische Verlangsamung. Das Ausmaß, in dem die geforderten Einzelleistungen zur Leistungsminderung beitragen, ist bislang ungeklärt. Defizite in der Fähigkeit zur Aufmerksamkeitssteigerung legen Minderleistungen schizophrener Patienten in Dual-Tasking-Aufgaben nahe (Rund & Borg, 1999; Pukrop et al., 2003; vgl. auch Kapitel II, Abschnitte 5.1.1 und 6.1.1.4).

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass eine Vielzahl empirischer Befunde für eine Beeinträchtigung basaler und höherer Aufmerksamkeitsfunktionen bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises sprechen. Hierzu zählen die Informationsverarbeitungs-kapazität und -geschwindigkeit, die Daueraufmerksamkeit als Intensitätsaspekt sowie die selektiv-fokussierte und geteilte Aufmerksamkeit als Selektivitätsaspekte.

#### **II.6.1.1.2 Lern- und Gedächtnisdefizite**

Lern- und Gedächtnisdysfunktionen finden sich bei der Mehrzahl der Patienten mit Schizophrenie (Aleman et al., 1999; Beatty et al., 1993; Binder et al., 1998; Blanchard & Neale, 1994; Cannon et al., 1994; Cantor-Graae, Warkentin & Nilsson, 1995; Cuesta, Peralta & de Leon, 1996; Gold & Weinberger, 1995; Goldberg, David & Gold, 2003; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Hoff et al., 1999; Moritz et al., 2002; Mueller et al., 2004; Riley et al. 2000; Sartory et al., 2001; Townsend et al., 2001; Trandafir, Meary, Schurhoff, Leboyer & Szoke, 2006). Die Stärke der mnestischen Leistungsminderungen konnte in einer metaanalytischen Arbeit von Aleman et al. (1999) nicht durch klinische oder psychopathologische Stichprobencharakteristika erklärt werden. Im Laufe der Zeit kristallisierte sich über eine Vielzahl von Studien hinweg ein typisches Profil von Defiziten in Gedächtnisfunktionen heraus:

Das *deklarative Gedächtnis* gilt im Vergleich zum Non-deklarativen als stärker beeinträchtigt (Danion et al., 2001; Exner et al., 2006; Perry et al., 2000). Die Funktionsfähigkeit des letzteren Gedächtnissystems scheint weitgehend erhalten (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.2.1). Innerhalb des deklarativen Gedächtnissystems sprechen bisherige Untersuchungen für eine Beeinträchtigung beider Subsysteme, wobei ausgeprägtere Minderleistungen beim episodischen Gedächtnis zu bestehen scheinen (vgl. nachfolgende Abschnitte). Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass bislang vorrangig das episodische Gedächtnis untersucht wurde und beide Subsysteme nicht absolut unabhängig voneinander betrachtet werden können (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.2.1). Doughty und Done (2009) erstellten eine Übersichtsarbeit über 91 neuropsychologische Untersuchungen zu semantischen Gedächtnisleistungen bei Schizophrenie. Die neuropsychologischen Paradigmen umfassten Benennungs-, Zuordnungs-, Assoziations-, Kategorisierungs- und Primingaufgaben. In ungefähr 87.5 % aller Untersuchungen war die

Zuordnungsfähigkeit von Wörtern und Bildern sowie in ungefähr der Hälfte aller Studien die Assoziationsfähigkeit erhalten. Defizite in der Benennungsfähigkeit ergaben sich in 59 % und in Primingaufgaben in 61 % der Studien. Die stabilsten Defizite mit einer geringen Effektstärke wurden bei der Kategorisierungsfähigkeit (80 % aller Studien) beobachtet. Das stärkste Defizit ergab sich in der kategorialen Wortflüssigkeit (93 % aller Studien,  $d = 1.33$ ). Den ursächlichen Beitrag eines reduzierten semantischen Speichers bei der Minderleistung in der kategorialen Wortflüssigkeit schätzen die Autoren aufgrund der Gesamtbefunde als gering ein (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.9).

Der robusteste Befund in der neuropsychologischen Schizophrenieforschung stellt die Leistungsbeeinträchtigung des *verbalen Gedächtnisses* dar (Aleman et al., 1999; Barch, Csernansky, Conturo & Snyder, 2002; Gold et al., 2000; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Mueller et al. 2004; Paulsen et al., 1995). Die reduzierte sofortige und verzögerte verbale Gedächtnisleistung wurde sowohl bei komplexem Lernmaterial in Form kurzer Geschichten (Gold et al., 2000; Mueller et al., 2004) als auch beim Wortlisten- oder Wortpaarlernen beobachtet (Nathaniel-James et al., 1996; Paulsen et al., 1995). Cirillo und Seidman (2003) berichten in ihrer Übersichtsarbeit zu verbalen Gedächtnisleistungen bei Schizophrenie, dass in 101 von 110 Studien reduzierte Testleistungen in mindestens einem Testverfahren zur Erfassung dieses Funktionsbereiches auftraten. Die Autoren wiesen auf Effekte des gewählten Parameters zur Erfassung der Minderleistung hin: Globale verbale Gedächtnisparameter (Funktions- oder Summenscores, wie z. B. die Wiedergabeleistung über alle Lerndurchgänge) spiegelten Beeinträchtigungen deutlicher wider als spezifische Parameter zur detaillierten Erfassung einzelner Aspekte des Lernvorgangs (z. B. Vergessensrate).

*Visuell-räumliche Gedächtnisdefizite* scheinen im Vergleich zur verbalen Modalität gering ausgeprägt zu sein (Aleman et al., 1999; Barch et al., 2002; Bilder et al., 2000; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Mueller et al. 2004), obwohl auch konträre Befunde existieren (Aleman et al., 1999; Blanchard & Neale, 1994; Hoff et al., 1992, 1999; Sullivan, Shear, Zipursky, Sagar & Pfefferbaum, 1994).

Hinsichtlich zeitabhängiger Gedächtnissubsysteme scheint sowohl die kurz- als auch die langfristige Behaltensleistung, respektive das *Kurz- und Langzeitgedächtnis*, beeinträchtigt (Addington & Addington, 2002; Aleman et al., 1999; Bilder et al., 2000; Gold et al., 2000; Kolb & Whishaw, 1983; Mohamed et al., 1999; Moritz et al., 2001; Mueller et al., 2004; Saykin et al., 1991). Eine bedeutsam reduzierte freie Abrufleistung fand sich sowohl initial, also direkt im Anschluss an die Lernphase (Beatty et al., 1993; Bilder et al., 2000; Gold et al., 2000; Moritz et al., 2001; Mueller et al., 2004; Saykin et al., 1991), als auch zeitverzögert. Die Intervalle des verzögerten Abrufs variieren über die verschiedenen Untersuchungen von wenigen Minuten (Beatty et al., 1993; Gold et al., 2000; Moritz et al., 2001; Mueller et al., 2004; Saykin et al., 1991) bis hin zu 48 Stunden (Calev et al., 1991). Befunde zu erhaltenen Kurzzeitgedächtnisfunktionen liegen in wenigen Fällen vor (Calev,

1984; Tamlyn et al., 1992). Das Kurzzeitgedächtnis scheint in geringerem Ausmaß betroffen (Aleman et al., 1999). Das Ausmaß der Langzeitgedächtnisbeeinträchtigung wird kontrovers diskutiert. Es existieren Hinweise auf ein geringes (Rund & Borg, 1999) bis hin zu einem deutlich substanzielleren Defizit (Bilder et al., 2000; Mueller et al., 2004; Saykin et al., 1991; Schroeder et al., 1996).

Bezogen auf die verschiedenen *zeitabhängigen Stadien der Gedächtnisbildung* existieren Hinweise auf eine initiale Enkodierungsstörung mit verringerter Lernkapazität bei Schizophrenie (Gold et al., 2000; Hartman, Steketee, Silva, Lanning & McCann, 2003; Rund & Borg, 1999). Diese Befunde stützen ein primäres Lerndefizit als Ursache der Gedächtnisbeeinträchtigungen. Die Enkodierungsstörung kann sich auf verschiedene Informationsaspekte beziehen. Eine defizitäre Enkodierung kontextueller, emotionaler und/oder semantischer Qualitäten der Information verhindert die Bildung ihrer komplexen episodischen Gedächtnisrepräsentation. Resultierende Gedächtnisspuren sind fraktionierter und fehleranfälliger. Die Enkodierungsstörung semantischer Informationsaspekte beruht vermutlich auf einer reduzierten Fähigkeit zur systematischen Generierung und Anwendung entsprechender Ordnungs- und Suchstrategien für eine tiefere Informationsverarbeitung während der Einspeicherung von Lernmaterial (Brébion, David, Jones & Pilowsky, 2004). Brébion et al. (2004) beispielsweise ließen Schizophrene Wortlisten lernen, welche unterschiedlich stark semantisch organisiert waren. Im Vergleich zu Gesunden reproduzierten die schizophrenen Patienten über alle Wortlisten weniger Wörter und nutzten semantische Strategien seltener. Jedoch erklärte dies die geringere Reproduktionsleistung nicht vollständig, was ein Defizit in weiteren Informationsverarbeitungsprozessen (vgl. nachfolgenden Absatz) nahelegt. Nach dem Ansatz des gestörten Kontextgedächtnisses führt die unzureichende Mitspeicherung kontextueller Informationsaspekte (Ort, Zeit, Quelle) dazu, dass eine Erinnerung weniger vertraut ist (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.4). Diskutiert wird eine *Kombination der initialen Enkodierungsstörung mit späteren zeitabhängigen Stadien der Gedächtnisbildung* als Ursache des defizitären deklarativ episodischen Gedächtnisses. Dies betrifft die Konsolidierung und längerfristige Speicherung neuer Informationen sowie den Abruf gespeicherter Informationen. Eine sinkende freie Reproduktionsleistung nach dem initialen Abruf und/oder eine geringere Wiedererkennungslleistung im Vergleich zur zeitverzögerten freien Abrufleistung deutet auf eine Störung in der Überführung neuer Informationen ins Langzeitgedächtnis und deren längerfristigen Speicherung. Letzterem läge eine erhöhte Vergessensrate durch einen beschleunigten Zerfall von Gedächtnisspuren zugrunde. Die empirische Befundlage stützt eine verminderte Überführung und längerfristige Speicherfähigkeit von Informationen als potenzielle Ursache einer gestörten Gedächtnisbildung bei Schizophrenie. Diese scheint jedoch im Vergleich zur Enkodierungs- und Abrufstörung nur moderat ausgeprägt und nicht vergleichbar mit organisch amnestischen Prozessen (Aleman et al., 1999; Gold et al., 2000; Paulsen et al.,

1995; Sharma et al., 2003). Konträr repliziert jedoch auch einige Forschungsgruppen verminderte sofortige und zeitverzögerte Erinnerungsleistungen mit einer Tendenz zu einem vergleichbaren Ausmaß (Gold et al., 2000; Mueller et al., 2004; Nathaniel-James et al., 1996; Paulsen et al., 1995). Hinweise auf eine bessere Wiedererkennensleistung im Vergleich zum verzögerten freien Erinnern (Aleman et al., 1999; Cirillo & Seidman, 2003; Paulsen et al., 1995; Perry et al., 2000; Rund & Borg, 1999) werden als Beleg einer Abrufstörung gewertet. Insbesondere chronisch Erkrankte scheinen von Hinweisreizen beim Abruf zu profitieren. Eine Störung des systematischen Einsatzes von Ordnungs- und Suchstrategien und/oder der Mechanismen der Kontextprozessierung werden auch als Erklärungsansätze der Abrufdefizite Schizophrener diskutiert. Es sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass die Befundlage zu Wiedererkennensleistungen schizophrener Patienten deutlich variiert. Die Hinweise reichen von relativ normalen Leistungen des Wiedererkennens (Mohamed et al., 1999; Paulsen et al., 1995; Saykin et al., 1991) über moderate Defizite (Aleman et al., 1999; Pelletier, Achim, Montoya, Lal & Lepage, 2005) bis hin zu Befunden deutlicher Wiedererkennensdefizite bei einer Subgruppe schwer erkrankter schizophrener Patienten (Gold, Randolph, Carpenter, Goldberg & Weinberger, 1992).

Kurz- und Langzeitkomponenten der Gedächtnisbildung können letztlich nicht vollständig unabhängig voneinander betrachtet werden. Eine reduzierte Fähigkeit zur kurzfristigen Aufrechterhaltung von Informationen führt einerseits zu einer verminderten initialen Lernleistung, andererseits reduziert sie trotz womöglich intakter Konsolidierungsprozesse die quantitative Überführung von Informationen ins Langzeitgedächtnis. Ferner bedingen reduzierte Enkodierungsfähigkeiten in Bezug auf inhaltliche Aspekte neuer Informationen weniger tief elaborierte Gedächtnisspuren, welche erschwert abrufbar sind. Abrufprozesse erfordern umgekehrt ebenfalls einen systematischen Einsatz selbstgenerierter semantischer Ordnungs- und Suchstrategien.

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass Lern- und Gedächtnisdefizite zu den schwersten kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen schizophrener Patienten gezählt werden und vermutlich ein überdauerndes kognitives Merkmal der Schizophrenie darstellen: Sie wurden sowohl bei Patienten mit Prodromalsymptomatik als auch bei Erstmanifestation und bei Verwandten ersten Grades beobachtet (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.3). Dabei stellen die Gedächtnisdefizite mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Epiphänomen anderer kognitiver Funktionen dar, wie beispielsweise einer defizitären Wortflüssigkeit oder Aufmerksamkeit (Aleman et al., 1999; Moritz et al., 2001). Die Diskussion um den ätiologischen Ansatz einer neurodegenerativen Erkrankung bei Schizophrenie ist in Zusammenhang mit diesen Beobachtungen mnestischer Defizite zu sehen (McKenna et al., 1990). Darüber hinaus wird ein selektives Defizit des verbalen Gedächtnisses diskutiert (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.2). Insgesamt scheinen die Gedächtnisdefizite auf einer Kombination ausgeprägter Enkodierungs- und Abrufdefizite sowie einer moderat verringerten Behaltensleistung zu

beruhen. Nicht unbeachtet bleiben sollten jedoch Hinweise einer hohen Variabilität von Lern- und Gedächtnisleistungen schizophrener Patienten. Paulsen et al. (1995) konnten verschiedene schizophrene Subtypen anhand der Lern- und Gedächtnisleistungen in einem Listenlernstest klassifizieren. Hierbei variierte das Lern- und Gedächtnisprofil von unauffällig bis hin zu schweren Defiziten, wie sie bei Patienten mit Alzheimer Demenz beobachtbar sind (initiale Lernleistung unterhalb der normalen Merkspanne, eingeschränkter Lernzuwachs, verzögertes Abrufdefizit, kein zum verzögerten freien Abruf besseres Wiedererkennen - Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001, Calabrese, 2000). Eine weitere Gruppe war durch eine selektive Abrufstörung (adäquate Lernleistung, reduzierter verzögerter freier Abruf, vergleichsweise besseres Wiedererkennen) charakterisiert. 35 % der Patienten wiesen das normale Gedächtnisprofil auf.

### **II.6.1.1.3 Arbeitsgedächtnisdefizite**

Die Erforschung der Arbeitsgedächtnisfunktion stellt einen weiteren Schwerpunkt neurokognitiver Forschung bei Schizophrenie dar. Metaanalysen weisen auf moderate (0.50 - 0.80) bis starke (> 0.8) Effektstärken der Arbeitsgedächtnisdefizite hin, wobei die mittleren Effektstärken mit den eingesetzten Testverfahren variieren (Dickinson et al., 2007; Heinrichs & Zakzanis, 1998). Nachfolgend wird kurz auf empirische Befunde zu einzelnen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses eingegangen:

Signifikante Minderleistungen ergaben sich bei der Kontrollinstanz des Arbeitsgedächtnisses („zentrale Exekutive“) nach Baddeley (2003). Die verminderte Manipulationsfähigkeit verbaler und non-verbaler Informationen wurde mittels verschiedener neuropsychologischer Paradigmen repliziert (u.a. backward digit and spatial span, Buchstaben-Zahlen-Test [BZT]; vgl. Abschnitt 5.2.1, Kapitel II und Abschnitte 10.4 bis 10.6, Kapitel III). Die mittlere Anzahl korrekt umgestellter Items in der „Letter-Number Sequencing Task“ betrug bei Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg und Weinberger (1997) 11.25 (SD = 3.80), womit die schizophrene Patientengruppe 0.91 Standardabweichungen unter der Leistung Gesunder lag. Eine Metaanalyse erbrachte mittlere Effektstärken der Defizite von .85 bei dem „letter-number span“- und .86 bei dem „backward digit span“-Paradigma (Aleman et al., 1999). Da weitere Komponenten der „zentralen Exekutive“ nach Baddeley (2003) Funktionen implizieren, welche auch unter den kognitiven Bereich der Exekutivfunktionen subsumiert werden, erfolgt die Darstellung empirischer Befunde in diesen exekutiven Prozessen in Abschnitt 6.1.1.4, Kapitel II.

Patienten mit Schizophrenie zeigen bedeutsame Minderleistungen in Testverfahren, welche primär zur selektiven Erfassung der „phonologisch-artikulatorischen Schleife“ oder des „visuell-räumlichen Skizzenblocks“ im Sinne zweier *modalitätsspezifischer Kurzzeitspeichersysteme* nach Baddeley (2003) konzipiert wurden (Aleman et al., 1999; Beatty et al., 1993; Bruder, Wexler, Sage, Gil & Gorman, 2004; Condray, Steinhauer, Van Kammen &

Kasperek, 1996; Conklin, Curtis, Katsanis & Iacono, 2000; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Huguelet, Zanella & Nicastro, 2000; Salamè et al., 1998; Sullivan, 1996; Szöke & Trandafir, 2008). Diese Minderleistungen reflektieren eine reduzierte kurzfristige Speicherfähigkeit verbaler und visueller Informationen. Da das kurzfristige Aufrechterhalten von Informationen eine basale Aufmerksamkeitskomponente innerhalb des Arbeitsgedächtnisses darstellt, sind weitere Forschungsbefunde hierzu im Abschnitt 6.1.1.1 dieses Kapitels zu finden.

Lee und Park (2005) bewerten Arbeitsgedächtnisdefizite als kognitives Kardinalsymptom bei Schizophrenie. Die Autoren weisen aufgrund methodischer Unterschiede (u. a. Testverfahren, Fallzahlen, Krankheitsdauer, klinische Ausprägung) auf die Problematik der Vergleichbarkeit bisheriger Forschungsbefunde hin. Die Arbeitsgruppe wählte einen metaanalytischen Zugang zur Klärung folgender Fragen: Bestehen Minderleistungen in Arbeitsgedächtnisfunktionen unabhängig des gewählten methodischen Vorgehens oder angewandter Testverfahren? Handelt es sich eher um ein globales Defizit, oder liegen spezifische Beeinträchtigungen einzelner Arbeitsgedächtnisfunktionen vor? Sind die Defizite modalitätsspezifisch? Im Einklang mit dem aktuellen Forschungsstand sprechen die Ergebnisse von Lee und Park (2005) für ein allgemeines Arbeitsgedächtnisdefizit und zwar unabhängig von der Modalität oder dem gewählten Messinstrument.

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass Leistungsminderungen in verschiedenen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses schizophrener Patienten vielfach repliziert werden konnten. Reduzierte Arbeitsgedächtnisfunktionen scheinen auch bei Schizoauffektiven und Schizophreniformen Störungen vorzuliegen, so dass sie vermutlich für das gesamte Spektrum schizophrener Erkrankungen bedeutsam sind (Bertolino et al, 2003; Gooding & Tallent, 2002). Als Erklärungsansatz werden verschiedene Hypothesen diskutiert: Eine reduzierte allgemeine Arbeitsgedächtniskapazität, vermutlich auf einer Dysfunktion des Cortex prefrontalis beruhend, limitiere alle Informationsverarbeitungsprozesse innerhalb des Arbeitsgedächtnisses (Callicot et al., 2003; Fraser, Park, Clark, Yohanna & Houk, 2004; Manoach, Greve, Lindgren & Dale, 2003a; Silver, Feldman, Bilker & Gur, 2003). Auch eine reduzierte Ressource für eine elaborierte Enkodierung wäre hiermit erklärbar (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1.2). Eine Kombination selektiver Störungen verschiedener Komponenten des Arbeitsgedächtnisses (z. B. eine verringerte Fähigkeit zur Generierung und Anwendung von Enkodierungsstrategien, zur Manipulation von Informationen und/oder eine Störung der frühen Aufrechterhaltung von Informationen) wird als zweite Annahme diskutiert (Hartman et al., 2003; Lee & Park, 2005). Derzeit stützt die gegenwärtige Befundlage eher erste Erklärung.

#### **II.6.1.1.4 Exekutivfunktionsdefizite**

Bedeutsame Beeinträchtigungen verschiedener exekutiver Funktionen werden bei Erkrankungsbildern des schizophrenen Formenkreises sowohl von Querschnitt- und

Längsschnittuntersuchungen an Patientenpopulationen in unterschiedlichen Krankheitsstadien als auch von High-Risk-Studien und Metaanalysen berichtet (Bilder et al., 2000; Hawkins et al., 2004; Moritz et al., 2002a; Nopoulos et al., 1994; Riley et al., 2000; Saykin et al., 1991, 1994; Sullivan et al., 1994; Szöke & Trandafir, 2008). Die nachfolgenden Absätze geben eine Übersicht über Forschungsbefunde zu beeinträchtigten exekutiven Leistungen:

Eine bedeutsam reduzierte *kognitive Flexibilität* bei erst- und chronisch Erkrankten ist nach aktuellem Forschungsstand ein verhältnismäßig stabiler Befund. Bei Pukrop et al. (2003) benötigten die schizophrenen Patienten mit im Mittel 94.34 (SD = 43.05) Sekunden eine höchst signifikant längere Bearbeitungszeit für den TMT B als Gesunde mit durchschnittlich 64.09 (SD = 22.60) Sekunden. Die Standardabweichung betrug -1.34. Ähnlich signifikant erhöhte Bearbeitungszeiten schizophrener Patienten im TMT B stützen auch Albus et al. (1999), Bilder et al. (2000) und Moritz et al. (2002a).

Die exekutiven Leistungen der *Handlungsplanung, -inhibition und -steuerung* wurden in einer Vielzahl von Untersuchungen mittels Wortflüssigkeitsparadigmen erfasst (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.9). Bei Heinrichs und Zakzanis (1998) lag die mittlere Effektstärke der reduzierten Wortflüssigkeit über 29 Untersuchungen hinweg 1.36 unterhalb der Leistung Gesunder. Hierbei zeigen schizophrene Patienten sowohl eine semantisch-kategorial als auch eine formallexikalisch verringerte Wortflüssigkeit (Beatty et al., 1993; Bora et al., 2010; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Henry & Crawford, 2005; Moritz et al., 2002a; Simonsen et al., 2009). Henry und Crawford (2005) führten eine Metaanalyse über 84 Studien zu beiden Wortflüssigkeitsarten durch. Das Defizit der semantischen Wortflüssigkeit erwies sich im Vergleich zur Formallexikalischen als ausgeprägter.

Vielfach repliziert wurden Leistungsminderungen in Testverfahren, welchen neben Prozessen der Handlungsplanung vor allem solche der *Problemlösung* ansprechen (Wolf, Vasic & Walter, 2006). Zur Erfassung des problemlösenden Denkens wurde in einer Vielzahl von Studien der Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton, 1981) eingesetzt. Es handelt sich hierbei um ein computergestütztes Kartensortierverfahren. Die Aufgabe des Probanden umfasst die Zuordnung vorgelegter Reaktionskarten zu vier Zielkarten. Auf den Karten sind Symbole in unterschiedlicher Farbe, Form und Anzahl abgebildet. Im Verlauf der Testung wechseln die Zuordnungskriterien ohne vorangehende Warnung. Eine beeinträchtigte Fähigkeit zum Konzeptwechsel resultiert in eine erhöhte Perseverationstendenz (Fey, 1951; Malmö, 1974). Zahlreiche Studien stützen Leistungsminderungen schizophrener Patienten in verschiedenen Parametern des WCST (u.a. vermehrte Anzahl falscher Kartenzuordnungen; perseverative und non-perseverative Fehler; Anzahl Zuordnungen bis zur Beendigung des ersten Konzeptes; Beatty et al., 1993; Bornstein et al., 1990; Franke, Maier, Hain & Klinger, 1992; Rund & Borg, 1999; Rund & Landro, 1995; Stratta, Daneluzzo, Mattei, Bostini & Rossi, 1997). Vereinzelt existieren jedoch auch gegenteilige Befunde (Braff, Heaton & Kuck, 1990; Goldstein, 1990; Goldstein, Beers & Shemanskey, 1996).

Eine *reduzierte Inhibitionsfähigkeit* fand sich unter Anwendung des Stroop Tests (Parameter: Erhöhte Reaktionslatenzen, mehr Fehler bei Farb-Wort-Inkongruenz). Hierbei handelt es sich um einen sensomotorischen Speed-Leistungstest, welcher als Testprofil die kognitiven Grundfunktionen des Lesens, Benennens und der Selektivität (Farbe-Wort-Interferenz) erfassen soll (Stroop, 1935; Bäuml, 1985) und in der Literatur in erster Linie mit selektiven Aufmerksamkeits- und Interferenzprozessen assoziiert wird (Hilger & Kasper, 2002). Die Inhibitionsfähigkeit wird durch die Bedingung der Farbe-Wort-Interferenz reflektiert, bei der der Proband Farben unter Farb-Wort-Inkongruenz so schnell wie möglich benennen soll. Gefordert wird eine Inhibition des automatisierten Lesevorgangs des gedruckten Farbwortes. Die Effektstärke der Leistungsminderung im Interferenz-Score liegt bei Heinrichs und Zakzanis (1998) über sechs Studien mit 179 schizophrenen Patienten im Mittel bei 1.22 unter der Leistung Gesunder. Eine reduzierte Inhibitionsfähigkeit konnte auch in kontingenten Varianten der CPT mit inkongruenten Distraktorreizen (CPT-AX) repliziert werden (Barch et al., 2001). Schizophrene Patienten zeigen deutliche Schwierigkeiten, vorherrschende Antworttendenzen (Reaktion auf das X, wenn es einem A folgt) zu inhibieren, was mit einer Überreaktion auf inkongruente Distraktorreize einhergeht (falsch positive Reaktionen auf „BX“).

*Zusammenfassend* kann festgehalten werden, dass Defizite schizophrener Patienten in verschiedenen exekutiven Leistungen vielfach repliziert werden konnten: Eine verminderte kognitive Flexibilität ist nach aktuellem Forschungsstand ein verhältnismäßig stabiler Befund. Ebenso betroffen zu sein scheinen die exekutiven Leistungen der Handlungsplanung, die Wortflüssigkeit sowie die Inhibitionsfähigkeit. Eine reduzierte Problemlösefertigkeit wird kontrovers diskutiert. Es ist eher von einem umfassenden substanzialen Defizit exekutiver Funktionen als von gestörten spezifischen Einzelleistungen auszugehen.

### **II.6.1.2 Kognitives Defizitprofil**

Eine zentrale Fragestellung in der Erforschung der Charakteristika kognitiver Störungen bei Schizophrenie bezieht sich auf das Profil beobachteter Leistungsdefizite (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1). Der Fokus richtete sich auf die Frage, ob es sich um ein generalisiertes Defizit oder um spezifische kognitive Leistungsdefizite handelt, welche mit regional begrenzten Hirndysfunktionen assoziierbar sind und detailliertere Aussagen zu schizophrener Neuropathologie ermöglichen würden (Goldberg et al., 2003).

*Selektive Defizite.* Es bestehen Hinweise, dass die Ausprägung der Defizite in den verschiedenen neuropsychologischen Funktionsbereichen oder einzelnen assoziierten Testparametern deutlich variiert. Es werden Standardabweichungen zwischen .60 und 3.00 unterhalb der Leistung Gesunder berichtet (Blanchard & Neale, 1994; Galderisi et al., 2009; Mohamed et al., 1999; Mueller et al., 2004; Saykin et al., 1991; Sullivan et al., 1994).

Insbesondere Akzentuierungen der Defizite des verbalen Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen werden diskutiert (Bilder et al., 2000; Gilvarry et al., 2001; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Lencz et al., 2006; Mueller et al., 2004; Riley et al., 2000; Saykin et al., 1991, 1994). Diese bestehen in der Regel auf Basis einer diffusen Beeinträchtigung. So konnten beispielsweise Saykin et al. (1991, 1994) stärker ausgeprägte Defizite des verbalen Lernens und Gedächtnisses im Vergleich zum mittleren Defizitmaß weiterer Funktionsbereiche bei erst- und chronisch erkrankten Patienten mit Schizophrenie replizieren. Beim visuellen Gedächtnis gelang dies nicht (Saykin et al., 1994). Die Autoren schätzen den erklärten Varianzanteil durch das spezifische Lern- und Gedächtnisdefizit auf 46 Prozent. Die zugrunde liegende diffuse Beeinträchtigung umfasst die Bereiche Abstraktionsfähigkeit und Flexibilität, Aufmerksamkeit, Sprache, Feinmotorik, räumliche Organisation und visuell-motorische Informationsverarbeitung. Die Variationsbreite der Defizitgrade betrug -1.00 bis -3.00 Standardabweichungen und war in beiden Untersuchungen vergleichbar. Bilder et al. (2000) replizierten die Befunde von Saykin et al. (1991, 1994) in Teilen. Sie berichten ebenfalls von einer diffusen Beeinträchtigung (mittlerer Defizitgrad: -1.53 SD, Variationsbreite: -1.11 SD bis -1.94), auf deren Basis sich ein akzentuiertes Defizit des Gedächtnisses, aber auch der Exekutivfunktionen abbildet. Die Dysfunktion des Gedächtnisses trennte die Gruppen jedoch am besten. Dieser Befund ergab sich auch bei Mueller et al. (2004). Das ausgeprägteste Leistungsdefizit bezog sich auf den sofortigen (-1.94 SD) und verzögerten (-1.94 SD) Abruf in der verbalen Modalität. Zugrunde lag eine diffuse kognitive Leistungsbeeinträchtigung. Townsend et al. (2001) konnten ein selektives Defizit der Exekutivfunktionen mit einer im Verhältnis deutlich ausgeprägteren Leistungsbeeinträchtigung im TMT B (-1.6 SD) stützen. Jedoch wiesen die Leistungen im Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) mit -2.8 Standardabweichungen ein noch stärkeres Defizit auf. Der PASAT wird, vermutlich aufgrund der „Speed“-Komponente, stärker mit Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsprozessen als mit dem auditivem Kurzzeitgedächtnis assoziiert (Lezak et al., 2004). Dickinson et al. (2007) fanden im Einklang Hinweise zu einer Informationsverarbeitungsverlangsamung als selektives Aufmerksamkeitsdefizit unter Verwendung des ZST.

*Globales Defizit.* Leistungseinbußen in einer Vielzahl neuropsychologischer Testverfahren mit vergleichbarem Ausmaß wurden ebenfalls von verschiedenen Arbeitsgruppen beobachtet (Blanchard & Neale, 1994; Galderisi et al., 2009; Hoff et al., 1992). Mohamed et al. (1999) stellten substanziell geringere Leistungen schizophrener Patienten sowohl auf Einzelparameterniveau als auch auf dimensionaler Ebene fest. Auf Parameterebene wiesen die Subskalen „digit symbol, comprehension und picture arrangement“ der Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) im Vergleich zu anderen Leistungsparametern höhere Defizite aus, während auf Funktionsebene eine geringe Akzentuierung bei Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen sowie der kognitiven

Flexibilität als exekutive Komponente vorlag. Die Variation der Defizitgrade interpretierten die Autoren als nicht ausreichend, um ein selektives Defizit darzustellen. Blanchard und Neale (1994) fanden kognitive Leistungsminderungen über eine Vielzahl kognitiver Leistungsbereiche (semantisches und visuelles Gedächtnis, Abstraktion, Sprache, visuelle Wahrnehmung, motorische Fähigkeiten, somatosensorischer Kapazität). Die Ausprägungsgrade variierten zwischen  $-0.64$  (motorische Fertigkeiten) und  $-1.72$  (visuelle Wahrnehmung) Standardabweichungen. Während die Gesamtleistungen deutlich unter der Gesunder lag, verfehlte der Interaktionseffekt Gruppe x Funktionsbereich eine statistische Signifikanz. Ein differenzielles Leistungsdefizit konnte somit nicht aufgezeigt werden. Dieses Ergebnis erwies sich als unabhängig von der methodischen Vorgehensweise (Testparameter vs. Summenscores auf Funktionsebene). Sullivan et al. (1994) berichten ebenfalls äquivalente Leistungseinbußen über Testparameter, welche mit Exekutivfunktionen, Gedächtnis und motorischer Fertigkeiten assoziiert werden. Die Haupteffekte der Funktionsbereiche verfehlten eine statistische Signifikanz. Diese Befunde stützen ein globales Defizit bei Schizophrenie. Andererseits liefern Sullivan et al. (1994) Hinweise, dass alle Bereiche einen unabhängigen Beitrag zum Defizitmuster leisten und diskutieren in Abgrenzung zum Ansatz eines generalisierten funktionalen Defizits die Möglichkeit einer Kombination multipler spezifischer Defizite.

*Zusammenfassend* kann festgehalten werden, dass trotz intensiver Forschung in den letzten zwei Jahrzehnten das kognitive Defizitprofil bis heute kontrovers diskutiert wird. Insbesondere eine Akzentuierung der Defizite im Bereich der verbalen Gedächtnis- und Exekutivfunktionen wird vergleichsweise häufig diskutiert. Diese selektiven Defizite bestehen meist auf der Basis einer diffusen Beeinträchtigung. Konträre Hinweise auf signifikante Leistungseinbußen schizophrener Patienten in einer Vielzahl neuropsychologischer Testverfahren mit vergleichbarem Defizitgrad sind ebenfalls in der Literatur zu finden. Die Diagnosegruppen im schizophrenen Formenkreis scheinen sich hinsichtlich ihres Defizitprofils nicht zu unterscheiden (Beatty et al., 1993; Townsend et al., 2001). Die Vielzahl konträrer Befunde erlaubt bislang keine eindeutige Schlussfolgerung in Bezug auf die Charakteristik des kognitiven Defizitprofils bei Schizophrenie. Tabelle 5 gibt eine Studienübersicht zum kognitiven Defizitprofil bei Schizophrenie.

Tabelle 5: Studienübersicht: Kognitives Defizitprofil bei Schizophrenie

Autor (Jahr)	Methode	Ergebnisse
Saykin et al. (1991)	<p><i>Stichprobe:</i> 36 unmedizierte Schizophrene, 36 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (CVLT, CPT, WCST, WAIS-R - Picture completion, Block Design, Object Assembly, Digit Symbol, Information, Vocabulary, Similarities, Comprehension-, COWA, Animal Naming and Boston Naming Test, Sentence Repetition, WMS-R, TMT A &amp; B, Stroop Test, Finger Tapping, Thumb-Finger Sequential Touch, Comprehension of Complex Ideational Material, Seashore Rhythm Test)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant geringere Leistungen der Patienten über alle neuropsychologischen Funktionsbereiche</li> <li>▪ Defizitmaße variiert zwischen -1 und -3 SD</li> <li>▪ Selektives Defizit des Lernen (verbal) und des Gedächtnisses (verbal und visuell)</li> <li>▪ Geringes Defizit bei Abstraktion / Flexibilität, verbaler Intelligenz, motorischen Fähigkeit und auditorische Verarbeitungsprozesse</li> </ul>
Saykin et al. (1994)	<p><i>Stichprobe:</i> 37 ersterkrankte (= FE), 65 chronische erkrankte Schizophrene (= PT), 131 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (CPT, WCST, WAIS-R -Picture completion, Block Design, Object Assembly, Digit Symbol, Information, Vocabulary, Similarities, Comprehension-, COWA, Animal Naming and Boston Naming Test Sentence Repetition, WMS-R, Facial Recognition Memory, TMT A &amp; B, Stroop Test, Finger Tapping, Thumb-Finger Sequential Touch, Comprehension of Complex Ideational Material)</li> <li>▪ Psychopathologie (BPRS, SANS, SAPS, MMSE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant geringere Leistungen beider Patientengruppen in den Bereichen Aufmerksamkeit, räumliche Organisation, Gedächtnis (verbal und visuell), Flexibilität, visuell-motorische Verarbeitungsprozesse, verbale Intelligenz</li> <li>▪ PT zeigen signifikant geringere Leistungen als FE, jedoch kein Unterschied im Profilmuster. Signifikanz erreichten die Gruppeneffekte bei der räumlichen Organisationsfähigkeit und der Feinmotorik (FE &gt; PT)</li> <li>▪ Selektive Defizite des verbalen Gedächtnisses, visuell-motorischer Prozesse und der Aufmerksamkeit in beiden Patientengruppen</li> </ul>
Blanchard & Neale (1994)	<p><i>Stichprobe:</i> 28 Schizophrene (♂), 15 Gesunde (♂)</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (WMS-R, Purdue Pegboard Test, Tactile Form Recognition Test, Token Test, Speech Sounds Perception Test, WCST, COWA)</li> <li>▪ Psychopathologie (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, BPRS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikante Leistungsbeeinträchtigungen der Patienten beim semantischen + visuellen Gedächtnis, Abstraktion, Sprache, visueller Wahrnehmung, motorischen Fähigkeiten und somatosensorischer Kapazität</li> <li>▪ Diffuses kognitives Defizitmuster</li> <li>▪ Defizitgrad variiert von -.64 bis -1.72 SD</li> </ul>
Sullivan et al. (1994)	<p><i>Stichprobe:</i> 34 Schizophrene (♂), 67 Gesunde (♂)</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (KZG: Wortflüssigkeit, Braun-Peterson Distractor Test, Exekutivfunktionen: WCST, Verbal self-Ordered Pointing Test, Letter Search Task, Motorische Fähigkeiten: Finger Tapping, Deklaratives Gedächtnis: WMS, Recognition and Recall of the Verbal self-Ordered Pointing Test, Recognition of words in a depth-of-processing paradigm)</li> <li>▪ Psychopathologie (BPRS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant schlechtere Leistungen der Patienten in allen 21 Tests (Bonferroni-Korrektur: 8 Testleistungen verfehlen Signifikanz)</li> <li>▪ Defizitgrad variiert von -.64 bis -1.58 SD</li> <li>▪ Mittlerer Defizitgrad liegt bei -1.0 SD</li> <li>▪ Keine signifikanten Haupteffekte der Funktionsbereiche oder Modalitäten (verbal/ non-verbal)</li> </ul>
Mohamed et al. (1999)	<p><i>Stichprobe:</i> 94 ersterkrankte Schizophrene (73 bislang unmediziert) 305 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (WCST, RAVLT, Digit Symbol, Digit Span, Comprehension, Picture arrangement, Vocabulary Test, Stroop Test, Finger Tapping Test, Word Fluency, WMS-R, TMT, Rey Osterrieth Complex Figures Test)</li> <li>▪ Psychopathologie (SANS, SAPS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant geringer Leistungen der Schizophrenen in allen Testparameter mit Ausnahme des Interferenzscore im Stroop Test</li> <li>▪ Effektstärke bei der Mehrzahl der Tests <math>\geq</math> -0.75</li> <li>▪ Größtes Defizit beim Subtest „Digit Symbol“ des WAIS-R und der Subskala „Comprehension“</li> </ul>
Bilder et al. (2000)	<p><i>Stichprobe:</i> 94 Ersterkrankte (Schizophrenie, Schizoaffektive Störung), 36 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (41 Testverfahren zu Sprache, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive und visuell-räumliche Funktionen: u.a. TMT, COWA, Category and Word Fluency, Digit Span, Digit Symbol, Block Design, Visual Span, WMS-R, WCST, Finger Tapping Test, Grooved Pegboard Test, Rey Osterrrieth Complex Figures Test, Token Test, Boston Naming Test)</li> <li>▪ Psychopathologie (CGI, SANS, SADS-C psychosis and desorganization dimension)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant schlechtere Leistungen der Patienten in allen neuropsychologischen Bereichen</li> <li>▪ Defizitgrad im Mittel -1,5 SD</li> <li>▪ Spezifisches Defizit des Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen</li> <li>▪ Lern- und Gedächtnisleistung trennt am besten zwischen den Gruppen</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

Fortsetzung

Tabelle 5: Studienübersicht: Kognitives Defizitprofil bei Schizophrenie

Autor (Jahr)	Methode	Ergebnisse
Riley et al. (2000)	<p><i>Stichprobe:</i> 40 Ersterkrankte (Schizophrenie, Schizophreniforme oder Schizoaffektive Störung), 22 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie: Gedächtnis (Rey Auditory Verbal Learning Test, WMS-R, Letter-Number Test of Auditory Working Memory, Dot Test of Visual-Spatial Working Memory), Aufmerksamkeit (CPT), Exekutivfunktionen (WCST, TMT B, Stroop Colour-Word Test, COWA), psychomotorische Geschwindigkeit (TMT A, Digit Symbol, Finger Tapping), räumliche Fähigkeiten (Benton Line Orientation Test).</li> <li>Psychopathologie (PANSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikant geringere Leistungen der Patienten in folgenden Testverfahren: WCST, Stroop Test, TMT A &amp; B, Wortflüssigkeit, AVLT, verzögerter Abruf visuelles Gedächtnis (WMS-R), Digit Symbol</li> <li>Keine Gruppeneffekte beim verbalen Gedächtnis, verbales Arbeitsgedächtnis (Letter-Number-Test), Aufmerksamkeit (CPT), räumliche Fähigkeiten und Finger Tapping-Test</li> <li>Selektives Defizit der Exekutivfunktionen</li> </ul>
Townsend et al. (2001)	<p><i>Stichprobe:</i> 107 Ersterkrankte (Schizophrenie, Schizophreniforme oder Schizoaffektive Störung)</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (TMT A &amp; B, WCST, Stroop Test, NART, WAIS III, WMS, CPT, PASAT)</li> <li>Psychopathologie (SAPS, SANS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leistungen im Normbereich ergaben sich beim Arbeitsgedächtnis, TMT A, WCST</li> <li>Leistungen im unteren Normbereich im WAIS-III (Ausnahme: Subtest psychomotorische Informationsverarbeitung mit -1 SD) und beim Gedächtnis (verbal, visuell, KZG, LZG)</li> <li>Leistungen unter Norm im PASAT (&gt; -2 SD), TMT B und im Stroop Test (&gt; -1SD bei colour condition)</li> <li>Keine kognitiven Leistungsunterschiede zwischen den diagnostischen Gruppen (Ausnahme: Performance-IQ im WAIS-III zugunsten der Schizoaffektiven Patienten)</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

### II.6.1.3 Verlauf der kognitiven Leistungsdefizite

Kraepelin (1904/1919) beschrieb einen früh einsetzenden kognitiven Leistungsabfall als Kernsymptom der Schizophrenie und hob dies durch die Begriffswahl „dementia praecox“ hervor. Bleuler (1911/1988) ging in Abgrenzung von Kraepelin (1904/1919) von einem fluktuierenden Verlauf aus. Der Verlauf kognitiver Störungen wurde insbesondere in Zusammenhang mit zwei kontrovers diskutierten ätiologischen Modellen der Schizophrenie, nämlich dem Modell einer neurodegenerativen Erkrankung versus einer neuronalen Entwicklungsstörung (Rund, 1998; Weinberger, 1987; vgl. Kapitel II, Abschnitt 3.6), betrachtet. Zur Überprüfung der Stabilität kognitiver Leistungseinbußen wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene methodische Zugänge gewählt. In Rahmen dieser Untersuchungen standen die Fragen nach dem Erstauftreten kognitiver Störungen, nach einem progressiven Verlauf einzelner Parameter oder einem generalisierten Leistungsabfalls über den Krankheitsverlauf im Fokus. Nachfolgende Absätze stellen einige ausgesuchte Untersuchungen und deren Befunde dar:

*Metaanalyse.* Einen metaanalytischen Zugang über 53 Langzeitstudien zur Verlaufsuntersuchung kognitiver Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten wählten Szöke und Trandafir (2008). Das mittlere Retestintervall betrug 12 Monate. Die Autoren analysierten die Daten von 11 Testverfahren (u. a. Subtests „visuelle Reproduktion“ und „logisches Gedächtnis“ der Wechsler Memory Scale [WMS], Rey Auditory Verbal Learning Test [RAVLT], TMT, Subtests „Digit-Span“ und „Block-Design“ der WAIS-R, Digit Symbol, Stroop Test), welche sie den Funktionsbereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis,

Exekutivfunktionen und einer Restkategorie (psychomotorische Geschwindigkeit, Benennungsfähigkeit und visuell-räumliche Fähigkeiten) zuordneten. Zu beiden Messzeitpunkten ergaben sich über alle Bereiche vergleichbare kognitive Beeinträchtigungen. Die Autoren schlussfolgern, dass die Befunde nicht für eine progressive Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen über den schizophrenen Erkrankungsverlauf sprechen. Erzielte Leistungsverbesserungen konnten weitgehend auf Wiederholungseffekte zurückgeführt werden. Einschränkend muss gesagt werden, dass lediglich 12 Studien eine gesunde Kontrollgruppe in ihrem Design enthielten und keine detaillierte klinische Stichprobenbeschreibung erfolgte.

*High-Risk- und Zwillingsstudien.* Prospektive High-Risk-Studien bei Kindern mit mindestens einem erkrankten Elternteil stellten eine verminderte prämorbid kognitive Leistungsfähigkeit fest, die insbesondere Aufmerksamkeits-, Kurzzeitgedächtnis- und motorische Funktionen zu betreffen scheint (Cornblatt, Obuchowski, Roberts, Pollack & Erlenmeyer-Kimling, 1999; Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; Faraone et al., 2000; Jones et al., 1994; McNeal & Kaij, 1987; Mirsky, Kugelmass, Ingraham, Frenkel & Nathan, 1995). Die Nachkommen schizophrener Eltern erbrachten in nahezu allen prospektiven Studien kognitive Leistungen, die zwischen denen Gesunder und der an Schizophrenie erkrankten Angehörigen lagen. Diese Funktionsbeeinträchtigungen erwiesen sich über den Entwicklungszeitraum vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter hinein als stabil. Es bestehen Hinweise, dass diese prämorbid kognitiven Leistungseinbußen die Manifestation der Schizophrenie im Erwachsenenalter vorhersagen können (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; Mirsky, Ingraham & Kugelmass, 1995a). Im Einklang hiermit stehen Befunde aus Zwillingsstudien, bei denen die monozygoten Zwillinge hinsichtlich des Merkmals Schizophrenie diskordant waren. Beide Zwillingsgruppen waren durch verringerte kognitive Leistungen gekennzeichnet, wobei die schizophrenen Zwillinge die stärkere Funktionsbeeinträchtigung aufwiesen (Cannon et al., 1994). Kognitive Defizite bei Angehörigen ersten Grades (Kinder, Geschwister, Eltern) konnten metaanalytisch gestützt werden (Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels & Kahn, 2004; Trandafir et al., 2006). Das Defizitprofil erstreckte sich vergleichbar mit dem der schizophrenen Verwandten über verschiedene kognitive Bereiche, der Defizitgrad erwies sich als geringer ausgeprägt ( $d = 0.28$  bis  $0.54$ ).

*Stichprobenstudien mit Prodromalsymptomatik.* Weiterhin wurden kognitive Beeinträchtigungen bei Personen mit Prodromalsymptomatik berichtet (Gschwandtner et al., 2003; Hawkins et al., 2004). Hawkins et al. (2004) berichten über kognitive Defizite innerhalb einer Population der „North American multi-site study of the schizophrenia prodrome“, welche in ihren Ausprägungen zwischen bekannten Leistungen erst- oder chronisch Erkrankter und Gesunder lagen. Die betroffenen Funktionsbereiche umfassen die visuelle Aufmerksamkeit und die Exekutivleistungen (Wortflüssigkeit). Die Autoren betonen, dass diese Befunde für eine progressive Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit mit

Manifestation der ersten psychotischen Symptome sprechen. In einer weiteren Untersuchung von Personen mit Prodromalsymptomatik fand sich ein Defizitprofil, welches mit dem manifest Erkrankter vergleichbar (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.1) und durch eine Akzentuierung verbaler Gedächtnis- und Exekutivdefizite charakterisiert war (Lencz et al., 2006). Binder et al. (1998) konnten keinen kognitiven Leistungsunterschied zwischen schizophrenen Patienten mit kurzer versus langer Prodromalphase finden, was für eine Unabhängigkeit der kognitiven Beeinträchtigungen vom frühen Krankheitsverlauf spricht.

*Neuropsychologische Verlaufsuntersuchungen.* Neuropsychologische Verlaufsuntersuchungen an schizophrenen Populationen Ersterkrankter stützen eine stabile Ausprägung der kognitiven Defizite im Verlauf der ersten Erkrankungsjahre (Bilder et al., 2000; Gold, Arndt, Nopoulos, O'Leary & Andreasen, 1999; Hoff et al., 1992, 1999; Hoff, Svetina, Shields, Stewart & DeLisi, 2005; Moritz et al., 2002; Nopoulos et al., 1994; Pietrzak et al., 2009; Rund et al., 2007; Wittorf, 2003). Eine weitgehende Unabhängigkeit kognitiver Defizite vom Erkrankungsverlauf konnte über verschiedene Zeiträume bis hin zu fünf Jahren repliziert werden (Cantor-Graae et al., 1995; Heaton et al., 2001; Rund et al., 2007). Nopoulos et al. (1994) untersuchten eine Gruppe von 35 Ersterkrankten zum Zeitpunkt der ersten stationären Behandlung sowie ein oder zwei Jahre nach Entlassung. Die Patientengruppen zeigten in der Baseline-Erhebung in allen neuropsychologischen Testverfahren (CPT, TMT, Controlled Word Assoziation Test [COWA], RAVLT, Stroop-Test) signifikant verringerte Leistungen. Mit drei Ausnahmen ergaben sich keine Leistungsveränderungen über die Follow-up Zeiträume; eine geringere Bearbeitungsgeschwindigkeit im TMT B und eine bessere Bearbeitungsleistung im Stroop-Tests (Interferenz, Colored Dots). In beiden Fällen wiesen die Testleistungen weiterhin ein Defizit im Vergleich zu Gesunden auf. Die unterschiedlichen Follow-up Zeiträume wirkten sich nicht auf die Leistungsveränderungen aus. Die Autoren schlussfolgern, dass die Mehrzahl der kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen unverändert und unabhängig von klinischen Verbesserungen bestehen bleiben. Sie seien im Sinne eines Vulnerabilitätsmarkers der Erkrankung interpretierbar. Nur vereinzelte Funktionen, wie Inhibitions- und komplexe Aufmerksamkeitsprozesse, scheinen über die Zeit und in Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik zu fluktuieren. Bei Hill et al. (2004) erreichte der Beeinträchtigungsgrad verbaler Gedächtnisleistungen bei neuroleptikanaiven Ersterkrankten sechs Wochen nach Erkrankungsbeginn sein Maximum und blieb danach über den Untersuchungszeitraum hinweg stabil. Das Ergebnis eines ausbleibenden progressiven Abfalls der kognitiver Leistungen in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer im Rahmen von Langzeitstudien konnten Hoff et al. (2004a) mit einem metaanalytischen Ansatz untermauern.

*Kohortenstudien.* In einer britischen Kohortenstudie von 1946 wurden 5362 innerhalb eines Monats geborener Personen wiederholt untersucht. Ein Vergleich der später an Schizophrenie Erkrankten mit den Gesunden dieser Kohorte zeigte verschiedene

Auffälligkeiten über einen Verlauf von 16 Jahren. Hierzu zählen frühe motorische Entwicklungsverzögerungen, ein späterer Spracherwerb und eine soziale Ängstlichkeit im Jugendalter. Kognitive Beeinträchtigungen (IQ) wurden bereits im reiferen Kindesalter ersichtlich (Jones et al., 1994). Diese Beobachtungen konnten in einer neuseeländischen Kohortenstudie weitgehend repliziert werden (Cannon et al., 2002). Die Dunedin Multidisciplinary Health and Developmental Study verfolgte eine Geburtskohorte aus 1972/73 von insgesamt 1037 Personen. 36 Personen der Kohorte erkrankten bis zu einem Alter von 26 Jahren an einer Schizophreniformen Störung. Sie wiesen in der Kindheit geringere Leistungen in motorischen Testverfahren sowie ein beeinträchtigtes Sprachverständnis auf. Der Intelligenzquotient erwies sich durchweg als geringer im Vergleich zu den gesunden Kohortenmitgliedern.

*Zusammenfassend* sprechen diese Beobachtungen für die Existenz kognitiver Leistungseinbußen vor Ausbruch der klinisch schizophrenen Symptomatik. Patienten mit einem hohen Risiko für Schizophrenie scheinen insbesondere reduzierte Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Exekutivleistungen aufzuweisen. Mit Ausbruch der ersten floriden Episode ist von einer weiteren Ausdehnung des Defizitgrades auszugehen. Es lässt sich weiter festhalten, dass in der Mehrzahl der Studien eine Stabilität der kognitiven Beeinträchtigung nach Manifestation der schizophrenen Erkrankung gestützt wird, teilweise mit geringfügigen Verbesserung einzelner Funktionen im weiteren Erkrankungsverlauf (Hill et al., 2004; Nopoulos et al., 1994) oder nach akuten floriden Episoden (Sweeney, Haas, Keilp & Long, 1991). Es existieren jedoch auch vereinzelt Hinweise auf einen progressiven Verlauf der kognitiven Defizite über den schizophrenen Krankheitsverlauf (Bilder et al., 1991; Goldberg et al., 1987), so dass bislang noch keine abschließende Beurteilung dieser Fragestellung erfolgen konnte.

Die teilweise inkonsistente Befundlage könnte in unterschiedlichen Verlaufsformen einzelner Subkomponenten kognitiver Funktionsbereiche begründet sein. Beispielsweise gehen Wykes und von der Gaag (2001) von einem stabilen Vigilanzdefizit mit leichtem Ausprägungsgrad über den Erkrankungsverlauf aus, während die selektive Aufmerksamkeit mit einer starken Beeinträchtigung in Akutphasen und einem leichten bis fehlenden Defizit prämorbid oder nach Remission einer akut floriden Phase episodisch beeinträchtigt sei. Diesem Aspekt mehrdimensionaler Verlaufsformen trägt eine statistische Analyse auf neuropsychologischer Funktionsebene nicht Rechnung. Erforderlich ist eine Analyse auf Parameterebene, welche die Betrachtung verschiedener kognitiver Subkomponenten zulässt.

## **II.6.2 Zusammenhang kognitiver Defizite mit Symptomen der Schizophrenie**

Die Heterogenität der Schizophrenie beschäftigt die theoretische und empirische Forschung seit vielen Jahrzehnten (vgl. Kapitel II, Abschnitt 1). Auch das methodische Vorgehen zur Untersuchung der Beziehung kognitiver Leistungsminderungen mit schizophrener Psychopathologie ist seit jeher durch die zahlreichen Versuche zur Klassifizierung der schizophrenen Symptomatik beeinflusst. Die Motivation zur Suche nach homogenen und stabilen Subtypen gab stets die Frage nach differenzieller Psychopathologie. Eine Vielzahl kategorialer und dimensionaler Klassifikationsansätze basieren auf der klinischen Phänomenologie: Klassifikationskriterien waren beispielsweise klinisch-diagnostische Subgruppen (Broga & Neufeld, 1981; Goldstein & Halperin, 1977; Kay, 1979; Kolb & Wishaw, 1983; Seltzer et al., 1997), Subgruppen mit spezifischen Psychopathologien (Blakemore et al., 2000; Kremen, Seidman, Goldstein, Faraone & Tsuang, 1994) und faktorenanalytisch gewonnene Symptomdimensionen (Abbruzzese et al., 1996; Addington & Addington, 2002; Bilder et al., 2000; Heydebrand et al., 2004; Moritz et al., 2002; Mueller et al., 2004). Auf einen jüngeren Ansatz zur Bildung neurokognitiver Subgruppen wird im Kapitel II, Abschnitt 6.2.6 eingegangen.

Die bisherige Forschung führte einerseits zu einem hohen Wissenszuwachs um psychopathologische Prozesse der Schizophrenie, andererseits lässt ein umfassender Literaturüberblick innerhalb und über die verschiedenen methodischen Ansätze hinweg Inkonsistenzen hinsichtlich der Befunde zur Beziehung kognitiver Defizite mit schizophrener Psychopathologie erkennen. In den nachfolgenden Absätzen 6.2.1 bis 6.2.6 werden zunächst empirische Befunde vorgestellt und im Anschluss in Abschnitt 6.3 die methodischen Einschränkungen diskutiert.

### **II.6.2.1 Kognitive Defizite und kategorial-diagnostische Subtypen der Schizophrenie**

Ausgehend von klinischen Beobachtungen, dass sich der paranoide Subtyp von anderen Subtypen der Schizophrenie unterscheidet, konzentrierte sich ein Teil der Forschung seit den 1970-Jahren auf neuropsychologische Profilvergleiche zwischen kategorial-diagnostischen Subtypen der Schizophrenie. Ein späterer Erkrankungsbeginn, geringere soziale und familiäre Funktionsbeeinträchtigungen, eine bessere Prognose und eine geringere Ablenkbarkeit im Vergleich zu anderen schizophrenen Subtypen zählen zu den klinischen Beobachtungen (Rosse et al., 1991; Zalewski et al., 1998). Der Ansatz, schizophrene Symptome als kategoriale Variable zu betrachten, ging mit der Annahme einher, dass die heterogene Symptomatik distinkte Subgruppen mit vermutlich unterschiedlicher Neuropathologie reflektiert. Eine Vielzahl dieser Untersuchungen richtete sich

auf die Verifizierung der Hypothese, dass der paranoide Subtyp im Vergleich zu anderen klinischen Subtypen durch eine geringere Beeinträchtigung kognitiver Prozesse gekennzeichnet ist.

*Aufmerksamkeit.* Schizophrene Patienten mit und ohne paranoide Symptomatik ließen in einer Mehrzahl von Untersuchungen zur generellen Informationsverarbeitungskapazität (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.4 und 10.5) keine substanziellen Leistungsunterschiede erkennen (Broga & Neufeld, 1981; Goldstein & Halperin, 1977; Kay, 1979; Kolb & Wishaw, 1983; Seltzer et al., 1997). Gleiches konnte Goldstein und Halperin (1977) sowie Seltzer et al. (1997) auch für die allgemeine Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit unter Anwendung des „digit symbol“-Paradigmas (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.7) stützen. Bedeutsame Gruppeneffekte fand Rund (1982/1983) in einer höheren Aufmerksamkeitsfunktion. Den Patienten wurden Reize in Form von Zahlen auditiv präsentiert. Die Zielreize wurden in einer weiblichen Stimme in das rechte Ohr, die Distraktoren in männlicher Stimme ins linke Ohr vorgegeben. Die Aufgabe der Patienten bestand in der Reproduktion möglichst vieler Zielreize. Patienten mit paranoider Symptomatik reproduzierten eine bedeutsam höhere Anzahl relevanter Zahlen. Demnach besaß die schizophrene Patientengruppe mit paranoidem Subtyp eine bessere Fähigkeit zur selektiven Ausrichtung der Aufmerksamkeit, zur Aufrechterhaltung des Fokus unter ablenkenden Bedingungen sowie zur Unterdrückung interferierender, parallel ablaufender kognitiver Verarbeitungsprozesse (vgl. Kapitel III; Abschnitt 5.1.1). Levin, Yurgelun-Todd und Craft (1989) diskutieren in ihrer Übersichtsarbeit ebenfalls eine differierende Fähigkeit zur selektiven Aufmerksamkeitsmodulation zwischen den diagnostischen Subtypen der Schizophrenie. Im Rahmen des „digit span“-Paradigmas mit und ohne Distraktorbedingung ergaben sich Hinweise, dass eine mangelnde Fähigkeit zur selektiven Aufmerksamkeitsmodulation scheinbar kein generelles kognitives Merkmal schizophrener Patienten darstellt, sondern insbesondere bei Patienten mit nicht-paranoidem Subtyp vorzuliegen scheint. Paranoide Patienten hingegen zeigten keine Leistungsabnahme in einer Distraktorbedingung und erbrachten darüber hinaus eine Leistung, welche signifikant besser im Vergleich zu Gesunden war. Konträre Befunde zu Unterschieden zwischen kategorial-diagnostischen Subtypen der Schizophrenie in der selektiv-fokussierten Aufmerksamkeitsleistung lieferten Seltzer et al. (1997).

*Wortflüssigkeit und kognitive Flexibilität.* Kolb und Wishaw (1983) sowie Seltzer et al. (1997) beobachteten keine bedeutsamen Leistungsunterschiede bei der Wortflüssigkeit zwischen kategorial-diagnostischen Subtypen der Schizophrenie. Bei Bornstein et al. (1990) ergab sich zunächst ein signifikanter Gruppeneffekt mit einer geringeren Wortflüssigkeit in der nicht-paranoiden Patientengruppe. Dieser blieb jedoch nach Kontrolle der Erkrankungsschwere, der psychopharmakologischen Behandlung und a-priori-Bildungsunterschieden nicht bestehen. Ein Gruppeneffekt zwischen paranoidem und undifferenziertem Typus in

Bezug auf die kognitive Flexibilität verfehlt bei Seltzer et al. (1997) statistische Bedeutsamkeit.

*Problemlösung.* Sowohl Bornstein et al. (1990) als auch Seltzer et al. (1997) untersuchten neuropsychologische Defizite verschiedener schizophrener Subtypen nach DSM-III-R mittels umfangreicher neuropsychologischer Testbatterien. Bornstein et al. (1990) verglichen die kognitiven Leistungen von schizophrenen Patienten (paranoider Typus, zusammengefasster undifferenziert/desorganisierter Typus), schizoaffektiven Patienten und Gesunden. Patienten vom undifferenzierten/desorganisierten Typus zeigten konsistent die deutlichsten Beeinträchtigungen bei einer großen Anzahl von Testverfahren. Die statistische Kontrolle der Symptomschwere und der Medikation reduzierte die Stärke und Anzahl signifikanter Gruppenunterschiede substantiell. Der ausgeprägteste Gruppenunterschied blieb bei den perseverativen Fehlern im WCST bestehen. Obwohl geringere Leistungen schizophrener Patienten mit paranoidem Subtyp im Vergleich zum nicht paranoiden Typ im WCST mehrfach repliziert wurden (Bornstein et al., 1990; Seltzer et al., 1997), erscheint der Hinweis der Arbeitsgruppe um Zalewski (1998) relevant. Die Autoren kommen auf Grundlage ihrer Übersichtsarbeit zum Schluss, dass lediglich eine von fünf Untersuchungen zu Leistungsunterschieden paranoider und nicht-paranoider Patienten im WCST eine bessere Leistung paranoider Patienten stützt.

*Inhibitionsfähigkeit.* Sengel, Lovallo und Pishkin (1985) konnten eine stärkere retroaktive Interferenzanfälligkeit bei schizophrenen Patienten mit primär formalen Denk- und/oder Affektstörungen im Vergleich zu solchen mit primär wahnhaftem und/oder halluzinatorischem Erleben aufzeigen. Die Autoren gingen von der Annahme aus, dass Erstere ein vergleichsweise substantielleres Defizit beim Lernen verbaler Informationen unter Interferenzbedingungen aufweisen. Dies scheint durch eine stärkere Sensitivität für retroaktive Inhibitionsprozesse bedingt. Die Autoren verglichen die Testleistungen in zwei verbalen Interferenzaufgaben von 12 Schizophrenen mit paranoider und 11 mit nicht-paranoider Symptomatik, 9 gesunden und 21 affektiv erkrankten Kontrollprobanden. Zunächst sollten die Patienten eine initiale Wortliste bis zur fehlerlosen Reproduktion lernen. Danach folgte eine Interferenzliste (3 Ausprägungsgrade in Abhängigkeit der semantischen Ähnlichkeit zur Lernliste) und im Anschluss der erneute Abruf der initialen Lernliste. Die zweite Aufgabe umfasste im ersten Schritt das Erlernen eines Satzes, gefolgt von einer Interferenzaufgabe in Form einer Rechenaufgabe oder des Erlernens eines zweiten Satzes, und schließlich ein erneuter Abruf des initial gelernten Satzes. Die Patienten mit nicht-paranoider Symptomatik benötigten in der ersten Interferenzaufgabe im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant mehr Lerndurchgänge bis zur fehlerfreien Reproduktion der Wortliste. Weiterhin zeigte sich ein tendenziell signifikanter Gruppen x Interferenzeffekt: Paranoide und nicht-paranoide Patienten unterschieden sich in ihrer verbalen Abrufleistung nur bei einem hohen Interferenzgrad. Die systematische Manipulation der Interferenz-

bedingung zeigte den stärksten Effekt auf die Abrufleistung nicht-paranoid schizophrener Patienten. Patienten mit paranoider Symptomatik erbrachten über alle Bedingungen eine verhältnismäßig normale Leistung. Die Wiedererkennensleistungen aller klinischen Gruppen lagen im Normbereich. Ein vergleichbares Leistungsprofil ergab sich auch bei der zweiten Aufgabenstellung.

*Lernen und Gedächtnis.* Bornstein et al. (1990) stützen eine geringere Beeinträchtigung schizophrener Patienten mit paranoidem Subtyp in verbalen und non-verbalen Gedächtnisleistungen. Es existieren jedoch hinsichtlich beider Modalitäten auch konträre Befunde (Langell, Purisch & Golden, 1987; Seltzer et al., 1997), welche sich sowohl beim Wortlistenlernen als auch bei komplexeren verbalen Lernaufgaben (Geschichten lernen) ergaben. Seltzer et al. (1997) beispielsweise fanden weder signifikante Gruppeneffekte bei komplexem Lernmaterial in Form von Geschichten noch bei Wortlisten, verbalem Paar-Assoziationslernen oder in verschiedenen visuellen Gedächtnisparametern (WMS-R: Visuelle Reproduktion / Rey Osterreith Complex Figures Test [ROCFT]: sofortiger Abruf). Die verzögerte Abrufleistung im ROCFT erreichte hingegen statistische Signifikanz.

*Antworttendenz.* Broga und Neufeld (1981) bringen verschiedene Ausprägungen in zwei unterscheidbaren Leistungsdimensionen, nämlich der Informationsverarbeitungseffizienz vs. einer Veränderung im Antwortstil in Richtung einer progressiven Reaktionstendenz, mit paranoider vs. nicht-paranoider Symptomatik bei Schizophrenie in Verbindung. Die Informationsverarbeitungseffizienz trennte die Patienten vom paranoiden Subtyp und Gesunde am besten. Die Leistungseffizienz des nicht-paranoiden Subtyps lag zwischen den beiden anderen Gruppen. Die Veränderung im Antwortstil erwies sich als am besten geeignet für die Trennung der beiden schizophrenen Subtypen, wobei die Patienten mit paranoidem Subtyp die stärkere Neigung hin zu einer progressiven Reaktionstendenz zeigten. Die Autoren gehen davon aus, dass progressive Antworttendenzen in ansteigenden Abrufleistungen und erhöhter Intrusionsneigung zum Ausdruck kommen. Konservative Reaktionstendenzen können sich hingegen in reduzierten verbalen Abrufleistungen und in vermehrten Auslassungsfehlern bei Zielreizen (Anstieg „omission errors“) äußern. Eine progressive Reaktionstendenz schizophrener Patienten mit paranoidem Subtyp diskutieren auch Levin et al. (1989) in ihrem Übersichtsartikel, basierend auf empirischen Befunden zum Anstieg der „comission errors“. Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Art des veränderten Antwortstils zu einer im Vergleich zu Gesunden besseren Leistung beitragen kann. Eine stärkere Tendenz zu Auslassungsfehlern bei schizophrenen Patienten mit einem nicht-paranoiden Subtyp berichten Levin et al. (1989) ebenfalls und verstehen diese gemeinsam mit einer erhöhten Anzahl inkorrekturer Antworten als Charakteristika dieser schizophrenen Subgruppe. Nach Levin et al. (1989) ist dies in Zusammenhang mit einem reduzierten Arousal und einer erhöhten Ablenkbarkeit zu sehen. Diese kognitiven Merkmale

der Subtypen konnten auch im Rahmen korrelativer Ansätze jeweils in Zusammenhang mit schizophrener Negativ- bzw. Positivsymptomatik gebracht werden (Berman et al., 1997).

*Zusammenfassend* ist festzuhalten, dass der Versuch kategorial-diagnostische Subtypen der Schizophrenie mit spezifischen kognitiven Profilen in Zusammenhang zu bringen, sich als wenig erfolgreich erwies. Konsistente Befunde zu spezifischen kognitiven Defizitprofilen schizophrener Subtypen, welche Rückschlüsse auf unterschiedliche neuropathologische Prozesse ermöglichen und die Heterogenität erklärbar machen würden, konnten nicht erzielt werden. Tendenziell scheinen Schizophrene mit paranoidem Subtyp eine geringere Leistungsbeeinträchtigung in verschiedenen neuropsychologischen Funktionsbereichen aufzuweisen. In der Mehrzahl der Untersuchungen zeigen sie über verschiedene kognitive Funktionsbereiche (insbesondere Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktionen) hinweg eine relativ geringe Leistungsbeeinträchtigungen bis hin zu normalen Leistungen.

Bornstein et al. (1990) sowie Zalewski et al. (1998) schlussfolgern, dass ein klinisch-diagnostischer Klassifikationsansatz kein geeigneter Zugang zur Untersuchung kognitiver Korrelate schizophrener Psychopathologie darzustellen scheint (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.3). Im Einklang hiermit zeigten Kremen et al. (1994), dass sich bei einer Stichprobengruppierung nach diesem Kriterium keine kognitiven Leistungsunterschiede feststellen ließen, während der Leistungsvergleich bei Subgruppenbildung nach dem Kriterium des Vorliegens eines systematisierten Wahns ein konträres Ergebnis bot (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.5). Tabelle 6 enthält übersichtsartig Befunde einer Auswahl relevanter Studien zu kognitiven Defiziten bei kategorial-diagnostischen Subtypen der Schizophrenie.

Tabelle 6: Studienübersicht: Kognitive Defizite bei kategorial-diagnostische Subtypen der Schizophrenie

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Seltzer et al. (1997)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 36 Schizophrene (21 paranoider, 15 undifferenzierter Subtyp)</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropsychologie (u.a. COWA, TMT, WAIS-R, Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey Osterreith Complex Figure Test, WCST)</li> <li>• Psychopathologie (BPRS, BDI, GAF-S, SCID)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikant bessere Leistungen des paranoiden Subtyps in verbalen und visuellen Fertigkeiten (inkl. Gedächtnis) und in Problemlösefertigkeiten</li> <li>• Gruppeneffekte waren nicht rückführbar auf die Medikation oder Substanzabhängigkeiten</li> <li>• Zwei Patienten mit paranoidem Subtyp zeigten eine erhaltene kognitive Leistungsfähigkeit</li> </ul>
<b>Abbruzzese et al. (1996)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 141 Schizophrene (66 paranoider, 75 desorganisiert oder undifferenzierter Typ) / 59 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropsychologie: WCST</li> <li>• Psychopathologie ( SANS, SAPS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringere Leistungen der Schizophrenen im WCST (Kategorien, Fehler, Perseverationen)</li> <li>• Paranoider Typus perseverierte signifikant häufiger als anderer Typus</li> <li>• Keine signifikanten Korrelationen zwischen WCST und Symptomschwere / Erkrankungsdauer</li> </ul>
<b>Paulman et al. (1990)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 21 Schizophrene (♂, 21 paranoider, 19 undifferenzierter oder desorganisierter Typ), 31 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropsychologie (WCST, Luria-Nebraska Neuropsychological Battery, Finger Tapping Test)</li> <li>• Psychopathologie (BPRS, SANS)</li> <li>• Bildgebung (D-Spect)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schizophrene zeigen in allen Verfahren Leistungen unterhalb der Normwerte</li> <li>• Keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen den schizophrenen Subtypen</li> <li>• Paranoide Patienten wiesen im Vergleich zu Gesunden deutlichere frontale rCBF auf, undifferenziert-desorganisierter Typ hingegen rechts temporal</li> <li>• Reduzierte linksfrontale Durchblutung korreliert mit Beeinträchtigungen im WCST und im LNNB</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

Fortsetzung

Tabelle 6: Studienübersicht: Kognitive Defizite und kategorial-diagnostische Subtypen der Schizophrenie

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Paulman et al. (1990)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positive Korrelation von rechtshemisphärischer Durchblutung und dem Vorhandensein von Positivsymptomatik</li> <li>• Ausmaß der linksfrontalen Durchblutung ist signifikanter Prädiktor des kognitiven Status (korrekte Klassifikation Personen mit und ohne NP-Defizit: 73 %)</li> </ul>
<b>Bornstein et al. (1990)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 52 Schizophrene (28 paranoider, 27 desorganisierter oder undifferenzierter Subtyp), 18 Patienten mit Schizoaffektiver Störung, 52 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropsychologie (WAIS-R, WMS-R, WCST, Verbal Concept Formation Test, Halstead-Reitan Battery)</li> <li>• Psychopathologie (SAPS, SANS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deutliches Defizite über die meisten kognitiven Parameter beim undifferenziert-desorganisiertem Typ (Stärkster Effekt: Perseverationen im WCST)</li> <li>• Bei statistischer Kontrolle der Symptomschwere und der Medikation verringern sich Ausmaß und Anzahl signifikanter Gruppeneffekte</li> <li>• Paranoider Subtyp zeigte durchgehend weniger Defizite als undifferenziert-desorganisierter Typ. Leistungen lagen teilweise zwischen denen Gesunder und anderer klinisch-diagnostischer Gruppen</li> <li>• Spezifische Defizitmuster der Gruppen lagen nicht vor</li> </ul>
<b>Rosse et al. (1991)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 32 Schizophrene (14 paranoider, 18 undifferenzierter oder desorganisierter Subtyp)</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropsychologie: WCST</li> <li>• Bildgebung (CT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Undifferenziert-desorganisierter Subtyp erreichte eine geringere Anzahl von Kategorien und machte mehr perseverative Fehler im WCST</li> <li>• Keine signifikanten hirnstrukturellen Gruppenunterschiede</li> <li>• Rechtsfrontale Sulcuserweiterung korrelierte signifikant mit der Anzahl perseverativer Fehler im WCST</li> </ul>
<b>Sengel et al. (1985)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 12 Schizophrene mit Wahnerleben und 11 Schizophrene mit formalen Denkstörungen, Affektverflachung und / oder inadäquatem Affekt, 10 manische und 11 depressive Patienten, 9 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropsychologie: Durchführung von zwei verbalen Lernaufgaben mit Interferenz (Wortlisten- und Satzlernen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-paranoide Gruppe zeigt in beiden verbalen Lernaufgaben ein vergleichbares spezifisches Defizit: Sie benötigen signifikant mehr Lerndurchgänge bis zur fehlerfreien Reproduktion und zeigen signifikant geringere Reproduktion nach Interferenz (paranoider und nicht-paranoider Gruppeneffekt nur bei hohem Interferenzgrad)</li> <li>• Paranoide Gruppe zeigt über alle Bedingungen eine verhältnismäßig gute Leistung</li> <li>• Kein bedeutsames Defizit in den klinischen Gruppen beim Wiedererkennen</li> <li>• Verbessernder Effekt semantischer Organisation auf die freie Abrufleistung war in allen Gruppen nachweisbar</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

### II.6.2.2 Kognitive Defizite und Schizophrenie-Konzept „Positiv- und Negativsymptomatik“

Ein zentrales Postulat des dichotomen Schizophrenie-Konzeptes „Positiv- und Negativsymptomatik“ (Andreasen & Olsen, 1982; Crow, 1980) bezieht sich auf differenzielle hirmorphologische Anomalien, welche in den Symptomdimensionen reflektiert werden. Während davon ausgegangen wird, dass die Positivdimension ein Übermaß normaler Funktionen widerspiegelt, besteht die Annahme, dass das Negativkonzept Verhaltens- und Erlebensphänomene beinhaltet, welche auf beeinträchtigten psychischen Funktionen beruhen. Demnach reflektiert diese zweite Symptomkategorie eine Verminderung oder einen Verlust normaler Funktionen, welche als stabil im Krankheitsverlauf gelten (Arndt, Andreasen, Flaum, Miller & Nopoulos, 1995). Die Definitionen der beiden Syndrome variieren zwischen den Autoren in Art und Menge zugeordneter Merkmale. Marneros und

Andreasen (1992) subsumieren beispielsweise unter die Negativsymptome Alogie, Anhedonie, Affektverflachung, Apathie, Aufmerksamkeitsstörungen und Abnahme der Willensbildung. Crow (1985) assoziiert dieses Syndrom mit vorliegender Spracharmut, Affektverflachung und psychomotorischer Retardation. Die Definition der Positivsymptomatik mit charakteristisch bizarrem und nicht-bizarrem Wahn und Halluzinationen als akute produktive und im Krankheitsverlauf fluktuierende Symptomatik erweist sich hingegen als einheitlicher.

Die Arbeiten von Andreasen und Olsen (1982) sowie Crow (1985) ließen entsprechend des dichotomen Konzeptes der Schizophrenie eine stärkere kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit einem überwiegenden Negativsyndrom vermuten. Diese Befunde motivierten zahlreiche nachfolgende Untersuchungen zur Überprüfung der Annahme, dass Positiv- und Negativsymptomatik mit unterschiedlichen kognitiven Profilen und Beeinträchtigungsgraden assoziiert sei. Die Tatsache, dass Studien mit kategorialen Ansatz ihre Annahmen nicht ausreichend stützen konnten (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.1), wirkte verstärkend. In Abgrenzung zum Ansatz der kognitiven Profilvergleiche zwischen kategorial-diagnostischen Subtypen der Schizophrenie wurde die schizophrene Symptomatik nicht als kategoriale, sondern als dimensionale Variable verstanden und eine korrelationsanalytische Zugangsweise gewählt. Dieser Ansatz geht demnach nicht von der Annahme aus, dass die klinische Symptomatik unterscheidbare kategoriale Subgruppen reflektiert.

*Positivsymptomatik.* Korrelative Querschnittuntersuchungen und Metaanalysen zur Klärung der Beziehung schizophrener Positivsymptomatik mit kognitiven Leistungsminderungen bei Schizophrenie lieferten in einer Vielzahl der Fälle keine empirischen Belege für einen bedeutsamen Zusammenhang (Abbruzzese et al., 1996; Addington & Addington, 2002; Bilder et al., 2000; Henry & Crawford, 2005; Heydebrand et al., 2004; Moritz et al., 2002; Nieuwenstein et al., 2001; Paulsen et al., 1995; Pukrop et al., 2003; Ventura et al., 2009; Voruganti et al., 1997). Hughes et al. (2003) fanden in einer Längsschnittuntersuchung über sechs Monate bei einer Stichprobe chronifizierter Patienten mit Schizophrenie oder Schizoaffektiver Störung keinen Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Positivsymptomatik und kognitiven Funktionen (Aufmerksamkeit, verbales und non-verbales Gedächtnis, Exekutivfunktionen, psychomotorische Geschwindigkeit). Comblatt et al. (1997) stützten dies für einen assoziierten Verlauf mit Defiziten der Daueraufmerksamkeit.

Es existieren in der Empirie jedoch auch vereinzelt Hinweise auf eine Beziehung der schizophrenen Positivsymptomatik mit Aufmerksamkeits-, Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisdefiziten (Cohen & Docherty, 2005; Rochester, 1978, Sharma & Antonova, 2003; Spitzer, 1993). Cohen und Docherty (2005) stützen ein abnehmendes abstraktes Denkvermögen bei einer ausgeprägteren Positivsymptomatik, während die non-verbale Arbeitsgedächtnisleistung ein inverses Zusammenhangsmuster aufwies. Die Korrelationskoeffizienten mit der Wortflüssigkeit, der Informationsverarbeitungskapazität und dem verbalen Arbeitsgedächtnis

verfehlten eine statistische Signifikanz. Johnson-Selfridge und Zalewski (2001) zeigten in ihrer Metaanalyse in Bezug auf exekutive Leistungen vergleichbare moderate Effektstärken für einen Zusammenhang mit Positiv- und Negativsymptomatik. Berman et al. (1997) konnten ein gegenläufiges Zusammenhangsmuster des Positiv- und Negativsyndroms mit neuropsychologischen Funktionen aufzeigen: Eine stärkere Positivsymptomatik assoziiert mit schlechteren Leistungen in der verbalen Informationsverarbeitungskapazität und dem verbalen Arbeitsgedächtnis sowie mit einer geringeren globalen kognitiven Funktionsfähigkeit (Mini Mental Status Examination [MMSE]). Schizophrene Patienten mit einer ausgeprägteren Negativsymptomatik wiesen hingegen geringere Problemlösungsfertigkeiten, eine geringere kognitive Flexibilität und Wortflüssigkeit auf. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis hingen nicht relevant mit den Psychopathologien zusammen. Die Autoren diskutieren einen stärkeren spezifischen Zusammenhang des Negativsyndroms mit Exekutivfunktionen und assoziierten präfrontalen Arealen, während das Positivsyndrom mit einer eher diffusen Dysfunktion neuronaler Netzwerke und relativ mehr Aufmerksamkeitsstörungen assoziiert scheint.

*Negativsymptomatik.* Zusammenhänge der Negativsymptomatik mit basalen und höheren Komponenten der Aufmerksamkeit stellen derzeit keine stabile Befundlage dar (Heydebrand et al., 2004; Pukrop et al., 2003; Voruganti et al., 1997). Verschiedene Arbeitsgruppen brachten die Schwere der Negativsymptomatik mit Defiziten in verbalen Lern- und Gedächtnisfunktionen in Zusammenhang (Addington & Addington, 2002; Heinrich & Zakzanis, 1998; Heydebrand et al., 2004; Moritz et al., 2001; Paulsen et al., 1995) Moritz et al. (2001) präzisierten diesen Zusammenhang auf der Grundlage eines verbalen Listenlertests: Signifikant negative Korrelationen ergaben sich mit der initialen freien Abrufleistung, der Interferenzliste und der Lernliste nach Interferenz sowie der verzögerten freien Abruf- und der Wiedererkennungleistung. Eine statistische Signifikanz verfehlten hingegen die Korrelationen mit der Vergessensrate über die Zeit und der freien Abrufleistung nach dem ersten Lerndurchgang (Supraspanne) sowie den Fehlerparametern (Intrusionen, Wiederholungen). Dies spricht für eine zunehmende retro- und anterograde Interferenzanfälligkeit und eine abnehmende Enkodierungsleistung bei Negativsymptomatik. Die Stärke der Zusammenhänge kann jedoch als gering betrachtet werden. Bei Paulsen et al. (1995) erwies sich die Negativsymptomatik als signifikanter Prädiktor der absoluten Lernleistung. In einer Reihe anderer Untersuchungen konnte eine Assoziation der Negativsymptomatik mit verbalen Gedächtnisleistungen nicht aufgezeigt werden (Berman et al., 1997; Brébion et al., 2001; Moritz et al., 2002). Verschiedene Exekutivdefizite mit Arbeitsgedächtnisprozessen wurden mit einer zunehmenden Negativsymptomatik in Zusammenhang gebracht (Berman et al., 1997; Bilder et al., 2000; Brébion et al., 1997; Moritz et al., 2002; Thoma et al., 2007). Hierzu zählt mit einer längeren Bearbeitungsdauer der Version B des TMT eine kognitive Inflexibilität (Berman et al., 1997; Moritz et al., 2002; Thoma et al., 2007), eine reduzierte

Diskriminabilität (Heydebrand et al., 2004) und Problemlösungsfähigkeit (Addington et al., 1991; Berman et al., 1997; Voruganti et al., 1997) sowie eine geringere kategoriale und formallexikalische Wortflüssigkeit (Berman et al., 1997; Heydebrand et al., 2004). Henry und Crawford (2005) replizierten in einer Metaanalyse über 84 Studien zur Wortflüssigkeit schizophrener Patienten einen Zusammenhang formallexikalischer Wortflüssigkeitsdefizite mit zunehmender Negativsymptomatik. Der Korrelationskoeffizient semantischer Wortflüssigkeitsdefizite mit der Negativsymptomatik verfehlt eine statistische Signifikanz. Abbruzzese et al. (1996) und Brébion et al. (1997) fanden im Gegensatz zu anderen Autoren (Addington & Maticka-Tyndale, 1991; Berman et al., 1997; Voruganti et al., 1997) keinen Zusammenhang zunehmender Negativsymptomatik mit beeinträchtigter Problemlösungsfähigkeit. Für eine ansteigende Interferenzanfälligkeit bei ausgeprägter Negativsymptomatik lieferten Brébion et al. (1997), Buchanan et al. (1994) und Moritz et al. (2001) Hinweise. Arbeitsgedächtnisfunktionen in beiden Modalitäten scheinen ebenso mit ansteigender Negativsymptomatik beeinträchtigt zu sein (Carter et al., 1996; Thoma et al., 2007; Voruganti et al., 1997).

*Zusammenfassend* lässt sich festhalten, dass die bisherigen Befunde zum Zusammenhang kognitiver Störungen mit schizophrener Positiv- und Negativsymptomatik vielschichtig und teilweise inkonsistent sind. Dies scheint neben einer mangelnden Vergleichbarkeit aufgrund einer Vielzahl verwendeter neuropsychologischer Testverfahren und klinischer Fremdbeurteilungsverfahren in verschiedenen methodisch-statistischen Einschränkungen begründet zu sein (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.3). Aufgrund dessen erweist sich eine globale Zusammenfassung der Befundlage als sehr schwierig. Zudem sollten die Befunde insbesondere vor dem Hintergrund der klinischen Heterogenität der Stichproben und/oder der variierenden Schwere der Psychopathologie mit zum Teil sehr geringen Symptomausprägungen vorsichtig interpretiert werden. Tendenziell weisen die Ergebnisse auf stärkere Zusammenhänge schizophrener Negativsymptomatik mit kognitiven Leistungseinbußen bei Schizophrenie. Die mit Negativsymptomatik assoziierten kognitiven Funktionen variieren zwischen den Studien. Das Ausmaß der beobachteten Zusammenhänge liegt in der Regel im geringen bis mittleren Größenbereich. Konträr zu diesen Korrelationen im Querschnitt konnten Befunde aus Längsschnittuntersuchungen keinen Zusammenhang des Verlaufs der Negativsymptomatik mit kognitiven Leistungsveränderungen über die Zeit stützen (Hughes et al., 2003). Die Befunde der meisten Querschnittstudien sprechen nicht für eine Assoziation schizophrener Positivsymptomatik mit kognitiven Defiziten, jedoch existieren vereinzelt auch gegenteilige Befunde. Längsschnittstudien stützen analog zur Negativsymptomatik keine bedeutsamen Verlaufszusammenhänge der produktiven Symptomatik mit kognitiven Funktionseinbußen (Hughes et al., 2003). Tabelle 7 enthält Befunde ausgewählter Studien zum Zusammenhang kognitiver Defizite mit schizophrener Positiv- und Negativsymptomatik.

Tabelle 7: Studienübersicht: Kognitive Defizite und Schizophrenie-Konzept „Positiv- und Negativsymptomatik“

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
Berman et al. (1997)	<p><i>Stichprobe:</i> 30 Schizophrene</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (MMSE, WCST, Digit Span forward and backward, TMT, Digit-Symbol, Wortflüssigkeit, WMS-R: visuelles Gedächtnis, Block Design)</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gegenläufiges Zusammenhangsmuster des Positiv- und Negativsymptomatik mit neuropsychologischen Funktionen</li> <li>▪ Höhere Negativsymptomatik ist mit mehr perseverative Antworten und Fehler, weniger erreichten Kategorien im WCST, höherer Bearbeitungszeit im TMT B und geringerer Wortflüssigkeit assoziiert</li> <li>▪ Höhere Positivsymptomatik hängt mit schlechteren Leistungen im Digid Span-Paradigma (forward and backward) und geringerem Score im MMSE zusammen</li> <li>▪ Weder Positiv- noch Negativsymptomatik korreliert signifikant mit den Parametern des Block Designs, Digit-Symbol Test und prämorbidem IQ</li> </ul>
Brébion et al. (1997, 1999)	<p><i>Stichprobe:</i> 33 Schizophrene / 40 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (Memory Task)</li> <li>▪ Psychopathologie (SAPS, SANS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine signifikante Korrelationen zwischen den Parametern des WCST (Perseverationstendenz, erreichte Kategorienanzahl, Gesamtfehlerneigung) mit dem Indize der SANS</li> <li>▪ Eine ausgeprägtere Negativsymptomatik ging mit abnehmenden Intrusionsneigung im freien Abruf einher</li> <li>▪ Signifikant positive Korrelation der Positivsymptomatik und Interferenzfehlern beim freien Abruf</li> <li>▪ Signifikanter Gruppeneffekt einer stärkere Fehlerneigung über alle Fehlerparameter (Intrusionen, Interferenzen, „false alarms“) bei Patienten mit stark ausgeprägter Positivsymptomatik im Vergleich zu solchen mit geringer Positivsymptomatik</li> </ul>
Bilder et al. (2000)	<p><i>Stichprobe:</i> 94 ersterkrankte Schizophrene / 36 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (41 Testverfahren zu den Funktionsbereichen Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, motorische und visuokonstruktive Fähigkeiten, prämorbidem IQ)</li> <li>▪ Psychopathologie (SADS-C, SANS, CGI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant negative Korrelation von Affektverflachung mit Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen</li> <li>▪ Je ausgeprägter die Alogie umso stärker das Defizit in Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen</li> <li>▪ Ein höheren Ausmaß an Apathie ist mit einem stärkeren Defizit in visuoräumlichen Fähigkeiten assoziiert</li> <li>▪ Signifikant negative Korrelation der Anhedonie mit motorischen Fertigkeiten</li> <li>▪ Keine bedeutsamen Zusammenhänge der neurokognitiven Parameter mit Positivsymptomatik</li> </ul>
Moritz et al. (2001)	<p><i>Stichprobe:</i> 25 schizophrene und 25 depressive Patienten, 25 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (RAVLT)</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS, PANADSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant negative Korrelationen der Negativsymptomatik mit der Abrufleistung der fünften Lernliste, der Interferenzliste und der Lernliste nach Interferenz, dem verzögerten freien Abruf und der Wiedererkennungslleistung.</li> <li>▪ Signifikant positive Korrelation der Negativsymptomatik mit der Lernkurve</li> <li>▪ Keine signifikanten Korrelationen zwischen Negativsymptomatik und der Vergessensrate über die Zeit, der freien Abrufleistung nach dem ersten Lerndurchgang, den Fehlerparametern (Intrusionen, Wiederholungen).</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

Fortsetzung

Tabelle 7: Studienübersicht: Kognitive Defizite und Schizophrenie-Konzept „Positiv- und Negativsymptomatik“

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
Moritz et al. (2001)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stärke der Zusammenhänge eher gering (<math>r = -.30</math> bis <math>-.57</math>)</li> <li>▪ Signifikant positive Korrelation von Interferenzneigung im Listenlernetest und Positivsymptomatik</li> </ul>
Moritz et al. (2002)	<p><i>Stichprobe:</i> 70 schizophrene Patienten (40 chronisch Erkrankte und 30 Ersterkrankte), 30 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (MWT-B, TMT, WCST, Wortflüssigkeit, Mentale Rotation, RAVLT, Stroop-Test, Digit span forward and backward, Digit-Symbol, Creative verbal fluency)</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stärkere Negativsymptomatik hängt mit einer höheren Bearbeitungszeit im TMT B, einem höheren Differenzscore TMT B-A und einer geringeren verbalen „creative fluency“ zusammen</li> </ul>
Pukrop et al. (2003)	<p><i>Stichprobe:</i> 66 Schizophrene, 45 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (LNS, Digit-Symbol, TMT B, Delayed Response Task, Dual Tasking, CPT-IP: D-Prime, WCST, Subject Ordered Pointing Task)</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kein konsistentes Zusammenhangsmuster von Arbeitsgedächtnisleistungen und schizophrener Positiv- oder Negativsymptomatik</li> <li>▪ Signifikant positive Korrelation der Leistung im Letter-Number-Span (Anzahl korrekter Wiedergaben) und dem Positivscore der PANSS</li> <li>▪ Signifikant positive Korrelation der Fehleranzahl im Subject Ordered Pointing Task und dem PANSS-Negativscore</li> </ul>
Heydebrand et al. (2004)	<p><i>Stichprobe:</i> 307 Ersterkrankte (Schizophrenie, Schizophreniforme Störung, Schizoaffective Störung)</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie: WMS-R: Visual Reproduction, RAVLT, CPT-IP, lexikalische Wortflüssigkeit, WAIS-R: Digit Symbol Test, WCST,</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leistungsdefizite in allen kognitiven Bereichen in geringem bis moderaten Ausmaß</li> <li>▪ Signifikant negative Korrelation der Negativsymptomatik mit Gedächtnisleistungen (RAVLT, WMS-R), Exekutivfunktionen (WCST) und psychomotorischen Geschwindigkeit (Digit-Symbol-Test)</li> <li>▪ Signifikant negativ Korrelation der Positivsymptomatik mit Gedächtnisleistungen</li> </ul>
Cohen & Docherty (2005)	<p><i>Stichprobe:</i> 73 Schizophrene</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (Shibley estimated IQ-vocabulary and Abstraction section-, WCST, WAIS-R: Digit Span forward and backward, WAIS-R: Similarities, FAS, Visual Dot Test)</li> <li>▪ Psychopathologie (BPRS, SAPS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signifikant negative Korrelation des Positivsymptomatik mit dem WAIS-R Subtest „similarities“</li> <li>▪ Signifikant positive Korrelation des Positivsymptomatik mit dem Score des visual Dot Tests</li> <li>▪ Keine bedeutsamen Korrelationen des Positivsymptomatik mit Parametern des WCST, Subtests des WAIS-R, Wortflüssigkeit, IQ</li> <li>▪ Je schwerer die vorliegenden Halluzinationen, desto geringer exekutiven Leistungen (WCST: trials to completion) und Wortschatz</li> <li>▪ Je schwerer die Wahnsymptomatik umso besser die Arbeitsgedächtnisleistung (digit span backward, visual Dot Test)</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

### **II.6.2.3 Kognitive Defizite und dreidimensionaler Ansatz schizophrener Psychopathologie**

Die dichotome Differenzierung „Positiv“ und „Negativ“ wurde im dreidimensionalen Ansatz um die „Desorganisation“ als unabhängiger Faktor erweitert. Sowohl metaanalytische (Grube et al., 1998) als auch querschnittliche (Andreasen et al., 1995; Arndt et al., 1991; Mueller et al., 2004) Befunde stützen die Stabilität der Klassifikation klinischer Subtypen in die dreifaktorielle Lösung „Positiv“, „Negativ“ und „Desorganisation“ und werten sie als ausreichend zur klinischen Charakterisierung schizophrener Psychopathologie. Diese Studien stützen eine dimensionale Sicht der Positivsymptomatik, bei der desorganisiertes Verhalten und Denken von wahn- und halluzinatorischem Erleben abgrenzbar ist. Über Anzahl und Symptome, welche unter der Desorganisation subsumiert werden, besteht bislang kein Konsens. Liddle et al. (1987, 1987a) ordneten einen unangemessenen Affekt, eine Spracharmut und formale Denkstörungen diesem dritten schizophrenen Syndrom zu. Auf die Desorganisation als faktorenanalytische Dimension auf Grundlage der Symptomratings der PANSS laden in der Mehrzahl berichteter Analysen die Items „Formale Denkstörungen“, „erschwertes abstraktes Denken“ und „Mangel an Aufmerksamkeit“ (Emsley, Rabinowitz & Torreman, 2003; Klingenberg et al., 2006; Mass et al., 2000; Mueller et al., 2004; Peralta & Cuesta, 1994). Über die verschiedenen faktorenanalytischen Lösungen hinweg wird dieses Syndrom mit desorganisiertem Sprechen und Verhalten, formalen Denkstörungen, Ablenkbarkeit und Orientierungsstörungen assoziiert.

*Positivdimension.* Ein Zusammenhang kognitiver Leistungsminderungen mit dem schizophrenen Positivsyndrom ist in der Empirie derzeit kein stabiler Befund (Addington & Addington, 2002; Aleman et al., 1999; Cameron et al., 2002; Cuesta & Peralta, 1995; De Gracia Dominguez et al., 2009; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Klingenberg et al., 2006; Lucas et al., 2004; Mueller et al., 2004; Nieuwenstein et al., 2001; O’Leary et al., 2000; Pantelis et al., 2004). Sehr vereinzelt liegen konträre empirische Evidenzen vor, welche sich auf einen Zusammenhang mit Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Exekutivleistungen beziehen. Hinweise bestehen auf eine kognitive Inflexibilität, ein semantisches Wortflüssigkeitsdefizit, eine reduzierte Aufmerksamkeitsselektivität und eine Verlangsamung der Informationsverarbeitung sowie eine initial geringere verbale Lernfähigkeit und verzögerte Abrufleistung bei einem ausgeprägteren Positivsyndrom (Bozikas et al., 2004; Galderisi et al., 2009). Insgesamt sind diese Zusammenhänge jedoch schwach ausgeprägt und der erklärte Varianzanteil ist gering. In einer Langzeitstudie von Nopoulos et al. (1994) ergab sich eine hoch signifikant positive Korrelation zwischen den Veränderungsindizes der Positivdimension und der Interferenzanfälligkeit (Stroop-Test). Die Zusammenhangsstärke lag in einem mittleren Bereich. In einer Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Ventura (2010) ergab sich eine schwache Assoziation der Positivsymptomatik (Wahn/Halluzinationen) mit der

allgemeinen neurokognitiven Leistungsfähigkeit, mit Aufmerksamkeitsleistungen (Vigilanz) und Exekutivfunktionen, welche sich als geringer im Vergleich zur moderaten Beziehung der Desorganisation erwies. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das visuelle und verbale Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis assoziierte nicht mit der Positivsymptomatik (Wahn/Halluzinationen).

*Negativdimension und Desorganisation.* Die Assoziation kognitiver Defizite bei Schizophrenie mit einer zunehmenden Ausprägung der Negativdimension stellt vergleichsweise zum dichotomen Differenzierungsansatz einen relativ stabilen Befund dar (Addington & Addington, 2002; Aleman et al., 1999; De Gracia Dominguez et al., 2009; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Heydebrand et al., 2004; Klingenberg et al., 2006; Mueller et al., 2004; Nieuwenstein et al., 2001). Dabei ist das Ausmaß dieses Zusammenhangs als eher gering bis mäßig einzuschätzen. Die aufgezeigten Zusammenhänge umfassen geringere Aufmerksamkeits-, Lern-, Gedächtnis- und Exekutivleistungen (Addington & Addington, 2002; Bozikas et al., 2004; Cameron et al., 2002; Cuesta & Peralta, 1995; Klingenberg et al., 2006; Nieuwenstein et al., 2001; O'Leary et al., 2000; Pantelis et al., 2004). Heinrichs und Zakzanis (1998) und Aleman et al. (1999) stützten dies metaanalytisch für den Funktionsbereich des Gedächtnisses. Konsistent berichten auch diese Arbeitsgruppen von einem geringen Zusammenhangsmaß. Im Rahmen der verbalen Lern- und Gedächtnisleistungen konnte dieser Zusammenhang sowohl für komplexes Lernmaterial (Geschichten lernen) als auch für Listen- und Paarassoziationslernen aufgezeigt werden. Ebenso scheint dieser Zusammenhang sowohl für das initiale Lernen als auch für die verzögerte Abrufleistung zuzutreffen (O'Leary et al., 2000). Auf exekutivem Einzelfunktionsniveau sprechen Querschnittbefunde für eine Assoziation von Wortflüssigkeits- und Arbeitsgedächtnisdefiziten (verbal und non-verbal) sowie einer geringeren kognitiven Flexibilität mit einem ausgeprägteren Score des Negativsyndroms (Bozikas et al., 2004; Cameron et al., 2002; Cuesta & Peralta, 1995; De Gracia Dominguez et al., 2009; O'Leary et al., 2000; Pantelis et al., 2004). Hinsichtlich der basalen Aufmerksamkeitskomponenten liegen Zusammenhangsbefunde mit einer verringerten Informationsverarbeitungskapazität und -langsamung sowie mit einer reduzierten Daueraufmerksamkeit als höhere Aufmerksamkeitskomponente vor (Bozikas et al., 2004; Cuesta & Peralta, 1995). In der Empirie sind jedoch auch konträre Hinweise zu finden. Beispielsweise assoziierte bei Klingenberg et al. (2006) die Abstraktionsfähigkeit nicht mit der Schwere des Negativsyndroms und das exekutive Funktionsdefizit erwies sich bei Mueller et al. (2004) nicht als signifikanter Prädiktor der schizophrenen Negativdimension. Woodward, Ruff, Thornton, Moritz und Liddle (2003) diskutieren Variationen in der Art eingesetzter Wortflüssigkeitsparadigmen und mangelhafte Auswertungsparameter als Gründe inkonsistenter Zusammenhangsbefunde.

Die Beziehung der Desorganisation mit kognitiven Defiziten konnte bislang noch nicht ausreichend geklärt werden (De Gracia Dominguez et al., 2009; Klingenberg et al., 2006;

Ventura et al., 2010). Beobachtungen aus verschiedenen korrelativen Querschnittsuntersuchungen sprechen für einen Zusammenhang von Aufmerksamkeits-, verbalen Gedächtnis-, Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisdysfunktionen mit zunehmender Desorganisation (Bell, Lysaker, Milstein & Beam-Goulet, 1994; Bozikas et al., 2004; Cameron et al., 2002; Cuesta & Peralta, 1995; De Gracia Dominguez et al., 2009; Lucas et al., 2004; Mass et al., 2000; Mueller et al., 2004; Nieuwenstein et al., 2001; Nuechterlein et al., 1994; O`Leary et al., 2000; Pantelis et al., 2004). Bei Cuesta und Peralta (1995) hängt eine ausgeprägtere Desorganisation mit einer geringeren selektiven Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsverlangsamung zusammen. Erstere Assoziation stützen auch Bozikas et al. (2004) sowie einen Zusammenhang mit der qualitativen Aufmerksamkeitskomponente einer reduzierten Informationsverarbeitungskapazität. Eine zunehmende Desorganisation hing zudem in verschiedenen Studien mit einer geringeren Diskriminabilität, einer höheren Interferenzanfälligkeit, einer mangelnden kognitiver Flexibilität und geringeren Problemlösungsfähigkeit zusammen (Bell et al., 1994; Bozikas et al., 2004; Cameron et al., 2002; Cuesta & Peralta, 1995; De Gracia Dominguez et al., 2009; Lucas et al., 2004; Mass et al., 2000; Nieuwenstein et al., 2001; O`Leary et al., 2000; Pantelis et al., 2004). Progressive Veränderungen in der Interferenzneigung konnten Nopoulos et al. (1994) auch längsschnittlich mit einer zunehmenden Desorganisation in Zusammenhang bringen.

Es liegen jedoch auch gegenläufige Befunde aus Querschnitt- und Metaanalysen vor, welche eine Assoziation der Desorganisation mit kognitiven Defiziten bei Schizophrenie nicht stützen (Aleman et al., 1999; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Klingenberg et al., 2006). Sie weisen darauf hin, dass diesem klinischen und kognitiven Merkmal unterschiedliche Neuropathologien zugrundeliegen. Albus et al. (1999) und Moritz et al. (2002) weisen auf existierende Subgruppen schizophrener Patienten mit Desorganisation hin, in denen Assoziationen gefunden werden konnten. Dies könnte auf eine noch zu hohe klinische Heterogenität untersuchter Stichproben hindeuten und steht im Einklang mit der Beobachtung, dass bisherige Untersuchungen weitgehend an Patientenpopulationen mit schizophrener Mischsymptomatik durchgeführt wurden. Im Einklang hiermit diskutieren Therman et al. (2009) als Erklärungsmöglichkeiten fehlender Assoziationen prodromaler Symptomdimensionen (Prodromal Questionnaires : „Positive“, „Desorganized“, „Interpersonal“ Dimension; Loewy, Bearden, Johnson, Raine & Cannon, 2005) mit kognitiven Leistungen, dass eine Beziehung spezifisch für eine ausgeprägte schizophrene Symptomatik sein könne oder bereits im Prodromalstadium eine Heterogenität bestehe, so dass eine Assoziation nur in selektiven prodromalen Subpopulationen zu finden sei.

*Zusammenfassend* lässt sich festhalten, dass die bisherigen Befunde zum Zusammenhang kognitiver Störungen mit den drei Dimensionen schizophrener Symptomatik ebenfalls vielschichtig und teilweise inkonsistent sind. Tendenziell weisen die Ergebnisse auf stärkere Zusammenhänge der Leistungsdefizite mit dem schizophrenen Negativsyndrom und

der Desorganisation. Die mit dem Negativsyndrom und der Desorganisation assoziierten kognitiven Funktionen variieren zwischen den Studien und das Korrelationsausmaß ist meist gering. Dies spricht eher für eine relative Unabhängigkeit der jeweiligen psychopathologischen Prozesse. Eine Assoziation des schizophrenen Positivsyndroms wird von der Mehrzahl der Studien nicht gestützt. Vereinzelt liegen jedoch konträre Befunde vor, welche sich auf einen Zusammenhang mit Aufmerksamkeits-, verbalen Gedächtnis-, und Exekutivleistungen beziehen. Die gegenwärtige Forschungslage erlaubt keine definitive Schlussfolgerung zu differenziellen neurokognitiven Korrelaten schizophrener Psychopathologie. Studien, welche Stichproben schizophrener Patienten mit Mischsymptomatik als homogene Gruppe betrachten, erscheinen nicht hilfreich bei der Untersuchung differenzieller neurokognitiver Korrelate schizophrener Syndrome. Tabelle 8 enthält Befunde ausgewählter Studien zur Beziehung der dreidimensionalen schizophrenen Symptomkomplexe mit kognitiven Leistungen.

Tabelle 8: Studienübersicht: Kognitive Defizite und dreidimensionaler Ansatz schizophrener Psychopathologie

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Cuesta &amp; Peralta (1995)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 40 Schizophrene</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (WAIS-R: Information, Vocabulary, Similarities, Block Design, Digit-Symbol, ROCFT, kategoriale und formallexikalische Wortflüssigkeit; TMT, Face-Matching-Test)</li> <li>▪ Psychopathologie (SANS, SAPS, GAF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desorganisation und Negativsyndrom weisen eine stärkere Beziehung zu kognitiven Leistungseinbußen im Vergleich zum Positivsyndrom auf</li> <li>▪ Alle Syndrome sind mit visomotorischen Leistungen (TMT B, Digit-Symbol Test) assoziiert, jedoch in differierender Richtung: es besteht eine positive Korrelation mit dem Score der Positivdimension und negative Korrelationen mit den beiden anderen Dimensionen</li> <li>▪ Die Desorganisation hängt zudem mit verringerten Sprach- und verbalen Gedächtnisleistungen, verbaler Intelligenz sowie mit Defiziten in zeitabhängigen Testverfahren (u.a. TMT A, ROCFT) zusammen</li> </ul>
<b>O'Leary et al. (2000)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 134 Schizophrene, 193 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (WAIS-R, WMS-R, RAVLT, ROCFT, BVRT, TMT B, CPT, WCST, Finger Tapping Test, Wortflüssigkeit, Stroop-Test)</li> <li>▪ Psychopathologie (SANS, SAPS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Positivsymptomatik zeigt eine signifikant positive Korrelation mit der sofortigen und verzögerten Abrufleistung des visuellen Gedächtnisses</li> <li>▪ Die Negativsymptomatik zeigt im Vergleich zur Desorganisation über einen breiteren Bereich von kognitiven Parametern Assoziationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Negativsymptomatik korreliert mit geringeren Leistungen beim verbalen Lernen und Gedächtnis, non-verbalem Gedächtnis, Wortflüssigkeit und kognitiver Flexibilität</li> <li>▪ Desorganisation geht mit einem geringeren IQ (WAIS-R: Verbal IQ, Full Scale IQ) und einer geringeren Anzahl erreichter Kategorien im WCST einher</li> </ul> </li> </ul>
<b>Addington &amp; Addington (2002)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 111 ersterkrankte (FE) und 76 chronisch erkrankte (PE) Schizophrene.</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (WCST, Span of apprehension, CPT, ROCFT, WMS-R: Logical Memory)</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Gruppenunterschiede bei den Testleistungen (Ausnahme: FE &gt; PE beim WCST und Rey Complex Figure Test zu beiden Messzeitpunkten sowie verbales Gedächtnis beim Follow-up nach 1 Jahr)</li> <li>▪ Keine sign. Korrelationen der PANSS-Positivskala mit kognitiven Leistungen</li> <li>▪ Signifikante negative Korrelationen der PANSS-Negativskala mit Exekutivfunktionen und verbalem Gedächtnis in beiden Gruppen</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

Fortsetzung

Tabelle 8: Studienübersicht: Kognitive Defizite und dreidimensionaler Ansatz schizophrener Psychopathologie

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Bozikas et al. (2004)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 58 Schizophrene</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (Stroop-Test, WCST, Digit Span forward and backward, Word List Learning Test, ROCFT, Spatial Span forward and backward, TMT, Hooper Visual Organization Test)</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Das kognitive (erschwertes abstraktes Denken, konzeptuelle Desorganisation, stereotypes Denken, Desorientierung, Aufmerksamkeitsdefizite) und negative Syndrom weisen die meisten Assoziationen mit kognitiven Indizes auf, jedoch in geringem Ausmaß (<math>\leq 0.41</math>)</li> <li>▪ Zunehmende Schwere des kognitiven Syndroms assoziiert mit Defiziten in exekutiven Funktionen (höhere Anzahl perseverierender Antworten und Fehler im WCST), verbalen Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen (geringere Digit Span forward), geringeren visuo-räumlichen Fertigkeiten (geringerer Score im HVOT) und psychomotorischer Verlangsamung/visuellem Scanning (höhere Bearbeitungszeit im TMT A)</li> <li>▪ Zunehmende Negativsymptomatik assoziiert mit abnehmenden verbalen Gedächtnis-, visuellen Aufmerksamkeits- (geringere Digit-Span forward) und exekutiven Leistungen (geringere kategoriale Wortflüssigkeit)</li> <li>▪ Zunehmende Positivsymptomatik assoziiert nicht mit der Mehrzahl kognitiver Leistungen. Ausnahme: je ausgeprägter das Positivsyndrom desto geringer die semantische Wortflüssigkeit und umso höher die Bearbeitungszeit im TMT A</li> </ul>
<b>Lucas et al. (2004)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 53 ersterkrankte Schizophrene</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (WAIS-III (IQ), Aufmerksamkeit (Conner's CPT, Digit span forward, WCST), Arbeitsgedächtnis (WMS-III Working memory index, WISC-III), Verbales Lernen (Logical Memory I - WMS-III, RAVLT Score Trials 1-5), Verbaler Abruf (Logical memory II - WMS-III, RAVLT Trial 7), Visueller Abruf (ROCFT), Visuoräumliche Fähigkeiten (Block Design, RCFT copy score), kognitive Flexibilität (WCST, TMT B), Verbale Flüssigkeit (FAS, Animal Fluency), Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A, Processing Speed Index WAIS-III))</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS, CDSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alle Patienten wiesen seit mind. 3 Tagen vor Messzeitpunkt psychotische Symptome (Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen) oder deutliche Negativsymptomatik auf</li> <li>▪ Keine signifikanten Korrelationen nach Bonferroni Korrektur (<math>p &lt; 0.002</math>) der kognitiven Parameter mit Realitätsverzerrungen (Wahn, Halluzinationen, Feindseligkeit, Misstrauen / Verfolgungswahn) und psychomotorischer Armut (Affektverflachung, emotionaler Rückzug, soziale Passivität / Apathie, mangelnder affektiver Rapport, Mangel an Spontanität / Sprachflüssigkeit)</li> <li>▪ Signifikante Korrelation der Desorganisation (Formale Denkstörungen, abstraktes Denkvermögen, Größenwahn, Erregung) mit Lern- und Abrufleistungen in der verbalen Modalität sowie der exekutiven Flexibilität</li> </ul>
<b>Mueller et al. (2004)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 100 Schizophrene, 62 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (Wortflüssigkeit, TMT, Block Design Test, WMS-R: visual Reproduction und prose Recall, Mooney Faces Closure, Stroop-Test)</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verbale Gedächtnisdefizite sagen die Gruppenzugehörigkeit am besten vorher</li> <li>▪ Verbale Gedächtnisleistung und geschätzter IQ sind sign. Prädiktoren für Desorganisation</li> <li>▪ Sign. neg. Korrelation zw. Wortflüssigkeit und Negativsymptomatik.</li> <li>▪ Keine sign. Korrelation von Positivsymptomatik mit kognitiven Leistungen</li> </ul>
<b>Klingenberg et al. (2006)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 151 Schizophrene, 40 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (Aufmerksamkeit (TMT, Verbal Fluency, Digit Span, CPT, Digit-Symbol), Gedächtnis (AVLT, RCFT), Abstraktion (WCST))</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine signifikante Korrelation der Desorganisation mit kognitiven Leistungen</li> <li>▪ Keine signifikante Korrelation des Positivsyndroms mit kognitiven Leistungen</li> <li>▪ Signifikante Korrelation in geringen Ausmaß zwischen dem Negativsyndrom und Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdysfunktionen</li> <li>▪ Auf Symptomebene hängt ein erschwertes abstraktes Denkvermögen mit geringeren Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen zusammen. Das Korrelationsausmaß ist gering.</li> </ul>
<b>Galderisi et al. (2009)</b>	<p><i>Stichprobe:</i> 498 ersterkrankte Schizophrene, 220 Gesunde</p> <p><i>Testung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychologie (RAVLT, TMT A &amp; B, Purdue Pegboard, Digit-Symbol-Test)</li> <li>▪ Psychopathologie (PANSS, CGI, CDSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Korrelationsausmaß der kognitiven Defizite mit psychopathologischen Dimensionen gering</li> <li>▪ Zwischen 3 % (Kognitive Flexibilität, verzögerter verbaler Abruf) und 7 % (Visuelles Scanning, psychomotorische Geschwindigkeit) der Leistungsvarianz ist durch die Schwere der Realitätsverzerrung erklärbar</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

Fortsetzung

Tabelle 8: Studienübersicht: Kognitive Defizite und dreidimensionaler Ansatz schizophrener Psychopathologie

<i>Autor (Jahr)</i>	<i>Methode</i>	<i>Ergebnisse</i>
Galderisi et al. (2009)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Korrelationen nach Bonferroni Korrektur (<math>p &lt; 0.0028</math>) zur Baseline-Datenerhebung zwischen PANSS-Faktor „Realitätsverzerrung“ (Wahn, Halluzinationen, Feindseligkeit, Misstrauen / Verfolgungswahn) und allen kognitiven Parametern, mit Ausnahme des Purdue Pegboard (total pegs with dominant hand). Keine signifikanten Korrelationen des PANSS-Faktors „Psychomotorischen Armut“ (Affektverflachung, emotionaler Rückzug, soziale Passivität / Apathie, mangelnder affektiver Rapport, Mangel an Spontanität / Sprachflüssigkeit) mit kognitiven Parametern. Desorganisation (Formale Denkstörungen, abstraktes Denkvermögen, Größenwahn, Erregung) korreliert signifikant mit dem RAVLT (total correct Trials 1-5, total correct on Delayed Recall trial)</li> </ul>

#### II.6.2.4 Kognitive Defizite und Symptomebene schizophrener Positivsymptomatik

Neuropsychologische Zusammenhangsanalysen schizophrener Stichproben, welche in Bezug auf die klinische Symptomatik selektiv ausgewählt wurden, fanden in der Empirie bislang verhältnismäßig wenig Berücksichtigung. Es ist jedoch durchaus denkbar, dass die klinische Heterogenität auf schizophrener Syndromebene nicht ausreichend reduziert wurde, um spezifische zugrundeliegende Neuropathologien zu identifizieren.

Ein Befund wurde in Bezug auf wahnhaftes und halluzinatorisches Erleben verhältnismäßig konsistent repliziert: Eine Assoziation der Positivsymptomatik mit einer Störung von Quellengedächtnisprozessen. Diese gehen mit einer reduzierten Fähigkeit der kontextuellen Zuordnung von Erinnerungen einher, also der Erinnerung, woher ein bestimmter Gedächtnisinhalt kommt. Quellengedächtnisprozesse haben einen relevanten Einfluss auf die Entwicklung und Art „unserer“ Kognitionen und zwar in dem Sinn, was „wir“ über unsere Umwelt und „uns“ denken und glauben (Johnson, Hashtroudi & Lindsay, 1993). Gestörten Quellengedächtnisprozessen wird insbesondere für die Erklärung produktiver Symptome der Schizophrenie eine besondere Relevanz zugeschrieben. Die Annahme geht davon aus, dass schizophrene Patienten Produkte des eigenen Geistes als von außen kommend oder gemacht erleben, da bei der Ausbildung von Gedächtnisspuren die Informationsquelle nicht mitgespeichert wird (vgl. Kapitell II, Abschnitt 4). Das Quellengedächtnis impliziert drei verschiedene Arten von Diskriminationsprozessen (Johnson et al., 1993):

- Die internal-externe Quellendiskriminabilität („reality source monitoring“) bezieht sich auf die Unterscheidungsfähigkeit von Erinnerungen aus gedanklichen und realen Quellen.

- Die externe Quellendiskriminabilität („external source monitoring“) bezieht sich auf die Unterscheidungsfähigkeit von Erinnerungen verschiedener realen Quellen.
- Die interne Quellendiskriminabilität („internal source monitoring“) bezieht sich auf die Unterscheidungsfähigkeit von Erinnerungen aus unterschiedlichen imaginativen Prozessen.

Die Fähigkeit zur Identifizierung der Quelle abgerufener Informationen besitzt für eine Vielzahl kognitiver Funktionen eine hohe Relevanz und basiert konzeptuell auf einer Kombination von Gedächtnis- und Entscheidungsprozessen. Störungen des Quellengedächtnisses werden ursächlich mit einer reduzierten Erinnerungsfähigkeit eines Ereignisses aufgrund gestörter Enkodierungsprozesse bei der episodischen Gedächtnisbildung und/oder Veränderung im Evaluationsprozess der Entscheidungsfindung in Zusammenhang gebracht. Die Störung in der Informationsenkodierung kann sich auf verschiedene Informationsaspekte (z. B. perzeptuelle, kontextuelle, emotionale und semantische Qualitäten der Information) beziehen und die Qualität abgespeicherter Informationen reduzieren. Ein spezieller Aspekt einer Enkodierungsstörung kontextueller Informationen bezieht sich auf die Quelle einer Erinnerung und führt bei defizitärer Kontextprozessierung zur Quellengedächtnisstörung. Die zweite Kategorie bezieht sich auf einen liberal veränderten Entscheidungsstil, wodurch die Diskriminationsentscheidung auf weniger Evidenzen und/oder einer erhöhten Bereitschaft zur externalen Quellenzuschreibung beruht („jumping to conclusion“, „decision bias“; vgl. Kapitel II, Abschnitt 4). Als neuronale Substrate werden insbesondere frontale und temporale Strukturen diskutiert (Johnson et al., 1993; vgl. Kapitel II, Abschnitt 4).

Quellengedächtnisprozesse wurden bislang mit verschiedenen „source monitoring“-Paradigmen untersucht, welche auf die Unterscheidungsfähigkeit von Gedanken und Gesprochenem (Seal, Aleman & McGuire, 2004) sowie die Identifikation der Quelle verschiedener externaler Ereignisse (Kinderman & Bentall, 1997; vgl. Kapitel II, Abschnitt 4) fokussieren. Neben sozialen Kognitionsparadigmen dienen Listenlernparadigmen der Erfassung von Quellengedächtnisprozessen. Diese entsprechen mit ihren Testcharakteristika des Erlernens und Erinnerns verbaler Informationen sowie deren Wiedererkennung unter Distraktorbedingung (semantisch und phonematisch ähnliche und unähnliche Wörter) einem metrischen Verfahren, welches die internal-externale und external-externale Diskriminationsfähigkeit anspricht (Johnson et al., 1993). Störungen dieser Diskriminationsfähigkeiten drücken sich in zwei Fehlerparametern aus (Winograd, 1968): Eine erhöhte Anzahl Interferenzen (Wortnennungen aus einer Interferenzliste im sofortigen und verzögerten freien Abruf) reflektiert ein Einordnungsdefizit eines Ereignisses in den entsprechenden situativen Kontext mit ursächlichem Diskriminationsdefizit von Erinnerungen aus unterschiedlichen externalen Quellen („external source monitoring“). Eine erhöhte

Anzahl Intrusionen (freie Wortnennung in der Lernphase, welche nicht in der zu lernenden Liste enthalten sind) spiegelt ein Erkennungsdefizit der Relevanz von Erinnerungen für eine aktuelle Situation mit ursächlichem Diskriminationsdefizit von Erinnerungen aus internalen und externalen Quellen („reality source monitoring deficit“; Brébion et al., 1999; Brébion, Smith, Gorman & Amador, 1997a; Brébion, Smith, Mark, Amador, Malaspina & Gorman, 1998a; Rizzo et al., 1996; Schwartz, Deutsch, Cohen, Warden & Deutsch, 1991; Servan-Schreiber, Cohen & Steingard, 1996; Sullivan et al., 1997). In Bezug auf die einer Quellengedächtnisstörung zugrundeliegenden Prozesse (Gedächtnisstörungen vs. Veränderungen in der Entscheidungsfindung) kommt im Listenlerntest ein liberal veränderter Antwortstil durch eine erhöhte Bereitschaft, Fang- oder Füllreize beim Wiedererkennen als Zielreize zu akzeptieren (falsch positives Wiedererkennen, „decision bias“), zum Ausdruck.

Gestörte Quellengedächtnisprozesse konnten bei wahnhaftem und halluzinatorischem Erleben verhältnismäßig konsistent repliziert werden (Bentall, Baker & Havers, 1991; Bentall & Slade, 1985; Brébion et al., 1997a, 1998a, 1999; Brunelin et al., 2007; Cahill, Silbersweig & Frith, 1996; Johns & McGuire, 1999; Moritz et al., 2001; Morrison & Haddock, 1997; Rankin & O'Carroll, 1995). Die Arbeitsgruppen um Brébion (1997a, 1998a, 1999) und Moritz (2001) verwendeten hierzu ein Listenlernparadigma. Brébion et al. (1998, 1999) erbrachte Hinweise auf Assoziationen zwischen einer erhöhten Intrusionsneigung mit einer stärkeren Ausprägung des Wahns und der Desorganisation, einer erhöhten Interferenzneigung mit wahn- und halluzinatorischem Erleben sowie eine gesteigerte falsch positive Wiedererkennenstendenz mit Halluzinationen. Moritz et al. (2001) replizierten einen Zusammenhang der Intrusionsneigung mit dem Positivsyndrom. Die Befunde sprechen nicht für eine Spezifität der internal-externalen und external-externalen Quellendiskriminationsstörung für Wahn oder Halluzinationen. Für die Beurteilung der Beziehung eines liberal veränderten Antwortstils in Listenlernparadigmen mit wahnhaftem und halluzinatorischem Erleben fehlen bislang ausreichende Beobachtungen. In einer Post-Hoc-Analyse teilten Brébion et al. (1999) die Stichprobe nach dem Ausmaß vorliegender Positiv- und Negativsymptomatik in vier Subgruppen (hohe vs. niedrige Ausprägung). Die Autoren berichten von einem inversen Zusammenhangsmuster der Fehlerparameter (Interferenzen und Intrusionen im freien Abruf, falsch positives Wiedererkennen): Schizophrene Patienten mit einer ausgeprägteren Positivsymptomatik machten signifikant mehr Fehler aller Arten im Vergleich zur Gruppe mit geringer Ausprägung produktiver Symptome. Umgekehrt ergaben sich in der Gruppe mit hoher Negativausprägung signifikant geringere Fehlerscores als bei Patienten mit geringer Negativsymptomatik. Dieses inverse Muster bildete sich in Bezug auf die Intrusionsneigung in den korrelationsanalytischen Untersuchungen von Moritz et al. (2001) nicht ab. Die Arbeitsgruppe wies zwar auf eine signifikant positive Korrelation mit dem Positivsyndrom hin, zeigte aber keinen inversen Zusammenhang mit der Negativsymptomatik.

Gestörte Enkodierungsprozesse im Rahmen der Gedächtnisbildung wurden in schizophrenen Stichproben mit Mischsymptomatik stabil reproduziert (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1.2), während die Befundlage zu gestörten Mechanismen der Kontextverarbeitung bei Schizophrenie nicht einheitlich ist (Thoma & Daum, 2005; Waters, Maybery, Badcock & Michie, 2004). Eine defizitäre Kontextprozessierung mit verminderten Arbeitsgedächtnisfunktionen der Aufrechterhaltung und Aktualisierung kontextueller Informationen für eine Weiterverarbeitung und/oder Bearbeitung aktueller Ereignisse wird vor allem mit einer zunehmenden Negativsymptomatik oder Desorganisation in Beziehung gesetzt (Menon, Anagnoson, Mathalon, Glover & Pfefferbaum, 2001; Perlstein, Carter, Noll & Cohen, 2001; Thoma et al., 2007). Veränderung im Evaluationsprozess der Entscheidungsfindung werden hingegen in erster Linie im Zusammenhang mit produktiv schizophrenen Symptomen diskutiert (vgl. Kapitel II, Abschnitt 4).

Weitere korrelative Analysen auf schizophrener Positivsymptomebene erbrachten Hinweise auf Zusammenhänge exekutiver Teilleistungen mit halluzinatorischer Symptomatik. Je schwerer das Ausmaß der Halluzinationen, umso defizitärer erwies sich die Problemlösefähigkeit und tendenziell die Abstraktionsfähigkeit. Wahnsymptomatik assoziierte mit geringeren verbalen Arbeitsgedächtnisdefiziten (Cohen & Docherty, 2005). Berenbaum, Kerns, Vernon und Gomez (2008) untersuchten eine Stichprobe von Patienten des schizophrenen Formenkreises, welche zum Untersuchungszeitpunkt wahnhaftes oder halluzinatorisches Erleben in einem geringen Ausmaß aufwiesen. Die Autoren fanden einen Zusammenhang geringerer verbaler und non-verbaler Gedächtnisleistungen mit einer zunehmenden Ausprägung der Halluzinationen. Dieser Befund blieb bei Ausparialisierung der Arbeitsgedächtnisleistung bestehen. Weiterhin zeigte sich eine tendenzielle Assoziation mit geringeren Arbeitsgedächtnisleistungen. Im Gegensatz hierzu korrelierte das wahnhaftes Erleben mit keiner der kognitiven Parameter signifikant.

*Zusammenfassend* weisen die Befunde auf schizophrener Symptomebene auf einen Zusammenhang schizophrener Positivsymptomatik mit einer reduzierten Fähigkeit der kontextuellen Zuordnung von Erinnerungen. Dies betrifft sowohl die Unterscheidungsfähigkeit von Erinnerungen aus unterschiedlichen externalen Quellen als auch von Erinnerungen aus gedanklichen und realen Quellen. Die Quellengedächtnisstörung scheint nicht spezifisch für eine bestimmte Art der Positivsymptomatik (Wahn/Halluzinationen) zu sein. Es existieren Hinweise, dass eine Veränderung im Evaluationsprozess der Entscheidungsfindung in Richtung eines liberalen Antwortverhaltens (falsch positives Wiedererkennen) zugrunde liegen könnte. Vereinzelt wurde ein zunehmendes halluzinatorisches Erleben mit geringeren Gedächtnisleistungen und einer abnehmenden Problemlösefertigkeit in Zusammenhang gebracht.

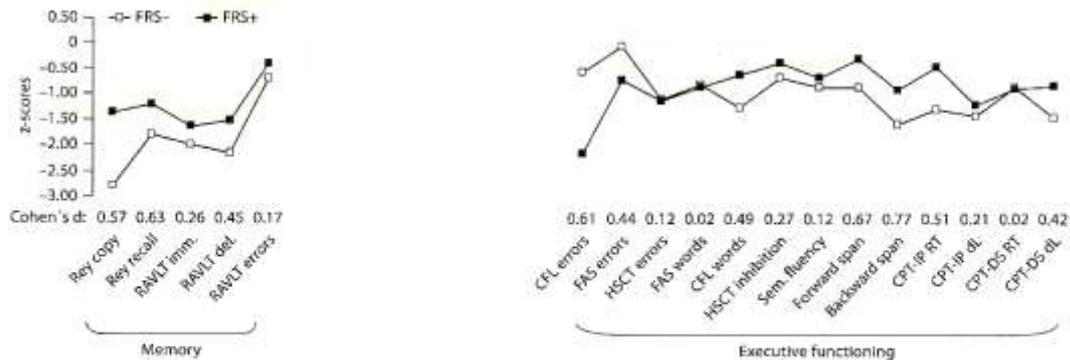
## II.6.2.5 Kognitive Defizite und selektive Subgruppen der Schizophrenie

Neuropsychologische Gruppenvergleiche schizophrener Stichproben, welche in Bezug auf die klinische Symptomatik selektiv ausgewählt wurden, fanden in der Empirie bislang selten Berücksichtigung. Bereits in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts wiesen verschiedene Arbeitsgruppen (Bornstein et al., 1990; Kremen et al., 1994; Zalewski et al., 1998) darauf hin, dass zur Identifikation neuropathologischer Korrelate die klinische Syndromebene eine noch zu hohe Heterogenität aufweise könne. Dies impliziert die Annahme unterschiedlicher neuropathologischer Prozesse bei Einzelsymptomen der Schizophrenie.

Einen hinsichtlich der schizophrenen Positivsymptomatik symptomorientierten Ansatz wählte die Arbeitsgruppe um Kremen (1994). Die Autoren verglichen die kognitiven Leistungen zweier Patientengruppen, welche nach dem Kriterium des Vorliegens eines systematisierten Wahns im Krankheitsverlauf klassifiziert wurden. Die untersuchte Stichprobe umfasste 41 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie, wovon 11 Patienten dem paranoiden Subtyp, 9 dem desorganisierten Subtyp, 20 dem undifferenzierten Subtyp und ein Patient dem residualen Typus zugeordnet werden konnte. Innerhalb der Patientengruppe mit einem nicht-paranoiden Subtyp wiesen 50 % einen systematisierten Wahn im Krankheitsverlauf auf. Die Patientengruppe mit systematisiertem Wahnerleben ließ bessere verbale Fähigkeiten und verbale Gedächtnisleistungen erkennen. Letzterer Gruppeneffekt konnte auf signifikante Leistungsunterschiede im sofortigen und verzögerten Abruf, nicht jedoch in der prozentualen Behaltensleistung über die Zeit ( $\text{delayed recall/immediate recall} \times 100$ ) zurückgeführt werden. Diese Leistungsunterschiede waren nicht bei einer kategorial-diagnostischen Subgruppenbildung derselben Stichprobe beobachtbar. Weiterhin ergaben sich Hinweise auf bedeutsame Unterschiede im Ausprägungsgrad und im kognitiven Profil. Die verbalen Fähigkeiten scheinen im Vergleich zu anderen kognitiven Funktionsbereichen bei Patienten ohne systematisierten Wahn stärker beeinträchtigt. Umgekehrt war diese Funktion bei Patient mit systematisiertem Wahn vergleichsweise weniger betroffen. Diese Effekte sind bei der verbalen Gedächtnisleistung in deutlich geringerem Ausmaß vorhanden. Die Gruppeneffekte in den Dimensionen Aufmerksamkeit (Daueraufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit), visuell-räumliche Fähigkeiten (visuelle Merkspanne), Psychomotorik, Exekutivfunktionen (Problemlösung) und visuelles Gedächtnis verfehlten eine statistische Signifikanz.

Waters, Badcock, Dragović und Jablensky (2009) kategorisierten Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis anhand des Vorliegens einer spezifischen produktiven Symptomatik innerhalb der letzten vier Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt. Dabei wies eine Gruppe mindestens zwei und eine andere Gruppe keines der folgenden Symptome auf: Auditorisch-verbale Halluzinationen und Ich-Störungen wie Gedankenlautwerden, -eingeb-

ung, -entzug, und/oder -ausbreitung, Gefühl des Gemachten, Beeinflussungserleben. Die Leistungsvergleiche der Patientengruppen und einer gesunden Kontrollgruppe erfolgten in Bezug auf Gedächtnisleistungen mit assoziierten mediotemporalen Dysfunktionen und Exekutivleistungen zur Messung der Integrität des Cortex prefrontalis als assoziiertes neuronales Korrelat. Die Leistungen beider Patientengruppen lagen unterhalb der von Gesunden, wobei die Patienten mit produktiver Symptomatik in der Mehrzahl der Testparameter vergleichsweise geringere Defizite aufweisen (vgl. Abbildung 9 und 10).



**Fig. 1.** z-score means for FRS+ and FRS- patients relative to controls, whose performance is set at 0 on measures of memory, lateralization and executive functioning, together with Cohen's d effect sizes comparing patient subgroups.

Abbildung 9: Neuropsychologische Profile selektiver Subgruppen mit auditorisch-verbale Halluzinationen und Ich-Störungen (Quelle: Waters et al. 2009)

Variables	FRS-	FRS+	Controls	p	Post hoc comparisons
<b>Memory tasks</b>					
RAVLT <sup>1</sup> immediate recall	20.4 ± 6.3	22.1 ± 6.6	30.0 ± 5.0	0.00	C > (FRS+ = FRS-) <sup>4</sup>
RAVLT <sup>1</sup> delayed recall	4.9 ± 3.0	6.4 ± 3.6	10.2 ± 2.5	0.00	C > (FRS+ = FRS-) <sup>4</sup>
RAVLT <sup>1</sup> errors	3.1 ± 3.8	2.50 ± 2.9	1.65 ± 2.1	n.s.	C = FRS+ = FRS- <sup>5</sup>
Rey Figure copy <sup>6</sup>	29.8 ± 4.8	32.3 ± 3.8	34.8 ± 1.8	0.00	FRS- < C (= FRS+) <sup>6</sup>
Rey Figure delayed recall <sup>1</sup>	13.3 ± 6.2	17.2 ± 6.1	24.8 ± 6.3	0.00	C > (FRS+ = FRS-) <sup>4</sup>
<b>Executive functioning</b>					
HSCT <sup>1</sup> inhibition latency	30.8 ± 19.0	25.8 ± 17.4	19.3 ± 17.5	n.s.	C = FRS+ = FRS- <sup>5</sup>
HSCT <sup>1</sup> inhibition errors	5.3 ± 3.6	5.7 ± 2.7	2.2 ± 2.8	0.00	C < (FRS+ = FRS-) <sup>4</sup>
FAS words generated <sup>2</sup>	30.2 ± 9.8	29.9 ± 14.2	38.7 ± 10.5	0.02	C = FRS- = FRS+ <sup>5</sup>
CFL words generated <sup>3</sup>	30.3 ± 9.5	36.5 ± 15.1	42.6 ± 9.6	0.01	FRS- < C (= FRS+) <sup>6</sup>
FAS number of errors <sup>2</sup>	1.78 ± 1.9	3.43 ± 4.9	1.90 ± 2.1	n.s.	C = FRS- = FRS+ <sup>5</sup>
CFL number of errors <sup>3</sup>	1.7 ± 1.7	3.5 ± 3.8	1.0 ± 1.2	0.01	FRS+ > C (= FRS-) <sup>6</sup>
Semantic fluency words <sup>3</sup>	14.5 ± 4.5	15.2 ± 6.4	17.9 ± 4.0	0.09	C = FRS+ = FRS- <sup>5</sup>
CPT-IP RT <sup>7</sup>	1,042.3 ± 235.8	933.4 ± 190.0	876.4 ± 126.7	0.00	FRS- > (C = FRS+) <sup>6</sup>
CPT-IP dl <sup>1</sup>	2.68 ± 1.6	3.02 ± 1.5	5.0 ± 1.7	0.00	C > (FRS+ = FRS-) <sup>4</sup>
CPT-IP cl <sup>2</sup>	0.23 ± 0.8	0.51 ± 1.5	-0.12 ± 0.6	0.01	FRS- > C (= FRS+) <sup>6</sup>
CPT-DS RT <sup>7</sup>	518.6 ± 67.1	520.2 ± 67.0	475.4 ± 50.9	0.00	C > (FRS+ = FRS-) <sup>4</sup>
CPT-DS dl <sup>1</sup>	4.50 ± 1.4	5.12 ± 1.5	5.97 ± 1.0	0.00	FRS- < C (= FRS+) <sup>6</sup>
CPT-DS cl <sup>2</sup>	0.35 ± 0.7	0.35 ± 0.9	0.19 ± 0.7	n.s.	C = FRS+ = FRS- <sup>5</sup>
Forward Span <sup>8</sup>	7.2 ± 1.8	8.7 ± 2.6	9.5 ± 2.7	0.02	FRS- < C (= FRS+) <sup>6</sup>
Backward Span <sup>1</sup>	4.4 ± 1.2	5.5 ± 1.6	7.0 ± 1.6	0.00	C > (FRS+ = FRS-) <sup>4</sup>

Values are means ± SD. FS-IQ = Full-Scale IQ.  
 NART: separate data for samples A and B are as follows: sample A (FRS-: M = 97.80, SD = 11.46; FRS+: M = 97.91, SD = 6.87; Controls: M = 104.96, SD = 7.88) and sample B (FRS-: M = 97.65, SD = 9.94; FRS+: M = 97.53, SD = 13.53; controls: M = 100, SD = 6.45).  
 Edinburgh Inventory: Separate IQ for samples A and B are as follows: sample A (FRS-: M = 68.56, SD = 38.44; FRS+: M = 39.47, SD = 36.01; controls: M = 69.32, SD = 41.50) and sample B (FRS-: M = 64.75, SD = 19.28; FRS+: M = 52.71, SD = 43.34; Controls: M = 28.50, SD = 68.1).  
 Sample to which tests were administered: <sup>1</sup> samples A and B, <sup>2</sup> sample A, <sup>3</sup> sample B.  
<sup>4</sup> Controls performed significantly better than both FRS+ and FRS- patients but there were no other significant group differences.  
<sup>5</sup> No significant differences between groups.  
<sup>6</sup> FRS- patients performed significantly worse than controls, while the performance of FRS+ patients was not significantly different than the other groups.  
<sup>7</sup> FRS+ patients performed significantly worse than both controls and FRS- patients but there were no other significant group differences.  
<sup>8</sup> FRS+ patients performed significantly worse than controls but there were no other significant group differences.  
<sup>9</sup> FRS- patients performed worse than both controls and FRS+ patients but there were no other significant group differences.

Abbildung 10: Gruppenvergleiche in Bezug auf neuropsychologische Leistungen (Quelle: Waters et al. 2009, modifiziert)

Die Leistungsunterschiede über alle drei Gruppen verfehlen bei der Gesamtfehlerneigung im verbalen Listenlernens, der Fehlerneigung bei der formallexikalischen Wortflüssigkeit und

der Inhibitionsfähigkeit eine Signifikanz. Post-Hoc-Analysen ergaben, dass die Patientengruppen in der Mehrzahl der Testparameter des Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen keine substanziellen Leistungsunterschiede aufweisen. Eine Ausnahme stellt die bedeutsam erhöhte Reaktionszeit bei korrekten Reaktionen in der Identical Pairs-Version des CPT bei der Patientengruppe ohne produktive Symptomatik dar. Die Reaktionszeit der Patienten mit produktiver Symptomatik weicht hier nicht relevant von Gesunden ab.

*Zusammenfassung.* Die Befunde von Waters et al. (2009) und Kremen et al. (1994) stehen somit nicht im Einklang hinsichtlich der verbalen Gedächtnisleistung. Einschränkend muss auf Unterschiede in den eingesetzten Untersuchungsverfahren hingewiesen werden: Die Arbeitsgruppe um Kremen (1994) erfasste komplexere verbale Gedächtnisleistungen mit dem Paradigma „Geschichten lernen (WMS-R)“, während Waters et al. (2009) Wortlistenlernen einsetzte. Umgekehrt umfasste die Testbatterie von Waters et al. (2009) nicht die Testverfahren, welche Kremen et al. (1994) mit dem sprachlichen Fähigkeiten assoziierte (WAIS-R Subtests: vocabulary, similarities, spelling). Unter Berücksichtigung dieses Aspekts gaben die Untersuchungen für sich Hinweise auf vereinzelte Profilunterschiede. Hier besteht deutlich weiterer Forschungsbedarf.

#### **II. 6.2.6 Neuropsychologische Cluster bei Schizophrenie**

Zahlreiche methodische und theoretische Aspekte stellen die Nützlichkeit einer auf der klinischen Phänomenologie basierende kategoriale oder dimensionale Klassifikation der Schizophrenie zur Reduktion der Heterogenität in Frage (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.3). Hierzu zählen die Instabilität klinischer Subtypen über den Erkrankungsverlauf, basierend auf intraindividuellen Veränderungen hinsichtlich Symptomprofil und -ausprägung, und die Verwendung psychopathologischer Ratingskalen, welche subjektiv berichtete Daten zugrundelegen. Letzteres setzt eine hohe Reflexionsfähigkeit und Compliance des Patienten voraus und erfordert eine subjektive Interpretation.

Das Verständnis der Schizophrenie als neurokognitive Störung (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1) impliziert die Suche nach pathologischen Ursachen auf neuronaler Ebene. Kognitive Leistungsminderungen zeichnen sich im Gegensatz zur klinischen Phänomenologie durch einen direkten Zusammenhang mit neuronalen Dysfunktionen aus. Dass der schizophrenen Heterogenität kognitive Subgruppen zugrundeliegen könnten, wird durch verschiedene empirische Befunde nahe gelegt: Es scheint eine substanziell höhere Variabilität neuropsychologischer Leistungen im Vergleich zu Gesunden (Dollfus et al., 2002; Gooding & Tallent, 2001; Seidman et al., 1997) vorzuliegen, welche nicht durch demografische oder klinische Faktoren erklärbar ist. Weiterhin existieren Hinweise auf eine schizophrene Subgruppe mit weit gehend unauffälliger kognitiver Leistungsfähigkeit

(Goldstein et al., 1996; Heinrichs & Award, 1993; Hill et al., 2002; Kuperberg & Heckers, 2000; Reichenberg et al., 2008; Snitz & Daum, 2001; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1).

Das Konzept neurokognitiver Cluster zur Reduktion schizophrener Heterogenität lässt zudem weitere Vorteile vermuten: Im Vergleich zur klinischen Symptomatik erwiesen sich die kognitiven Leistungsminderungen als weitgehend unabhängig vom Erkrankungsverlauf (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.3), was eine hohe zeitliche Stabilität kognitiver Subtypen vermuten lässt. Weiterhin liegen der Subgruppenbildung objektive Testdaten zugrunde.

Im folgenden Absatz soll das Vorgehen von Hill et al. (2002) aufgrund seiner inhaltlichen Bedeutung für die vorliegende Arbeit exemplarisch vorgestellt werden: Hill et al. (2002) klassifizierten 151 schizophrene Patienten mittels hierarchischer und iterativer Clusteranalysen auf Basis kognitiver Testleistungen. Die Testbatterie umfasste klassisch neuropsychologische Verfahren zu visuellen und verbalen Gedächtnisleistungen (u. a. Listen und Geschichten lernen, visuelle Reproduktion), Exekutivfunktionen (Problemlösung), Aufmerksamkeitsleistungen (u. a. Daueraufmerksamkeit, selektive Aufmerksamkeit, verbale Informationsverarbeitungskapazität und -geschwindigkeit), räumliche Fertigkeiten (visuelle Merkspanne), Psychomotorik und sprachliche Fertigkeiten (u. a. kategoriale und formal-lexikalische Wortflüssigkeit, Benennungsfähigkeit). Es ergab sich eine 4-Clusterlösung (vgl. Abbildung 11 und 12): Zwei Extremcluster, welche durch eine ausgeprägte globale Funktionsbeeinträchtigung bzw. normale kognitive Leistungsfähigkeit charakterisiert waren. Annähernd 50 % aller Patienten wurden dem zweiten Cluster zugeordnet. Der Beeinträchtigungsgrad variierte innerhalb dieses „normalen“ Clusters zwischen durchschnittlichen Leistungen und sehr leichten Beeinträchtigungen, letztere insbesondere in verbalen Gedächtnisfunktionen. Innerhalb der beiden übrigen Cluster bestanden Akzentuierungen einzelner Funktionsbereiche: Cluster III war durch ein stärkeres Exekutivdefizit im Vergleich zu Gedächtnisleistungen gekennzeichnet. Patienten des Clusters IV wiesen hingegen stärkere Gedächtnisdefizite im Vergleich zu exekutiven Funktionseinschränkungen auf.

In Bezug auf den Zusammenhang der neurokognitiven Cluster mit der klinischen Symptomatik verglichen Hill et al. (2002) die Cluster hinsichtlich demografischer und klinischer Parameter. Sowohl bei den demografischen (Geschlecht, Alter, Bildung, sozioökonomischer Status der Eltern) als auch bei den klinischen (Erkrankungsdauer, Brief Psychiatric Rating Scale [BPRS], Scale for the Assessment of Negative Symptoms [SANS], Scale for the Assessment of Positive Symptoms [SAPS], spezifische Positiv- und Negativsymptomatik) Variablen ergaben sich mit nachfolgenden Ausnahmen keine substantiellen Unterschiede (vgl. Abbildung 13): Das mittlere Erkrankungsalter des Clusters mit normaler Leistungsfähigkeit war signifikant höher im Vergleich zum Cluster mit Akzentuierung der Gedächtnisdefizite. Das Cluster mit normaler Leistungsfähigkeit beinhaltete signifikant mehr Personen mit wahnhaftem Erleben im Vergleich zum Cluster mit

Akzentuierung der Exekutivdefizite. Das Intelligenzniveau war im „normalen“ Cluster signifikant höher als im Cluster mit schwerem globalem Defizit. Weiterhin enthielt das „normale“ Cluster deutlich mehr Patienten vom paranoiden Subtyp. Diese wurden den Clustern mit schwerem globalem Defizit bzw. Akzentuierung der Gedächtnisdefizite überproportional seltener zugeordnet. Ein inverses Zuordnungsmuster zeigt sich bei Patienten mit desorganisiertem oder residualem Typus. Sie sind überproportional häufig in den Clustern mit schwerem globalem Defizit bzw. Akzentuierung der Gedächtnisdefizite und mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit im „normalen“ Cluster enthalten.

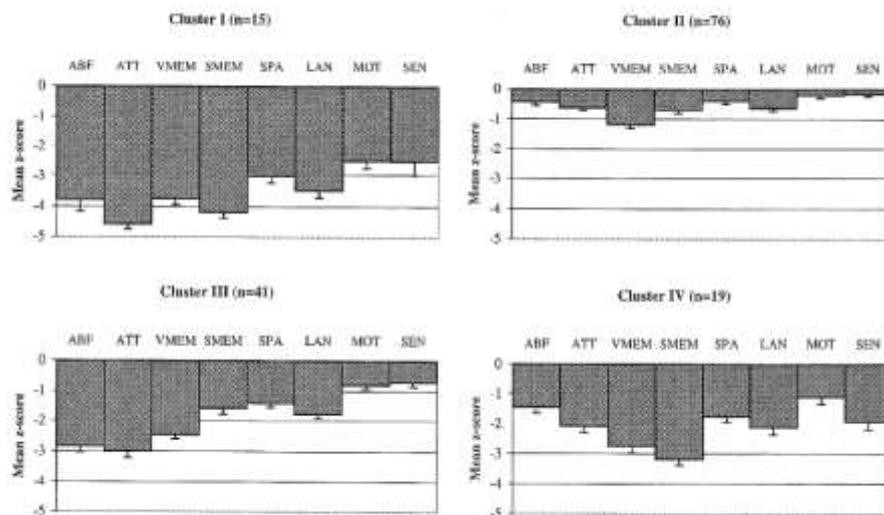


Fig. 1. Mean neuropsychological profiles ( $\pm$  SEM) of the four neurocognitive clusters. Neuropsychological functions are abstraction (ABF), attention (ATT), verbal memory (VMEM), visual-spatial memory (SMEM), language (LAN), spatial abilities (SPA), sensory-perception (SEN), and motor skills (MOT). Cluster I: Severe and Profound Global Dysfunction; Cluster II: Near Normative Performance with Mild Dysfunction in Verbal Memory; Cluster III: Moderate-sev with more Prominent Executive than Memory Dysfunction; Cluster IV: Moderate-severe with more Prominent Memory than Executive Dysfunction.

Abbildung 11: Neuropsychologische Profil der neurokognitiven Cluster (Quelle: Hill et al. 2002)

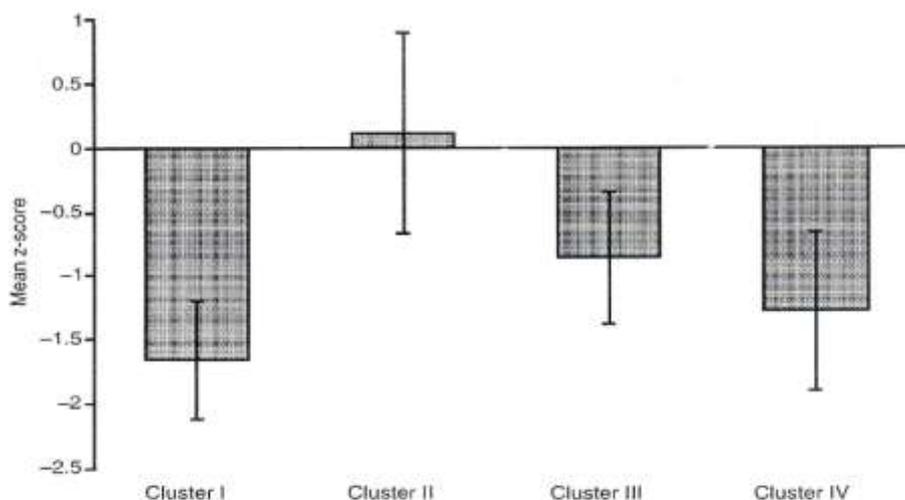


Fig. 2. Cluster means ( $\pm$  SEM) for estimated intellectual skills (combined WAIS-R Vocabulary and Block Design). Cluster II (near normative performance) displayed significantly higher intelligence scores than any other cluster. On the other hand, cluster I (diffuse and profound dysfunction) had lower intelligence scores than clusters II or III.

Abbildung 12: Mittlerer Defizitgrad der neurokognitiven Cluster (Quelle: Hill et al., 2002)

Variable	Neurocognitive cluster			
	Cluster I n = 15	Cluster II n = 76	Cluster III n = 41	Cluster IV n = 19
Sex, M/F	9/6	44/32	23/18	12/7
Age	37.00 ± 12.58	31.39 ± 9.69	31.44 ± 10.48	30.86 ± 9.96
Education	11.20 ± 1.21	13.97 ± 2.10	12.56 ± 1.70	12.00 ± 2.16
Parental education	10.50 ± 1.52	13.15 ± 2.93	12.58 ± 2.57	12.17 ± 2.72
Age of onset	23.75 ± 5.51	24.60 ± 6.74	23.67 ± 6.94	19.50 ± 4.97
Illness duration	8.04 ± 4.33	6.43 ± 5.93	7.94 ± 9.12	10.23 ± 7.88
No. of hospitalizations	4.27 ± 6.40	2.50 ± 5.83	1.65 ± 2.55	3.50 ± 4.82
BPRS total	44.80 ± 10.35	44.00 ± 9.46	42.78 ± 12.15	44.89 ± 12.19
SANS total	52.93 ± 26.85	35.77 ± 20.99	45.29 ± 27.81	46.11 ± 27.46
SAPS total	43.80 ± 24.87	37.67 ± 19.99	32.27 ± 19.43	39.58 ± 28.61
Negative – Affect	2.27 ± 1.10	1.96 ± 1.22	2.34 ± 1.41	2.37 ± 1.61
Negative – Alogia	2.73 ± 1.33	1.21 ± 1.36	2.05 ± 1.45	2.42 ± 1.46
Negative – Anhedonia	3.13 ± 1.46	2.79 ± 1.35	2.66 ± 1.37	2.63 ± 1.57
Negative – Avolition	3.07 ± 1.33	2.03 ± 1.40	2.10 ± 1.56	2.21 ± 1.32
Negative – Attention	2.20 ± 1.57	0.95 ± 1.20	1.83 ± 1.30	1.74 ± 1.63
Positive – Hallucination	2.80 ± 1.66	2.21 ± 1.52	1.88 ± 1.60	2.47 ± 1.74
Positive – Delusion	3.07 ± .96	3.19 ± 1.14	2.41 ± 1.20	2.58 ± 1.35
Positive – Bizarre	1.40 ± 1.30	0.89 ± 1.18	1.15 ± 1.28	1.68 ± 1.29
Positive – Thought Dis.	2.27 ± 1.83	1.41 ± 1.32	2.00 ± 1.38	1.68 ± 1.38
Negative composite	2.24 ± 1.13	1.67 ± .94	2.00 ± 1.22	2.06 ± 1.23
Dis./Thgt composite	1.60 ± 1.16	1.12 ± .77	1.42 ± .79	1.43 ± .99
Pos-/Host composite	2.70 ± 1.28	2.97 ± 1.18	2.52 ± 1.33	2.22 ± 1.08
Schneiderian composite	1.74 ± 1.10	1.46 ± 1.12	1.05 ± .91	1.68 ± 1.28

Abbildung 13: Demografische, historische und klinische Daten der neurokognitiven Cluster (Quelle: Hill et al., 2002)

Goldstein et al. (1998) replizierten ebenfalls eine 4-Clusterlösung mit zwei Extremclustern, welche durch ein unauffälliges kognitives Profil und ein schweres, diffuses Defizitprofil gekennzeichnet sind. Die restlichen beiden Cluster sind durch ein verhältnismäßig moderates Defizitprofil mit unterschiedlichen Akzentuierungen (ausgeprägteres psychomotorisches Defizit vs. ausgeprägteres Defizit des abstrakten Denkvermögens) charakterisiert. Diese Clusterlösung replizierten die Autoren über verschiedene neuropsychologische Variablensätze (Clusteranalyse I: Halstead Category Test, WCST, Halstead Tactual Performance Test, TMT / Clusteranalyse II: WAIS / Clusteranalyse III: kombinierte Testbatterie). Die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Clustern differierte zum Teil über die Clusterlösungen, was die Autoren mit unterschiedlichen psychometrischen Eigenschaften der eingesetzten Testverfahren in Zusammenhang bringen. Konsistent über alle Clusterlösungen ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede in Bezug auf das Alter, das Bildungsniveau, den Intelligenzquotienten und die Lesefähigkeit. Tendenziell wies über alle Clusterlösungen das Extremcluster mit „unauffälligem kognitiven Profil“ im Vergleich zu den anderen das geringste Alter, das höchste Bildungsniveau und den höchsten IQ auf. In keiner der vier Clusterlösungen ergaben sich post-hoc Gruppenunterschiede beim Erkrankungsalter und der Anzahl/Länge bisheriger stationärer Behandlungen. Innerhalb der WAIS-Clusterlösung erhalten die Patienten mit schwerem globalem Defizitprofil die meisten psychopharmakologischen Kombinationstherapien und sind am längsten erkrankt.

Die neurokognitive Clusterlösung der Arbeitsgruppe um Heinrichs und Award (1993) basiert auf kognitiven Parametern des WCST, der Intrusionsneigung im California Verbal Learning Test [CVLT], bilateral feinmotorischen Fertigkeiten im Purdue Pegboard und dem Intelligenzquotienten im WAIS-R. Die Autoren assoziierten verminderte Testleistungen mit Dysfunktionen des Gyrus prefrontalis, hippocampal-diencephaler, basalganglionärer Strukturen bzw. einer generell verminderten kognitiv-zerebralen Funktionsfähigkeit. Konträr zu Goldstein et al. (1998) und Hill et al. (2002) sprechen die Ergebnisse für eine fünf Clusterlösung: Zwei Extremcluster mit normaler kognitiver Funktionsfähigkeit bzw. mit milder multifokaler Dysfunktion, ein Cluster mit selektivem Exekutivdefizit, ein Cluster mit selektiven exekutiven und motorischen Defiziten und ein Cluster mit selektiv motorischem Defizit. Die Gruppenvergleiche erfolgten ausschließlich in Bezug auf demografische und klinische Parameter. Unterschiede ergaben sich im Alter, der Erkrankungsdauer und dem Ausmaß bisheriger Behandlungen: Das „motorische“ Cluster ist signifikant älter als der „Exekutive“ und der „kognitiv normale“ Subtyp. Die Patienten des Clusters mit moderater multifokaler Dysfunktion sind ebenfalls signifikant älter als die beiden letztgenannten Cluster. Der „motorische“ Subtyp weist zudem eine längere Erkrankungsdauer sowie ein höheres Ausmaß bisheriger stationärer Behandlungen im Vergleich zu den Patienten mit unauffälligem kognitivem Leistungsprofil auf. Das Ausmaß stationärer Behandlungen dieses Subtyps ist zudem höher im Vergleich zum „Exekutiven“ Cluster. Das Behandlungsausmaß des „exekutiven“ Clusters ist wiederum höher als beim Cluster mit normalen Testleistungen. Ferner ergaben sich bedeutsame Unterschiede zwischen den Clustern bei der Häufigkeitsverteilung des Geschlechts. 80 % aller Personen, die dem „exekutiv-motorischen“ Subtyp zugeordnet wurden, sind männlich, während die Häufigkeitsrate in den anderen Clustern bei 65 % liegt. Keine Clusterunterschiede ergaben sich bei den Variablen Erkrankungsbeginn, Bildungsniveau, elterlicher sozioökonomischer Status, neuroleptischer oder Anti-Parkinson-Medikation. Zusammenfassend scheint sich insbesondere das „motorische“ Cluster in demografischen (Alter) und klinischen (Erkrankungsdauer, Hospitalisierung) Parametern gegenüber dem „normalen“ Extremcluster zu unterscheiden.

*Zusammenfassung.* Im Zusammenhang mit der Diskussion um Stabilität und Validität der verschiedenen auf klinischer Phänomenologie beruhenden Klassifikationsansätzen betonen Heinrichs und Award (1993) sowie McDermid Vaz und Heinrichs (2002) den Nutzen kognitiver Subtypen zur Reduktion der schizophrenen Heterogenität. Im Gegensatz zur klinischen Phänomenologie zeichnen sich kognitive Leistungsminderungen durch einen direkten Zusammenhang mit neuronalen Dysfunktionen aus, wodurch dieser Ansatz vielversprechend für die Untersuchung vermittelnder neuronaler Dysfunktionen klinisch schizophrener Symptomatik erscheint. In der Mehrzahl der clusteranalytischen Bildung neurokognitiver Subtypen wurde eine 4-Clusterlösung erzielt, wobei jeweils zwei Extremcluster wiederholt repliziert werden konnten: Eine Subgruppe mit normaler oder

annähernd normaler kognitiver Leistungsfähigkeit und eine weitere mit einem globalen Defizitprofil (Goldstein, 1990; Goldstein et al., 1998; Goldstein & Shemanskey, 1995; Hill et al., 2002; Horan & Goldstein, 2003). Das Ausmaß der Leistungsbeeinträchtigung des zweiten Extremclusters variiert zwischen den Untersuchungen mit der Tendenz zu einer schwergradigen Ausprägung. Die beiden weiteren Cluster zeichnen sich durch Akzentuierungen in einzelnen Funktionsbereichen aus. Die relativ beeinträchtigteren kognitiven Funktionsbereiche variieren über die verschiedenen Studien. Es bestehen Hinweise auf Unterschiede zwischen den neurokognitiven Subtypen in demografischen (Alter, Bildungsniveau, IQ), klinischen (Erkrankungsalter und -dauer) und psychopathologischen (Positivsymptomatik) Parametern.

Tabelle 9: Studienübersicht: Neuropsychologische Cluster der Schizophrenie

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Ergebnisse</b>
<b>Heinrichs &amp; Award (1993)</b>	<i>Stichprobe:</i> 104 Schizophrene <i>Testung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (CVLT, Purdue Pegboard Test, WAIS-R, WCST)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 Clusterlösung: „unauffälliges kognitives Profil“, „diffuses Defizitprofil-multifokale Dysfunktion“, „selektives motorisch-Basalganglien Defizit“, „selektives exekutiv-präfrontales Defizit“ und „exekutiv-motorisches Defizit“</li> <li>Unterschiede zwischen den Clustern beim Alter, Erkrankungsdauer und Ausmaß bisheriger Behandlungen</li> <li>Insbesondere das „motorische“ Cluster unterscheidet sich in demografischen (Alter) und klinischen (Erkrankungsdauer, Hospitalisierung) Parametern gegenüber dem „kognitiv unauffälliger“ Cluster</li> </ul>
<b>Goldstein et al. (1998)</b>	<i>Stichprobe:</i> 221 Schizophrene <i>Testung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (TMT, WCST, Halstead Category Test, Halstead Tactual Performance Test, WAIS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Replizierung einer 4 Clusterlösung, basierend auf drei unterschiedlichen Sets kognitiver Parameter (WAIS / Abstraktionsbatterie / WAIS und Abstraktionsbatterie)</li> <li>Clusterlösung umfasste jeweils zwei Extremcluster (unauffälliges kognitives Profil und schweres, diffuses Defizitprofil) sowie zwei Clustern mit moderatem Defizitprofil und unterschiedlichen Akzentuierungen</li> <li>Signifikante Clusterunterschiede über alle drei Clusterlösungen hinweg hinsichtlich des Alters, Bildungsniveaus und dem IQ: Das Cluster mit unauffälligem kognitivem Profil wies das geringste Alter, das höchste Bildungsniveau und den höchsten IQ auf</li> </ul>
<b>Hill et al. (2002)</b>	<i>Stichprobe:</i> 151 Schizophrene <i>Testung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropsychologie (CVLT, WMS-R, CPT, WCST, TMT A &amp; B, Digit- span, Block Design, Digit Symbol, Finger Tapping Test, kategoriale und lexikalische Wortflüssigkeit, Boston Naming Test)</li> <li>Psychopathologie (BPRS, SANS, SAPS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 Clusterlösung: 2 Extremcluster mit ausgeprägtem globalen Defizit bzw. unauffälligem kognitiven Profil, „selektives Aufmerksamkeits- / Exekutivdefizit“, „selektives Gedächtnisdefizit“</li> <li>inverses Zuordnungsmuster der klinischen Subtypen: Zuordnung paranoider Patienten signifikant häufiger zu „normalem“ kognitiven Cluster, seltener zu Cluster I (schweres globales Defizit) und Cluster IV (moderates bis schweres Defizit mit stärkerem Gedächtnisdefizit). Desorganisierter und residualer Typus zeigen umgekehrtes Zuordnungsverhältnis</li> <li>Bis auf 2 Ausnahmen keine substanziellen Unterschiede zwischen den Clustern hinsichtlich demografischer oder klinischer Variablen: Erkrankungsalter signifikant höher bei „normalem“ Cluster im Vergleich zum Cluster IV. „Normales“ Cluster beinhaltet mehr wahnhaft Patienten als Cluster III (relativ höheres Aufmerksamkeits- und Exekutivdefizit)</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung

### II.6.3 Statistisch-methodische Einschränkungen

Ausreichend konsistente Ergebnisse, welche eine fundierte und differenzielle Zuordnung spezifischer kognitiver Störungen zu einer schizophrenen Psychopathologie zulassen, konnten bislang nicht erzielt werden. Die bisherige Forschungslage spricht eher dafür, dass ein Großteil der schizophrenen Symptomatik nicht durch die kognitiven Fehlleistungen erklärt werden kann. Verschiedene Aspekte erschweren jedoch die Vergleichbarkeit der Befunde; vor ihrem Hintergrund ist auch die inkonsistente Forschungslage zu betrachten:

*Heterogenität: Art der Psychopathologie und Klassifizierungskriterien.* Zalewski et al. (1998) diskutieren verschiedene methodische Einschränkungen von Untersuchungen zum Zusammenhang kognitiver Defizite mit kategorial-diagnostischen Subtypen der Schizophrenie. Ein Kritikpunkt bezieht sich auf die Varianz verwendeter Kriterien zur Klassifizierung schizophrener Subtypen und die damit einhergehende mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Ältere Studien verwenden darüber hinaus oftmals keine standardisierten Untersuchungsverfahren und berichten häufig keine zugrundegelegten diagnostischen Kriterien. Jüngere Studien arbeiten aufgrund der Anwendung klinischer Klassifikationssysteme (DSM, International Classification of Disease [ICD]) standardisierter, unterliegen hiermit jedoch auch deren Veränderungen über die Zeit. Desweiteren steht beim paranoiden Subtypus nach DSM-IV-TR beispielsweise eine starke Beschäftigung mit Wahnphänomenen oder häufige akustische Halluzinationen im Vordergrund, jedoch können sekundär auch desorganisierte Sprache, desorganisiertes oder katatonisches Verhalten sowie Affektveränderungen vorliegen. Inverse Kriterien bestimmen den desorganisierten Typ der Schizophrenie. Dies zeigt, dass unklar bleibt, ob und in welchem Ausmaß potenzielle Korrelationseffekte durch vorliegende oder auch fehlende Psychopathologien erklärbar sind. Auch der Beitrag spezifischer Einzelsymptome bleibt offen. Ein weiterer Kritikpunkt bezieht sich auf die mangelnde Stabilität der klinischen Subtypen über den Erkrankungsverlauf. Die klinische Heterogenität ist nicht nur für die vorgenannten Gruppenvergleiche relevant, sondern trifft bis auf wenige Ausnahmen auch auf korrelative Untersuchungen zu. Diese wurden bislang vorrangig an Patienten mit Mischsymptomatik oder ausgeprägter Negativsymptomatik durchgeführt. Die heterogene Symptomatik der untersuchten Populationen könnte bei der Annahme unterschiedlicher neuropathologischer Prozesse einzelner schizophrenen Syndrome eine inkonsistente und/oder mangelnde Befundlage begründen.

*Weitere methodische Probleme* klinisch-schizophrener Subtypenanalysen:

1. unpräzise oder fehlende Angaben zu Schwere und Art vorliegender Symptomatik zum Untersuchungszeitpunkt
2. kleine Stichprobenumfänge
3. heterogene klinisch-diagnostische Vergleichsgruppen: Zahlreiche Unter-

suchungen fassen verschiedene klinisch-diagnostische Subtypen (z. B. undifferenzierter, residualer, hebephrener Typus) zu einer Vergleichsgruppe zusammen. Die Folge könnte eine Verwischung potenzieller Charakteristika dieser Vergleichstypen sein.

4. fehlende Parallelisierung der Untersuchungsgruppen in Bezug auf potenziell konfundierende demografische und klinische Faktoren. Bei Bornstein et al. (1990) beispielsweise weisen Patienten mit undifferenziert/desorganisiertem Typus a-priori die höchsten Ratings hinsichtlich der Symptomschwere, das geringste Bildungsniveau und die höchste neuroleptische Behandlungsdosis (CPM) auf. Unter Kontrolle dieser Faktoren verliert eine Vielzahl von Gruppeneffekten zu Ungunsten dieses Typus an statistischer Bedeutung.

Diese methodischen Einschränkungen lassen sich in ihren Grundüberlegungen teilweise auf andere vorgestellte Untersuchungsansätze zum Zusammenhang kognitiver Leistungen mit schizophrener Psychopathologie übertragen.

*Faktorenanalytische Differenzierungsansätze schizophrener Psychopathologie.* Die Vergleichbarkeit empirischer Befunde aus Untersuchung zum Zusammenhang kognitiver Leistungsminderungen mit faktorenanalytisch gewonnenen Dimensionen schizophrener Psychopathologie wird zunächst durch die Zugrundelegung unterschiedlicher Differenzierungsansätze geschmälert. Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um die Konzepte „schizophrener Positiv- und Negativsymptomatik (Andreasen & Olsen, 1982)“ und „Dreidimensionaler Ansatz schizophrener Psychopathologie (Liddle, 1987, 1995)“. Diese beiden Differenzierungsansätze implizieren eine unterschiedliche Anzahl und Struktur unabhängiger schizophrener Symptomcluster. Darüber hinaus differieren Anzahl und Art der Zuordnungen einzelner Psychopathologien zu den extrahierten Dimensionen zwischen den verschiedenen Studien (Andreasen et al., 1995; Andreasen & Olsen, 1982, Arndt et al., 1991; Liddle & Barnes, 1990; Miller et al., 1993; Mueller et al., 2004).

*Psychopathologische Skalen.* Im Rahmen der faktorenanalytischen Ermittlung psychopathologischer Dimensionen der Schizophrenie kamen in der Empirie unterschiedliche Skalensysteme zur Anwendung: Die PANSS (Addington & Addington, 2002; Binder et al., 1998; Brébion et al., 1999; Moritz et al., 2002; Mueller et al., 2004), die BPRS (Aleman et al., 1999; Binder et al., 1998; Hill, Ragland, Gur & Gur, 2001; Hill et al., 2002) sowie eine Kombination der beiden Skalen (SAPS, SANS) von Andreasen (1983, 1984; Aleman et al., 1999; Binder et al., 1998; Cuesta & Peralta, 1995; Hill et al., 2001, 2002; Hoff et al., 1992; O'Leary et al., 2000). Die Verwendung unterschiedlicher psychopathologischer Fremdbeurteilungsverfahren bedingt eine mangelnde Vergleichbarkeit der empirischen Befunde, da die eingesetzten Ratingskalen differierende Spektren und eine unterschiedliche Anzahl psychopathologischer Phänomene erfassen. Beispielsweise stammt die Mehrzahl der

18 BPRS-Items aus der psychopathologischen Globalskala der PANSS. Items der PANSS-Positiv- und Negativskala sind nur in geringem Maße enthalten. Die PANSS-Positivskala besteht aus sieben Items zu Wahn, Halluzinationen und formalen Denkstörungen, misst jedoch auch das Ausmaß an Feindseligkeit und Erregung (vgl. Kapitel III, Abschnitt 9.1). Nicht unerwähnt bleiben sollte, dass die Definition der schizophrenen Positiv- und Negativsymptomatik im DSM-IV-TR eng gefasst ist (vgl. Kapitel II, Abschnitt 1.2) und die entsprechenden Summenscores der zuvor genannten Skalen darüber hinausgehende Psychopathologien enthalten.

*Schwere der Psychopathologie.* Die in der Empirie berichteten Summenscores der psychopathologischen Fremdbeurteilungsskalen sprechen in der Mehrzahl der Fälle für geringe bis fehlende Symptomausprägungen zum Messzeitpunkt. Dies gilt insbesondere für die Positivsymptomatik. Die Feststellung spezifischer Zusammenhangsmuster kognitiver Leistungsabweichungen mit klinischer Symptomatik als Hinweis auf gemeinsame zugrundeliegende Neuropathologien setzt jedoch das Vorhandensein einer relevanten Psychopathologie, ggf. auch in einer bestimmten Ausprägung, voraus. Darüber hinaus lassen fast alle Studien aufgrund mangelnder Angaben keine konkrete Einschätzung des Ausprägungsgrades einzelner klinischer Phänomene (z. B. Wahn, Halluzinationen) zu.

*Abstraktionsebene.* Berichte über korrelative Zusammenhänge auf Itemebene der zuvor genannten psychopathologischen Skalen mit neuropsychologischen Parametern scheinen in der bisherigen Literatur weitgehend zu fehlen. Ein symptomorientierter Untersuchungsansatz erscheint jedoch aufgrund der Heterogenität des Erkrankungsbildes hilfreich zur Identifikation neuronaler Mechanismen schizophrener Psychopathologie, wie Wahn und Halluzinationen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 7).

*Kognitive Variabilität.* Eine weitere grundsätzliche Problematik bei der Feststellung differenzieller Zusammenhangsprofile ist die hohe kognitive Leistungsvariabilität schizophrener Patienten. Wie bereits in Abschnitt 6.1.1 dieses Kapitels erwähnt, bestehen große interindividuelle Unterschiede im kognitiven Beeinträchtigungsgrad schizophrener Patienten (Goldstein et al., 1996, 1998; Heinrichs & Award, 1993; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Hill et al., 2002; Kuperberg & Heckers, 2000; Reichenberg et al., 2008; Rund & Borg, 1999; Snitz & Daum, 2001). Als mögliche Ursachen der kognitiven Variabilität werden verschiedene Aspekte diskutiert: Zugrundeliegende neurokognitive Subtypen der Schizophrenie, ein dimensionaler Ausdruck der Erkrankungsschwere, der Einfluss konfundierender Faktoren wie Stichproben- und Testcharakteristika.

*Neuropsychologische Skalen.* Über die große Anzahl von Studien zu kognitiven Defiziten bei Schizophrenie und deren Beziehung zur schizophrenen Psychopathologie kamen eine Vielzahl neuropsychologischer Untersuchungsverfahren mit differierenden Leistungsanforderungen (z. B. CPT-AX vs. CPT-IP) zur Anwendung. Zudem lagen in einer Vielzahl der Studien kognitive Dimensionen und/oder Summenscore der Analyse zugrunde.

Neben einem Informationsverlust führt dies zur Problematik einer differierenden Zuordnung und Kombination von Verfahren zwischen den einzelnen Studien.

## II.7 Hypothesen

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur Klärung der Neuropathologie schizophrener Positivsymptomatik leisten. Dabei zielt sie auf die Untersuchung der mit der Positivsymptomatik der Schizophrenie zusammenhängenden neurokognitiven Defizite. In Abgrenzung zu vorherigen Untersuchungen an Stichproben mit Mischsymptomatik oder ausgeprägter Negativsymptomatik wurden für die vorliegende Arbeit Patienten mit persistierender Positivsymptomatik (Wahn und/oder Halluzinationen) in einem klinisch relevanten Ausmaß selektiert (vgl. Kapitel III, Abschnitt 3 und 4). Eine vergleichbare symptomorientierte Reduktion der klinischen Heterogenität dieser Diagnosegruppe fand bislang in der Empirie kaum Beachtung. Sekundär zielt die vorliegende Untersuchung auf die Identifizierung einer effizienten Typologie zur Reduktion schizophrener Heterogenität. Ein weiteres Anliegen bezog sich auf die Untersuchung der Bedeutung von Denkfehlern („cognitive bias“) bei schizophrener Positivsymptomatik.

Die *erste Fragestellung* bezieht sich auf die Evaluation kognitiver Beeinträchtigungen in dieser selektiven Subgruppe von Patienten mit persistierender Positivsymptomatik. Die nachfolgenden Hypothesen begründen sich auf der gegenwärtigen Befundlage zu kognitiven Defiziten in Patientenpopulationen, ohne vergleichbare selektive Merkmalsauswahl (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1):

*Hypothese 1.* Es wird erwartet, dass die Patientengruppe mit persistierender Positivsymptomatik eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit gegenüber Gesunden aufweist. Diese betrifft die kognitiven Funktionsbereiche Aufmerksamkeit, verbales Lernen und Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen.

### *Unterhypothesen:*

1.1.1 Es wird erwartet, dass basale (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Kapazität) und höhere (selektiv-fokussierte Aufmerksamkeit, Dauer- und Aufmerksamkeitskomponenten) Komponenten der Aufmerksamkeit betroffen sind.

1.2 Es wird erwartet, dass sowohl die initiale Enkodierung als auch die Langzeitkomponenten (Konsolidierung und Speicherung, Abruf) der verbal deklarativ episodischen Gedächtnisbildung betroffen sind.

1.3 Es wird erwartet, dass Aspekte des mentalen Haltens und Manipulierens als Arbeitsgedächtnisfunktionen betroffen sind.

1.4 Es wird erwartet, dass die kognitive Flexibilität, formallexikalische Wortflüssigkeit und die Inhibitionsfähigkeit im Rahmen exekutiver Funktionen betroffen ist.

Die *zweite Fragestellung* zielt auf die Feststellung weiterer Charakteristika des kognitiven Defizitprofils von Patienten dieser Diagnosegruppen mit persistierender Positivsymptomatik. Diese beziehen sich auf den Ausprägungsgrad einzelner Funktionsdefizite und auf klinisch relevante Unterschiede im Ausprägungsgrad der Funktionsdefizite zueinander. Die nachfolgende Hypothese begründet sich auf der gegenwärtigen Befundlage zur Charakteristik des kognitiven Defizitprofils in Patientenpopulationen, ohne vergleichbare selektive Merkmalsauswahl (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.2):

*Hypothese 2.* Es wird erwartet, dass die Patientengruppe mit persistierender Positivsymptomatik ein kognitives Defizitprofil mit einer Akzentuierung der Leistungsminderung (definiert als Abweichung vom Mittel aller Funktionsdefizite) beim verbalen Lernen und Gedächtnis sowie bei exekutiven Funktionen aufweist.

Die *weiteren Fragestellungen* beziehen sich auf den Zusammenhang der kognitiven Leistungsdefizite mit klinischer Psychopathologie. Die dritte Hypothese begründet sich auf der gegenwärtigen Befundlage zum Zusammenhang positiv schizophrener Syndrome mit kognitiven Defiziten (vgl. Kapitel II, Abschnitte 6.2.2, 6.2.3) und deren Interpretation unter Berücksichtigung potenziell moderierender Faktoren. Art und Schwere der Psychopathologie untersuchter Stichproben und damit verbundene hohe klinische Heterogenität scheinen dabei von besonderer Relevanz zu sein (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.3):

*Hypothese 3.* Es wird erwartet, dass eine stärker ausgeprägte Positivsymptomatik mit deutlicheren Defiziten der Aufmerksamkeit (Selektivität und Informationsverarbeitungskapazität), der Exekutivfunktionen und des verbalen Gedächtnisses einhergeht.

Die vierte Hypothese bezieht sich auf den Zusammenhang produktiver Symptomebene mit einer reduzierten Fähigkeit der kontextuellen Zuordnung von Erinnerungen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.4). Sie begründet sich auf der gegenwärtigen Befundlage zum Zusammenhang wahnhaften und halluzinatorischen Erlebens mit einer verringerten Unterscheidungsfähigkeit von Erinnerungen aus verschiedenen externalen Quellen („external source monitoring“) als auch von Erinnerungen aus gedanklichen und realen Quellen („reality source monitoring“) sowie auf den existierenden Hinweis einer zugrundeliegenden Veränderung im Evaluationsprozess der Entscheidungsfindung in Richtung eines liberalen Antwortverhaltens (falsch positives Wiedererkennen; „decision bias“):

*Hypothese 4:* Es wird erwartet, dass eine zunehmende Positivsymptomatik (Wahn/Halluzinationen) mit einem Anstieg der Intrusionen („reality source monitoring“) und Interferenzen („external source monitoring“) im Listenlertest sowie mit einem liberaleren Antwortstil („decision bias“ beim Wiedererkennen) einhergeht.

Die *fünfte Fragestellung* bezieht sich auf empirische Befunde, welche eine hohe Variabilität kognitiver Leistungsfähigkeit bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis aufzeigen und Hinweise auf zugrundeliegende neurokognitive Subtypen geben (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.6). Die empirischen Untersuchungen basieren auf Studien, in denen die Stichprobe nicht nach psychopathologischen Kriterien homogen ausgewählt wurde. Eine Replikation der charakteristischen neurokognitiven Subtypen bei Patienten mit persistierender Positivsymptomatik ist angestrebt:

*Hypothese 5:* Es wird erwartet, dass der kognitiven Leistungsvarianz von Patienten mit persistierender Positivsymptomatik kognitive Subgruppen zugrunde liegen. Eine 4-Clusterlösung mit zwei Extremgruppen wird erwartet, wobei die Extremgruppen durch ein „unauffälliges kognitives Leistungsniveau“ bzw. ein „schwergradiges globales Defizit“ charakterisiert sind.

Im Einklang mit dem sekundären Studienanliegen werden Unterschiede zwischen den neurokognitiven Subgruppen von Patienten mit persistierender Positivsymptomatik hinsichtlich demografischer, klinischer und psychopathologischer Parameter erwartet (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.6). Inwieweit sich die Zugehörigkeit zu den neurokognitiven Subgruppen auf die psychosoziale Anpassung auswirkt, wurde bislang nicht untersucht. Es ist jedoch denkbar, dass die beiden Extremcluster ein gegenläufiges Muster zeigen. Empirische Befunde replizierten wiederholt den Zusammenhang kognitiver Defizite mit psychosozialen Funktionsbeeinträchtigungen (Buchanan et al., 2005; Rund & Borg, 1999; Sachs, 2000; O'Carroll, 2000; Velligan et al., 2000). Dies legt den Schluss nahe, dass die Patienten des Clusters mit schwerem globalem Defizitprofil eine geringere und umgekehrt solche des „normalen“ Clusters eine höhere psychosoziale Anpassung aufweisen.

*Unterhypothesen:*

5.1 Es wird erwartet, dass sich das Extremcluster mit normalem kognitiven Leistungsprofil hinsichtlich demografischer, klinischer und psychopathologischer Parameter von den anderen Clustern unterscheidet: Die Patienten dieses Clusters zeigen im Mittel ein geringeres Alter, ein höheres Bildungsniveau, eine höhere prämorbid Intelligenz, einen späteren Erkrankungsbeginn, eine höhere psychosoziale Anpassung und eine ausgeprägtere Positivsymptomatik (Wahn).

5.2 Es wird erwartet, dass sich das Extremcluster mit ausgeprägtem diffusem Defizitprofil hinsichtlich demografischer und psychopathologischer Parameter von den anderen Clustern unterscheidet: Die Patienten dieses Clusters zeigen ein höheres Alter, eine niedrigere prämorbid Intelligenz und eine geringere psychosoziale Anpassung.

### **III Methode**

Die Datenerhebung für die vorliegende Dissertation fand im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projektes zur Evaluation Kognitiver Verhaltenstherapie bei Patienten mit persistierenden Positivsymptomen im Rahmen psychotischer Störungsbilder (The POSITIVE Study, [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com), ISRCTN 29242879) statt. Die Studie wurde seitens der Ethik-Kommission der Universität Essen anerkannt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki sowie nach Good-Clinical-Practice-Richtlinien (GCP) durchgeführt. Der folgende Methodenteil bezieht sich auf psychopathologische und neuropsychologische Erhebungen, welche für die vorliegende Dissertation Relevanz besitzen.

#### **III.1 Untersuchungsort und -zeitraum**

Die diagnostisch-klinische und neuropsychologische Datenerhebung erfolgte im LVR-Klinikum Essen, in der Evangelischen Stiftung Tannenhof Remscheid und in der Universitätsambulanz für Psychotherapie der Bergischen Universität Wuppertal. Die Datenerhebung umfasst den Zeitraum Mai 2007 bis Dezember 2009.

#### **III.2 Rekrutierung der Untersuchungsteilnehmer**

Zur Akquise gesunder Untersuchungsteilnehmer wurde ein Probandenpool der Forschungsabteilung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LVR-Klinikums Essen herangezogen. Zudem wurden Kontrollprobanden aus dem sozialen Umfeld der Studienmitarbeiter über mündliche Akquise geworben und Aushänge bei der Stadtverwaltung Essen, im Bereich der Arbeitsvermittlung, platziert. Letztere enthielten kurze Informationen zum Studiendesign sowie Telefonnummer und E-Mail-Adresse für eine Kontaktaufnahme. Die Patienten wurden aus psychiatrischen Kliniken bzw. deren poliklinischen Ambulanzen und ambulanten Integrationsbereichen (LVR-Klinikum Essen, Evangelische Stiftung Tannenhof Remscheid), aus der Universitätsambulanz für Psychotherapie der Bergischen Universität Wuppertal, über ambulante Pflegedienste und Sozialpsychiatrische Zentren (SPZ) der Städte Wuppertal, Remscheid, Essen sowie aus dem Sozialtherapeutischen Verbund der Bergischen Diakonie Aprath akquiriert.

Alle Studienteilnehmer willigten schriftlich ein, an der Studie teilzunehmen. Die Kontrollprobanden erhielten für die klinische und neuropsychologische Untersuchung eine Aufwandsentschädigung in Höhe von Euro 30,00. An die Patienten wurde für die Teilnahme an der Basisdatenerhebung und der neuropsychologischen Testung keine Aufwandsent-

schädigung gezahlt. Alle Studienteilnehmer hatten jederzeit die Möglichkeit, die Teilnahme während der Untersuchung zu widerrufen, ohne dass Nachteile für sie entstanden wären.

### III.3 Einschlusskriterien

Um an der Therapiestudie „POSITIVE“ teilnehmen zu können, mussten folgende Einschlusskriterien gewährleistet sein:

1. Diagnose der Schizophrenie (295.1, 295.2, 295.3, 295.9), Schizoaffektiven (295.7), Wahnhaften (297.1) oder Schizophreniformen Störung (295.4) nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003).
2. Persistenz der Positiv-Symptomatik seit mindestens 3 Monaten (mit oder ohne Einnahme von Psychopharmaka).
3. Ein Rating der PANSS-Kriterien P1 oder P3 von  $\geq 4$ .
4. Ein Alter zwischen 18 und 59 Jahren.
5. Eine Fahrzeit zum lokalen Studienzentrum von weniger als 1 Stunde.
6. Kein Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit als führendes klinisches Problem.
7. Keine organische Erkrankung des zentralnervösen Nervensystems.
8. Keine Intelligenzminderung (MWT-B: IQ > 80).
9. Gute Kenntnisse der deutschen Sprache (Sprachflüssigkeit).
10. Keine laufende ambulante Psychotherapie.

### III.4 Stichprobe

Die untersuchte Gesamtstichprobe umfasste 78 Untersuchungsteilnehmer, wovon 52 Personen auf die Patientengruppe und 26 Probanden auf die Kontrollgruppe entfielen. Alle Patienten erfüllten die Diagnose Schizophrenie, Wahnhafte oder Schizoaffektive Störung nach den diagnostischen Kriterien des DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) und waren zum Untersuchungszeitpunkt in einem klinisch stabilen Zustand. Letzteres gewährleistete eine optimale kognitive Leistungsfähigkeit. Keiner der Patienten befand sich zum Messzeitpunkt in stationärer psychiatrischer Behandlung. 47 Patienten erhielten eine ambulante psychiatrische Behandlung, 5 Patienten nutzten keine regelmäßigen psychiatrischen Kontakte. Die Kontrollgruppe enthält ausschließlich gesunde Untersuchungsteilnehmer, d. h. keine Probanden erfüllten zum Untersuchungszeitpunkt die Kriterien einer psychischen Störung nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003). Hinsichtlich Alter, Geschlecht und allgemeinem Intelligenzniveau erfolgt eine Anpassung der Kontroll- an die Patientengruppe.

In der Patientengruppe befanden sich 23 weibliche und 29 männliche Probanden, demgegenüber waren in der Kontrollgruppe 13 Männer und 13 Frauen vertreten. Es besteht

eine Gleichverteilung der Geschlechter innerhalb der Gruppen (Patientengruppe:  $\chi^2 = .692$ ;  $df = 1$ ;  $p = .405$  / Kontrollgruppe:  $\chi^2 = .000$ ;  $df = 1$ ;  $p = 1.00$ ). Es zeigt sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied zwischen den Gruppen ( $\chi^2 = .232$ ;  $df = 1$ ;  $p = .630$ ). Das mittlere Alter der Patienten betrug 39.81 Jahre ( $SD = 10.57$ ) mit einer Spannweite von 37 Jahren (Minimum = 21 Jahre, Maximum = 58 Jahre). Demgegenüber war der jüngste Kontrollproband 20 Jahre und der Älteste 52 Jahre alt. Das mittlere Alter in der Kontrollgruppe lag bei 35.85 Jahren ( $SD = 10.19$ ). Damit ist die Patientengruppe im Mittel 3.96 Jahre älter als die Kontrollgruppe. Dieser Altersunterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant ( $T_{(76)} = 1.578$ ,  $p = .119$ ). Die quantitative Operationalisierung des Bildungsgrads der Untersuchungsteilnehmer erfolgte über die absolvierten Schuljahre. Die Patientengruppe wies im Mittel 10.67 ( $SD = 1.41$ ) Schuljahre mit einem Minimum von 9 und einem Maximum von 14 Jahren auf. Die Kontrollgruppe zeigte mit im Mittel 11.54 Schuljahren ( $SD = 1.48$ ; Range 10 - 13 Jahre) ein höheres Bildungsniveau. Diese Abweichung ist statistisch signifikant ( $T_{(76)} = -2.516$ ,  $p = .014$ ). In der Patientengruppe besaßen die meisten Studienteilnehmer einen Realschulabschluss ( $N = 19$ , 36.5 %), ein Hauptschulabschluss lag am zweithäufigsten vor ( $N = 17$ , 32.7 %) und die wenigsten Untersuchungsteilnehmer schlossen mit einem Abitur/Fachabitur ( $N = 12$ , 23.1 %) ab. Vier (7.7 %) Patienten erreichten keinen Schulabschluss. 14 (53.8 %) Kontrollprobanden wiesen hingegen das Abitur/Fachabitur als höchsten Schulabschluss auf und 12 (46.2 %) erreichten den Realschulabschluss. 21 Patienten (40.4 %) schlossen eine Ausbildung ab, 2 (3.8 %) erreichten einen Hochschulabschluss und 29 (55.8 %) wiesen keinen erfolgreichen Abschluss einer Berufsausbildung auf. In der Kontrollgruppe schlossen 15 (57.5 %) Personen erfolgreich eine Lehre ab, 2 (7.7 %) absolvierten die Meisterschule, 6 (23.1 %) erreichten einen Hochschulabschluss. Drei Kontrollprobanden (11.5 %) wiesen keinen erfolgreichen Abschluss einer Berufsausbildung auf. Die Teilnehmer beider Gruppen weisen im Mittel ein durchschnittliches Intelligenzniveau auf; dies entspricht einem IQ zwischen 91 und 109. Die Variationsbreite reichte bei der Patientengruppe von der Intelligenzstufe „niedrige Intelligenz“ bis zur Einstufung „sehr hohe Intelligenz“, bei der Kontrollgruppe von der Einstufung „durchschnittliche“ bis „sehr hohe Intelligenz“. Der mittlere Rohwert des MWT-B betrug in der Patientengruppe 25.85 ( $SD = 5.57$ ), in der Kontrollgruppe 28.12 ( $SD = 3.77$ ). Die Differenz der Rohwerte zugunsten der Kontrollgruppe ist statistisch marginal signifikant ( $T_{(76)} = -1.873$ ,  $p = .065$ ). Bei 17 von 52 Patienten bestand eine gesetzliche Betreuung für Gesundheitsfürsorge (32.7 %). Die soziodemografischen Daten beider Gruppen sind in Tabelle 10 übersichtsartig dargestellt.

Tabelle 10: Demografische Daten der Untersuchungsteilnehmer

		Patientengruppe (N = 52)	Kontrollgruppe (N = 26)	Signifikanz
<b>Geschlecht</b> N (%)	weiblich:	23 (44.2)	13 (50.0)	Chi <sup>2</sup> = 0.232 df = 1 p = .630
	männlich:	29 (55.8)	13 (50.0)	
<b>Alter Ø (SD)</b> [Minimum - Maximum]		39.81 (10.57) [21-58]	35.85 (10.19) [20-52]	T <sub>(76)</sub> = 1.578 p = .119
<b>Allgemeines</b> <b>Intelligenzniveau Ø (SD)</b> [Minimum - Maximum]		25.85 (5.57) [14-35]	28.12 (3.77) [21-34]	T <sub>(76)</sub> = -1.873 p = .065
<b>Schuljahre Ø (SD)</b> [Minimum - Maximum]		10.67 (1.41) [9-14]	11.54 (1.48) [10-13]	T <sub>(76)</sub> = -2.516 p = .014
<b>Schulabschluss</b> N (%)	Abitur / Fachabitur:	12 (23.1)	14 (53.8)	
	Realschule:	19 (36.5)	12 (46.2)	
	Hauptschule:	17 (32.7)	0 (0.0)	
	Kein Abschluss:	4 (7.7)	0 (0.0)	
<b>Ausbildung</b> N (%)	keine:	29 (55.8)	3 (11.50)	
	Lehre:	21 (40.4)	15 (57.5)	
	Meisterschule:	0 (0.0)	2 (7.7)	
	Hochschulabschluss:	2 (3.8)	6 (23.1)	
<b>Aktuelle</b> <b>Berufstätigkeit</b> N (%)	Vollzeit:	0 (0.0)	11 (42.3)	
	Teilzeit:	1 (1.9)	8 (30.8)	
	Beschützt beschäftigt:	14 (26.9)	0 (0.0)	
	Arbeitslos gemeldet:	9 (17.3)	1 (3.9)	
	Erwerbsunfähigkeitsrente:	12 (23.1)	0 (0.0)	
	Ausbildung / Studium:	0 (0.0)	5 (19.2)	
	Wehr- / Zivildienst	0 (0.0)	1 (3.8)	
	anderweitig ohne Beschäftigung:	16 (30.8)	0 (0.0)	
<b>Aktueller</b> <b>Lebensunterhalt</b> N (%)	voll durch eigenes Einkommen:	1 (1.9)	15 (57.5)	
	voll durch Fremdeinkommen:	37 (71.2)	2 (7.7)	
	Eigen- und Fremdeinkommen:	14 (26.9)	9 (34.6)	
<b>Familienstand</b> N (%)	Ledig:	42 (80.8)	18 (69.2)	
	Verheiratet / eheähnliche Gemeinschaft:	5 (9.6)	8 (30.8)	
	Geschieden:	5 (9.6)	0 (0.0)	
<b>Aktuelle</b> <b>Lebenssituation</b> N (%)	allein lebend:	17 (32.7)	9 (34.6)	
	mit Ehepartner lebend:	6 (11.5)	11 (42.3)	
	mit Eltern / Verwandten lebend:	1 (1.9)	4 (15.4)	
	mit nicht verwandten Personen lebend:	28 (53.9)	2 (7.7)	
<b>Aktuelle</b> <b>Wohnsituation</b> N (%)	private Wohnform:	18 (34.6)	26 (100.0)	
	Wohnheim:	23 (44.2)	0 (0.0)	
	Betreute			
	Wohngemeinschaft:	7 (13.5)	0 (0.0)	
<b>Aktuelle</b> <b>Sozialkontakte</b> N (%)	Betreutes Einzelwohnen:	4 (7.7)	0 (0.0)	
	> 1x pro Woche:	16 (30.8)	11 (42.3)	
	1x pro Woche:	5 (9.6)	8 (30.8)	
	1x alle 14 Tage:	6 (11.5)	6 (23.1)	
	1x im Monat:	7 (13.5)	1 (3.8)	
	Keine regelmäßigen Treffen:	9 (17.3)	0 (0.0)	
	Nie Treffen mit Freunden:	8 (15.40)	0 (0.0)	
<b>Betreuung</b> N (%)	Keine Angabe:	1 (1.9)	0 (0.0)	
	Gesundheitsfürsorge:	17 (32.70)	0 (0.0)	
	Keine gesetzliche Betreuung:	35 (67.3)	26 (100.0)	

Legende: N = Anzahl, % = Prozent, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie in Tabelle 11 ersichtlich, erfüllten 47 Patienten (90.4 %) die Diagnose Schizophrenie nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003). Bei 2 Patienten (3.8 %) lag die Diagnose einer Wahnhafte Störung und bei 3 Patienten (5.8 %) einer Schizoaffektiven Störung vor.

Weiterhin gibt Tabelle 11 einen Überblick über Art und Häufigkeit komorbider Störungen in der Patientengruppe. 6 der 52 Patienten (11.5 %) wiesen eine akute komorbide Störung auf. In 4 Fällen handelte es sich um eine nicht näher bezeichnete Depressive Störung. Eine komorbide Zwangsstörung lag bei zwei Patienten vor.

Tabelle 11: Diagnosen und Komorbiditäten in der Patientengruppe

<b>N (%)</b>	<b>1. Diagnose (N = 52)</b>	<b>2. Diagnose (N = 6)</b>
<b>Schizophrenie, paranoider Typus</b>	42 (80.8)	
<b>Schizophrenie, undifferenzierter Typus</b>	5 (9.6)	
<b>Schizoaffective Störung</b>	3 (5.8)	
<b>Wahnhafte Störung</b>	2 (3.8)	
<b>Depressive Störung NNB</b>		4 (66.7)
<b>Zwangsstörung</b>		2 (33.3)

Legende: N = Anzahl, % = Prozent, NNB = nicht näher bezeichnet

Das geringste Erkrankungsalter lag in der Patientengruppe bei 8 Jahren, der älteste Patient war bei Ausbruch der Erkrankung 56 Jahre alt. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 24.98 Jahre (SD = 8.75). Die durchschnittliche Dauer bisheriger stationärer Behandlungen beträgt 21.38 Monate (SD = 23.52; Range 0 - 120 Monate). Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Ausprägung klinischer Variablen in der Patientengruppe.

Tabelle 12: Klinische Variablen in der Patientengruppe

	<b>Patientengruppe</b>
<b>Erkrankungsalter Ø (SD)</b> <b>[Minimum - Maximum]</b> <b>N = 52</b>	24.98 (8.75) [8 - 56]
<b>Bisherige stationäre Behandlung in Monaten</b> <b>Ø (SD)</b> <b>[Minimum - Maximum]</b> <b>N = 48</b>	21.38 (23.52) [0 - 120]

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung

47 (90.4 %) Patienten erhalten zum Untersuchungszeitpunkt eine psychopharmakologische Behandlung. Vier (7.7 %) Patienten verweigerten eine solche. Ein (1.9 %) Teilnehmer machte keine Angaben zu der bestehenden Medikation. 27 (57.5 %) Patienten erhielten eine neuroleptische Kombinationstherapie. 6 (22.2 %) dieser Patienten erhielten eine kombinierte Behandlung aus drei verschiedenen Neuroleptika. Die mittlere Chlorpromazinäquivalenz (CPM) pro Tag beträgt 665.02 (SD = 607.01) mg. Darüber hinaus erhielten 31 (66.0 %) Patienten zusätzlich zur neuroleptischen Medikation ein Antidepressivum, ein Benzodiazepinhypnotikum, einen Stimmungsstabilisator, Tranquilizer und/oder ein Medikament zur Behandlung neuroleptischer Nebenwirkungen (Anticholinergikum). Tabelle 13 gibt einen Überblick über die psychopharmakologische Behandlung der Patienten zum Messzeitpunkt.

Tabelle 13 Medikation in der Patientengruppe

	1. Medikation (N =47)	2. Medikation (N =27)	3. Medikation (N = 6)	4. Medikation (N = 31)
Atypisches NL	11	12	4	
Konventionelles NL	34	15	2	
Depot-NL	2			
Antidepressivum				21
Benzodiazepinhypnotika				3
Stimmungsstabilisator				14
Tranquilizer				1
Anticholinergikum				5

Legende: N = Anzahl, NL = Neuroleptikum

### III.5 Untersuchungsleiter

Als Untersuchungsleiter der psychopathologischen Diagnostik und neuropsychologischen Testung fungierten zwei Diplom-Psychologinnen, welche sich im fortgeschrittenen Stadium der Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin befanden. Die Raterinnen wurden in speziellen Schulungen durch das leitende Studienzentrum in Tübingen in der Durchführung und Auswertung der angewandten Instrumente trainiert. Ferner erhielten sie eine GCP-Schulung und -Zertifizierung. Die Diagnosestellung auf Basis des SKID-I (Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1997) erfolgte ebenfalls durch die Untersuchungsleiter.

### III.6 Untersuchungsdesign und -ablauf

Nach einem ersten Aufklärungsgespräch und schriftlicher Einwilligung des Patienten in die Studienteilnahme (ggf. auch des gesetzlichen Betreuers bei vorliegender Betreuung im Bereich der Gesundheitsfürsorge) erfolgte die Basisuntersuchung. Diese gliederte sich bei der Patientengruppe in zwei Teile und fand jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen statt. Die Aufklärung umfasste die Punkte des organisatorischen Ablaufs, des Ablaufs der klinischen Basisuntersuchung und der Neuropsychologie sowie Aspekte der Vertraulichkeit und des Datenschutzes. Der erste Teil der Basiserhebung umfasste zunächst das SKID-I; (Wittchen et al., 1997) und das formalisierte semistrukturierte klinische Interview der PANSS (Kay et al., 1987). Ferner wurden die nachfolgend geschilderten Basisdaten, die klinischen Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumente und die allgemeine Intelligenz (MWT-B; Lehl, 1995) erhoben. Der zweite Teil der Basisuntersuchung beinhaltete die neuropsychologische Testung. Bei allen Teilnehmern war die Reihenfolge der Testdarbietung identisch. Den Teilnehmern wurde die Möglichkeit eingeräumt, zwischen den Untersuchungsbestandteilen eine Pause zu machen. Die Dauer der klinischen und neuropsychologischen Datenerhebung beträgt ungefähr fünf bis sechs Stunden, wovon jeweils etwa 150 - 180 Minuten auf den ersten und zweiten Teil des Untersuchungsablaufs entfallen. Die Kontrollprobanden

absolvierten beide Untersuchungsbestandteile an einem Tag. Das Untersuchungsdesign entsprach mit Ausnahme der klinischen Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumente, welche bei den Kontrollprobanden entfielen, dem zuvor dargestellten. Die Datenerhebungsdauer verkürzte sich auf ungefähr drei bis vier Stunden. In Tabelle 14 sind die Untersuchungsbestandteile übersichtsartig dargestellt.

Tabelle 14: Untersuchungsbestandteile - getrennt für die Teilnehmergruppen

	Patienten	Kontrollen
<b>Allgemeine Daten</b>	1. Fragebogen Basisdaten 2. Sozialstatus-Bogen	1. Fragebogen Basisdaten 2. Sozialstatus-Bogen
<b>Klinische Ratingskalen</b>	1. SKID-I (Wittchen et al., 1997) 2. PANSS (Kay et al., 1987) 3. BPRS (Overall & Gorham, 1962) 4. PSYRATS (Haddock et al., 1999) 5. AMDP-System (AMDP, 1995) 6. GAF-S (Endicott et al., 1976) 7. CGI (National Institute of Mental Health, 1976) 8. CDSS-G (Addington et al., 1990)	1. SKID-I (Wittchen et al., 1997)
<b>Neuropsychologie</b>	1. MWT-B (Lehrl, 1995) 2. CPT-IP (Cornblatt et al., 1988) 3. TMT A & B (War Department, Adjutant General's Office, 1944) 4. Merkspanne -vorwärts- (WMS-R: Zahlen- und Blockspanne, Härting et al., 2000) 5. Merkspanne -rückwärts- (WMS-R: Zahlen und Blockspanne, Härting et al., 2000) 6. BZT (Gold et al., 1997) 7. ZST (HAWIE-R - Tewes, 1994) 8. VLMT ((Helmstaedter et al., 2001) 9. Formallexikalische Wortflüssigkeit	1. MWT-B (Lehrl, 1995) 2. CPT-IP (Cornblatt et al., 1988) 3. TMT A & B (War Department, Adjutant General's Office, 1944) 4. Merkspanne -vorwärts- (WMS-R: Zahlen- und Blockspanne, Härting et al., 2000) 5. Merkspanne -rückwärts- (WMS-R: Zahlen und Blockspanne, Härting et al., 2000) 6. BZT (Gold et al., 1997) 7. ZST (HAWIE-R - Tewes, 1994) 8. VLMT ((Helmstaedter et al., 2001) 9. Formallexikalische Wortflüssigkeit

Legende: SKID-I = Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, PSYRATS = Psychotic Symptom Rating Scale, GAF-S = Global Assessment of Functioning Scale, CGI = Clinical Global Impression, CDSS-G = Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia - deutsche Version, MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, CPT-IP = Continuous Performance Test -Identical Pairs, TMT = Trail Making Test, WMS-R = Wechsler Memory Scale - Revised, BZT = Buchstaben-Zahlen-Test, ZST = Zahlen-Symbol-Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Im Nachfolgenden werden die allgemeinen Patienten- und Probandendaten, der SKID-I, die klinischen Ratingskalen und die neuropsychologischen Testverfahren näher ausgeführt.

### III.7 Basisdokumentation

Die allgemeinen Probanden- und Patientendaten wurden über sich ergänzende Fragebögen zur Basisdokumentation und zum Sozialstatus erhoben, welche soziodemografische, klinische und anamnestische Informationen erfassen. Innerhalb der gesunden Probandengruppe begrenzen sich die erhobenen Informationen auf die

soziodemografischen Variablen. Die soziodemografischen Informationen umfassen Angaben zum Geburtsdatum, Alter, Geschlecht und Bildungsstand des Studienteilnehmers sowie zur gesetzlichen Betreuung für Gesundheitsfürsorge. Die qualitative Operationalisierung des sozioökonomischen Status erfolgte über das Vorhandensein und die Art einer Berufsausbildung, die derzeitige Arbeitssituation und über die Art des aktuellen Lebensunterhaltes. Außerdem enthalten sind Items zur Erfassung der aktuellen Lebens- und Wohnsituation sowie der derzeitigen Sozialkontakte.

Die klinischen und anamnestischen Daten beziehen sich auf Art, Verlauf und Symptomatik aktueller psychischer Erkrankungen, auf aktuelle somatische Beeinträchtigungen, auf aktuelle und frühere stationär-psychiatrische Behandlungen sowie auf frühere belastende Lebensereignisse und bisherige Suizidversuche. Weitere erfragte Aspekte umfassen das Alter bei Auftreten der ersten psychiatrischen Auffälligkeit, psychische Erkrankungen im familiären Kontext sowie die familiären Bindungen des Patienten. Die Art verordneter Psychopharmaka und die Compliance des Patienten bei der Medikamenteneinnahme wurden mittels separater Fragebögen erfasst.

### **III.8 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV**

Das SKID-I (dt. Bearbeitung; Wittchen et al., 1997) gliedert sich analog zum Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (Saß et al., 1996, 2003) in die Achsen „I für psychische Störungen“ und „II für Persönlichkeitsstörungen“. In der vorliegenden Arbeit kam das SKID-I zur Anwendung.

Das SKID-I dient der Längs- und Querschnittdiagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen im ambulanten und stationären psychiatrisch-psychotherapeutischen Bereich. Hierbei werden entsprechend der Achse I des DSM-IV-TR folgende Störungsbilder in den Sektionen A bis I beurteilt: Affektive und psychotische Störungen, Störungen durch Psychotrope Substanzen, Somatoforme Störungen, Angst-, Ess- und Anpassungsstörungen. Die Durchführung gliedert sich in einen freien und einen strukturierten Interviewteil. Letzterer ist aufgrund enthaltener Sprungregeln ökonomisch angelegt. Der einführende Explorationsleitfaden dient der Gewinnung eines ersten klinischen Eindrucks und relevanter Informationen für das anschließende strukturierte Interview. In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Begrenzung auf die aktuelle Symptomatik, den Störungsverlauf über die Lebensspanne und die Screening-Fragen. Die gesamte Durchführungszeit des SKID-I variiert zwischen 30 und 90 Minuten.

*Gütekriterien.* Anwendbarkeit, Reliabilität und Effizienz des SKID-I konnte in zahlreichen Studien mit klinischen und nicht klinischen Populationen belegt werden (Segal, Hersen, Van Hasselt, Kabacoff & Roth, 1993; Williams et al., 1992; Wittchen et al., 1991). Segal et al. (1993) untersuchten in einer Pilotstudie die Interrater-Reliabilität des

Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-III-R, Achse I, anhand einer Stichprobe älterer psychiatrischer Patienten. Die Kappa-Koeffizienten variierten zwischen .70 und 1.0 für verschiedene Diagnosegruppen (Major Depression .70, 85 % Übereinstimmungsquote; Angststörungen .77, 94 % Übereinstimmungsquote und Somatoforme Störungen 1.0, 100 % Übereinstimmungsquote). Die mittlere Übereinstimmungsrate der Diagnosebeurteilungen über alle Diagnosegruppen betrug 94 %. Vergleichbare Ergebnisse replizierten Segal, Kabacoff, Hersen, Van Hasselt und Freeman (1995) in einer Folgeuntersuchung bei älteren psychiatrischen Patienten, welche sich ausschließlich in ambulanter Behandlung befanden. Die Autoren schlussfolgern, dass das SKID-I auch bei relativ unerfahrenen Diagnostikern (16 Stunden-Trainingsdauer; master level students) eine reliable Diagnosestellung in verschiedensten Störungsbereichen ermöglicht. Wittchen et al. (1991) führten eine Test-Retest-Studie (Retestintervall: 2-3 Tage) zwecks Überprüfung der Reliabilität des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-III-R auf Diagnose- und Symptomebene durch. Klinische Psychologen und drei Psychiater untersuchten voneinander unabhängig eine stationär-psychiatrische Patientengruppe hinsichtlich der Lebenszeit- und Querschnittsdiagnosen. Mit wenigen Ausnahmen ergaben sich gute bis sehr gute Übereinstimmungswerte auf Symptom- und Diagnoseebene (Kappa-Werte einer zusammenfassenden Analyse der Obergruppen: Psychotische Störungen .86; Depression .70; Substanzstörungen .70; Bipolare Störungen .60 und Angststörungen .54). Die Übereinstimmungswerte in den Subgruppen Psychotischer Störungen sind geringer, jedoch kann die Reliabilität der Differenzialdiagnostik mittels des SKID-I bei der Schizophrenie, Schizophreniformen und Wahnhafte Störung mit Kappa-Werten zwischen .56 und .79 als zumindest akzeptabel beurteilt werden (Wittchen et al., 1991). Differentialdiagnostische Probleme schienen bei der Abgrenzung der Schizoaffectiven und Affectiven Störungen mit psychotischen Merkmalen zu bestehen. Williams et al. (1992) hingegen stützen mit einem Kappa-Wert von .63 für die Schizoaffective Störung ebenso wie für die anderen Diagnosen psychotischer Störungen (Kappa-Werte: Schizophrenie .65; Schizophreniforme Störung .59; Wahnhafte Störung .69) eine akzeptable Reliabilität. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das SKID-I dem Diagnostiker durch die Übersetzung der diagnostischen Kriterien in konkrete Untersuchungsfragen eine operationalisierte, relativ schnelle und reliable Diagnosestellung nach DSM-IV ermöglicht.

### **III.9 Psychopathologische Ratingskalen**

#### **III.9.1 Positive and Negative Syndrome Scale**

Die PANSS (Kay, Fiszbein & Opler, 1987; Kay et al., 1986) stellt ein standardisiertes Verfahren dar, welches zur Erfassung von Typologie und Dimensionen schizophrener

Symptome entwickelt wurde. Basierend auf einem formalisierten semistrukturierten klinischen Interview und weiteren Informationsquellen, wie Auskünften von Betreuern, Krankenhauspersonal oder Familienmitgliedern, erfolgt die Erfassung der schizophrenen Symptomatik durch Fremdbeurteilung von insgesamt 30 Symptomen. Alle der Bewertung zugrunde liegenden Informationen sind auf den Zeitraum der vergangenen sieben Tage begrenzt. Der Entwicklung der PANSS liegen zwei Konzepte in Bezug auf die Einteilung der komplexen schizophrenen Symptomatik zugrunde: Das Konzept der positiven und negativen schizophrenen Symptomatik (Andreasen, 1983, 1984; Andreasen & Olsen, 1982; Andreasen et al., 1992) und das Konzept der „Typ I & II“-Schizophrenie (Crow, 1980, 1985). Beruhend auf diesen Konzepten wurden die Skalen der PANSS so konstruiert, dass sie sich auf die Positiv- und Negativsymptomatik sowie die vorhandene Ausprägung der allgemeinen Psychopathologie beziehen.

Das semistrukturierte klinische Interview ist in vier Phasen unterteilt und ermöglicht eine direkte Beobachtung der Aufmerksamkeit, der Kommunikations- und Kontaktbereitschaft sowie affektiver, psychomotorischer, kognitiver und perceptiver Funktionen:

- |         |   |
|---------|---|
| Phase 1 | Nicht gelenkte Befragung des Patienten zur klinischen Vorgeschichte, aktuellen Lebenssituation und Symptomatik. Diese Phase dient der initialen Herstellung der therapeutischen Beziehung und Aufdeckung kritischer Themen (Dauer 10 bis 15 Minuten). |
| Phase 2 | Semistrukturierte Befragung zur systematischen Erhebung der klinischen Symptomatik und deren Schweregrad (Dauer 15 bis 20 Minuten).   |
| Phase 3 | Strukturierte Befragung zur Feststellung der Stimmungslage, der Orientierung und des abstrakten Denkvermögens (Dauer 5 bis 10 Minuten).   |
| Phase 4 | Gelenkte Befragung zur Abklärung von Themenbereichen, bei denen der Patient unkooperativ, defensiv oder ambivalent erschien (Dauer 0 bis 15 Minuten).   |

Im Bewertungsleitfaden (Kay et al., 1986) ist ein Fragenkatalog enthalten, der spezifische Fragestellungen für die verschiedenen Phasen sowie Fragen nach Ähnlichkeiten und Sprichwörtern für die Erhebung des abstrakten Denkvermögens und des inhaltlichen Vorstellungsvermögens nennt. Die Dauer des klinischen Interviews umfasst einen Zeitraum von ungefähr 30 bis 60 Minuten. Die Einstufung des Schweregrades der Symptome erfolgt anhand detailliert beschriebener Kriterien. Zur Beurteilung steht eine 7-stufige Skala zur Verfügung. Die sieben Bewertungsstufen entsprechen zunehmenden Schweregraden des psychopathologischen Zustandes, variierend von „nicht vorhanden (1)“ bis „extrem

psychopathologisch (7)“. Die detaillierten Bewertungskriterien des Items und die präzise Definition der Symptome können dem Bewertungsleitfaden entnommen werden (Kay et al., 1986).

*Auswertung.* Je sieben Items bilden die Positiv- bzw. Negativskala. Die Positivskala enthält Items zu Wahnideen, formalen Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen/Verfolgungsideen und Feindseligkeit. In der vorliegenden Arbeit spielten die Kriterien Wahnideen (P1) und Halluzinationen (P3) als Einschlusskriterien und als zentrale Psychopathologie eine besondere Rolle. Items zu sozialer Passivität und Apathie, Affektverflachung, emotionalem Rückzug, mangelndem affektiven Rapport, abstraktem Denkvermögen, Mangel an Spontanität/Flüssigkeit der Sprache und stereotypen Gedanken bilden die Negativskala. Beide Skalen können einen maximalen Punktwert von 49 erreichen. Das Minimum liegt bei 7 Punkten. Weitere 16 Items summieren sich zu einer Psychopathologischen Globalskala. Sie erfasst den globalen Schweregrad der schizophrenen Erkrankung. Enthalten sind psychometrische Items zu Sorge um die Gesundheit, Angst, Schuldgefühlen, Anspannung, Manierismen, Depression, motorischer Verlangsamung, unkooperativem Verhalten, ungewöhnlichen Denkinhalten, Desorientiertheit, mangelnder Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnder Impulskontrolle, Selbstbezogenheit und aktivem sozialen Vermeidungsverhalten. Der mögliche Skalengesamtwert beträgt 16 bis 112 Punkte. Im Rahmen der Dissertation wurde die Dimensionalität schizophrener Symptome ausgewertet. Durch Addition der jeweiligen Item-Rohwerte werden die Gesamtscores der Positiv-, Negativ- und Psychopathologischen Globalskala gebildet. Ein Differenzscore ergibt sich durch Subtraktion der Negativskala von der Positivskala und repräsentiert die relative Überlegenheit einer der beiden Symptomdimensionen. Hierbei gilt: Je negativer der Wert, desto mehr überwiegt das Negativsyndrom bzw. je positiver der Differenzscore, desto stärker tritt die produktive Symptomatik in den Vordergrund. Die Transformation der Skalen-Rohwerte in Perzentile erfolgt anhand einer Normtabelle, ermittelt an einer Stichprobe von 138 schizophrenen Patienten (Kay et al., 1986). Die den Perzentilen zugeordneten Ränge und deren sprachliche Interpretation sind der nachstehenden Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Perzentile und Ränge für die Negativ-, Positiv- und Psychopathologische Globalskala der PANSS (Kay et al., 1986)

<b>Perzentile</b>	<b>Rang</b>
≥ 95	Sehr stark ausgeprägte Symptomatik
75 - 94	Stark ausgeprägte Symptomatik
26 - 74	Mittel schwer ausgeprägte Symptomatik
6 - 25	Gering ausgeprägte Symptomatik
≤ 5	Sehr gering ausgeprägte Symptomatik

*Gütekriterien.* Kay et al. (1986), Kay und Opler (1987a) sowie Kay, Opler und Fiszbein (1986a) evaluierten die PANSS an 101 chronisch schizophrenen Patienten im Alter von 20 bis 68 Jahren. Sie berichten über eine Interrater-Reliabilität zwischen  $r = .83$  und  $r = .87$  für die verschiedenen Skalen ( $p < .001$ ). Die Koeffizienten der Test-Retest-Reliabilität, errechnet an einer Subgruppe nicht remissiver hospitalisierter Patienten mit einem Zeitintervall von drei bis sechs Monaten, betragen  $.89$  für die Positivskala,  $.82$  für die Negativskala und  $.77$  für die Psychopathologische Globalskala. Die inhaltliche Validität der Positiv- und Negativ-Skala als unabhängige Dimensionen wurde ebenfalls von Kay et al. (1986) evaluiert und bestätigt. Positiv- und Negativskala korrelierten signifikant negativ bei Kontrolle der Psychopathologischen Globalskala ( $r = -.23$ ). Bei der Bestimmung der kriteriumsbezogenen Validität verwendeten sie als Außenkriterium die SAPS und SANS von Andreasen (1983, 1984) sowie die CGI (National Institute of Mental Health, 1976). Der Übereinstimmungskoeffizient der SANS und PANSS-Negativskala betrug  $.77$ ; derjenige der Positivskala und SAPS  $.77$  sowie bei CGI und der Psychopathologischen Globalskala  $.52$ . Mueller, Rossbach, Davids, Wetzell und Benkert (2000) bewerten die deutsche Version der PANSS als ein reliables und ökonomisches, hoch geeignetes Verfahren zur Messung eines breiten Spektrums schizophrener Psychopathologie.

### **III.9.2 Brief Psychiatric Rating Scale**

Bei der BPRS von Overall und Gorham (1962) handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala, welche zur Erfassung der Symptomatik erwachsener, stationär oder ambulant psychiatrischer, insbesondere schizophrener Patienten geschaffen wurde. Sie ging aus zwei umfangreicheren Skalen hervor, der „Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients (Lorr, Jenkins & Holsopple, 1953)“ und der „Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale (Lorr, Klett, McNair & Lasky, 1963)“ und bildete zusammen mit der „Psychopathology Rating Schedule (Singh & Kay, 1975)“ die Entwicklungsgrundlage für die „Positive and Negative Syndrom Scale (Kay et al., 1986, 1987)“.

Die BPRS bezieht sich auf 18 Symptombereiche, welche auf der Grundlage des formalisierten semistrukturierten klinischen Interviews, welches auch der PANSS als Beurteilungsgrundlage dient, bewertet werden. Extrahiert wird der BPRS-Score aus den Items 2 bis 7 der PANSS-Positivskala, 1 und 2 der Negativskala sowie 1 bis 10 der Psychopathologischen Globalskala. Der Ausprägungsgrad der beurteilten Symptomatik wird auf einer 7-stufigen Skala, variierend zwischen den Ausprägungsgraden „nicht vorhanden (1)“ und „extrem stark vorhanden (7)“, eingeschätzt. Alle Items werden durch spezifische Symptome oder erklärende Instruktionen verdeutlicht.

*Auswertung.* Berechnet und in die nachfolgende statistische Analyse aufgenommen wird ein Summenrohwert, der das Ausmaß der psychischen Gestörtheit repräsentiert. Dieser

wird durch Addition aller Item-Rohwerte abzgl. eines Punktwerts in Höhe von 18 (Ausprägungsgrad 1 = nicht vorhanden x 18 Items) gebildet und kann somit zwischen 0 und 108 Punkten betragen. Je niedriger der Wert, desto geringer ist das Ausmaß der psychischen Gestörtheit (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum [CIPS], 1996; Overall & Gorham, 1962).

*Gütekriterien.* Die Interrater-Reliabilität des Gesamtscores wird mit .87 bis .97 angegeben, die Skala zeichnet sich demnach durch eine hohe Zuverlässigkeit aus. Die kriteriumsbezogene Validität konnte durch einen Korrelationskoeffizient von .93 mit der „Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients“ belegt werden (CIPS, 1996). Die BPRS erwies sich als änderungssensitiv und gilt international als ein anerkanntes Verfahren zur Messung therapeutischer Wirksamkeit.

### III.9.3 Psychotic Symptom Rating Scale

Zur differenzierten Beurteilung des Wahnerlebens und der Halluzinationen kam die deutsche Version der PSYRATS (Haddock, McCarron, Tarrier & Faragher, 1999) zur Anwendung. Es handelt sich bei der PSYRATS um ein Fremdbeurteilungsinstrument auf der Basis eines semistrukturierten Interviews. Entwickelt wurde die PSYRATS zur Erfassung des Vorliegens und der Schwere verschiedener spezifischer Dimensionen wahnhafter Überzeugungen und verbal auditiver Halluzinationen.

Die zu beurteilenden Dimensionen im Bereich der auditiven Halluzinationen beinhalten Häufigkeit, Dauer, Ort, Lautstärke, Überzeugungsausmaß und Ursprungszuweisung der Stimmen, Menge und Grad negativer Stimminhalte, Höhe und Intensität der Belastung, Kontrollierbarkeit der Stimmen und Grad der Lebensbeeinträchtigung durch die Stimmen. Die Beurteilungsdimensionen des Wahns beziehen sich auf die Stärke der Beschäftigung mit dem Wahn, Beschäftigungsdauer, Überzeugungsausmaß, Höhe und Intensität der Belastung sowie Grad der Lebensbeeinträchtigung durch die wahnhafte Überzeugung. Jeder Dimension wurden spezifische Fragen im strukturierten Interview zugeordnet, welche dem Beurteilungsbogen entnommen werden können (z. B. Item „Menge negativer Stimminhalte“: Äußern ihre Stimmen unangenehme oder negative Dinge? Wenn ja: Können sie mir ein paar Beispiele dafür geben, was die Stimmen sagen? Wie viel von der Zeit sagen die Stimmen diese Art von unangenehmen oder negativen Dingen?). Beurteilungsgrundlage bei einem Großteil der Items stellen die Erfahrungen des Patienten in Bezug auf die letzte Woche dar. Ausgenommen sind hiervon die Überzeugungsitems in Bezug auf die „Ursache und Lautstärke“ der Stimmen sowie das Item zum „Ausmaß der wahnhaften Überzeugung“. Die Beurteilung bezieht sich hier auf die Überzeugung oder ihr Ausmaß zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die Beurteilungsskala wurde 5-stufig konstruiert, wobei sich die jeweilige inhaltliche Zuordnung nach dem erfragten Aspekt richtet (z. B. Item

„Menge negativer Stimminhalte“: 0 = „keine unangenehmen Inhalte“ bis 4 = „gesamter Stimminhalt ist unangenehm oder negativ“). Ein höherer Score steht für eine stärkere Ausprägung des erfassten Aspekts psychotischen Erlebens.

*Auswertung.* Die 11 Items zur Erfassung der Dimensionen verbal auditiver Halluzination bilden die Subskala „AH - auditive Halluzination“, deren Score zwischen 0 und 44 Punkten variiert. Die Subskala „DS - Wahn“ summiert sich aus den 6 Items zur Erfassung wahnhafter Dimensionen. Der Gesamtscore hat ein Minimum von 0 und ein Maximum von 24 Punkten. In die Analyse dieser Arbeit gingen sowohl die Rohwerte auf Itemniveau als auch die Summenwerte auf Skalenniveau ein.

*Gütekriterien.* Haddock et al. (1999) untersuchten die Interrater-Reliabilität und Validität der PSYRATS an einer Stichprobe von 52 schizophrenen und 19 schizoaffektiven Patienten. Die Autoren berichten über Interrater-Reliabilitäten der einzelnen Items zwischen .79 und 1.00, welche für eine gute bis perfekte Zuverlässigkeit der Skala sprechen. Vergleichbare Befunde werden auch von Drake, Haddock, Tarrier, Bentall und Lewis (2007) berichtet. Die Autoren untersuchten Reliabilität, Validität und Struktur der PSYRATS an einer Stichprobe von 275 Patienten mit diagnostizierten Erkrankungen aus dem schizophrenen Störungskreis. Die Koeffizienten der Intra-Class-Korrelation (ICC) der drei Rater lagen für die Items der Wahnskala zwischen .58 und 1.00. Eine Ausnahme stellte das Item „Überzeugungsmaß“ mit einer ICC von .24 dar. Die Items der Halluzinationsskala korrelierten mit Werten von .74 bis 1.0 zwischen den Untersuchern, mit Ausnahme des Items „Ort der Wahrnehmung der Stimmen (Wenn Sie Stimmen hören, von wo, hört es sich an, kommen sie?)“ mit einer ICC von  $r = .42$ . Drake et al. (2007) beurteilten darüber hinaus die Test-Retest-Reliabilität der PSYRATS als gut. Die ICC beider Subskalen betrug bei einem einwöchigen Untersuchungsintervall .70. Auf Itemniveau variierten die Korrelationskoeffizienten zwischen .50 und .74. Hatton et al. (2005) stützen ebenfalls den Befund einer guten Test-Retest-Reliabilität der PSYRATS. Haddock et al. (1999) extrahierten faktorenanalytisch aus den Items der Subskala „AH - auditive Halluzination“ drei unabhängige Dimensionen, welche emotionale, kognitive und physikalische Charakteristika der halluzinatorischen Psychopathologie reflektieren. Auf den emotionalen Faktor laden folgende vier Items: „Höhe“ und „Intensität“ der Belastung sowie „Menge“ und „Grad negativer Stimminhalte“. Die vier Items „Ort“, „Überzeugung und Ursprungszuweisung der Stimmen“, „Lebensbeeinträchtigung“ und „Kontrolle“ bilden den kognitiven Faktor. Auf den physikalischen Faktor laden die restlichen drei Items „Häufigkeit“, „Dauer“ und „Lautstärke“. Weitere zwei Faktoren wurden aus den Wahnitems extrahiert, interpretiert als kognitive und emotionale Dimension der Wahncharakteristika. Auf Ersteren laden die Items „Beschäftigungsdauer“, „Beschäftigungsstärke“, „Überzeugung“ und „Lebensbeeinträchtigung“. Der emotionale Faktor beinhaltet die Items „Höhe“ und „Intensität“ der Belastung. Eine zweifaktorielle Struktur der wahnhaften Dimension und dreifaktorielle der halluzinatorischen Dimension stützen auch Drake et al.

(2007). Weiterhin berichten Haddock et al. (1999) über signifikante Korrelationen ausschließlich zwischen dem kognitiven Halluzinationsfaktor und dem Halluzinationscore ( $r = .40$ ) der Psychiatric Assessment Scale (KGV; Krawiecks, Goldberg & Vaugn, 1977) bzw. dem kognitiven Wahnfaktor mit dem KGV-Wahnscore ( $r = .36$ ). Dieses Ergebnis spricht für einen zusätzlichen Informationsgewinn durch die PSYRATS im Vergleich zur KGV im Hinblick auf weitere Dimensionen der Psychopathologie respektive der emotionalen und physikalischen Dimension. Drake et al. (2007) zeigen signifikante Korrelationen der PSYRATS Subskala „DS - Wahn“ mit dem PANSS-Wahnitem von .43 und der PANSS-Subskala „Positiv“ von .20. Die PSYRATS Subskala „AH - akustische Halluzination“ korrelierte signifikant mit dem PANSS-Halluzinationsitem ( $r = .81$ ) und der PANSS-Subskala „Positiv“ ( $r = .31$ ). Diese Ergebnisse sprechen einerseits für die Validität der PSYRATS, andererseits aber auch für den zusätzlichen Informationsgewinn durch die PSYRATS in Ergänzung zur PANSS.

### III.9.4 AMDP-System

Das AMDP-System (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, AMDP e. V., 2007) wurde zur internationalen Vereinheitlichung psychiatrischer Diagnostik entwickelt und stellt ein System zur Dokumentation der psychiatrischen Anamnese sowie des somatischen und psychopathologischen Befundes dar. Letzteres gilt als Kernstück des AMDP-Systems. Das AMDP-System zählt zu den klinischen Fremdbeurteilungsverfahren.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden die psychopathologischen Bereiche Wahn, Sinnestäuschungen und Ich-Störungen beurteilt. Ersteres bezieht eine formelle (Wahnstimmung, -wahrnehmung, -einfall, -gedanken, systematisierter Wahn und Wahndynamik) und inhaltliche (Beziehungs-, Beeinträchtigungs- und Verfolgungs-, Eifersuchts-, Schuld-, Verarmungs- und Größenwahn sowie Hypochondrischer Wahn) Beschreibung des Wahns ein. Die Graduierung der Wahnmerkmale erfolgt nach den Gesichtspunkten „Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsniveaus und Zusammenhang mit der Wahnsymptomatik“. Bizarre Wahnphänomene nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) sind dem Bereich der Ich-Störungen zugeordnet. Zu den hier beurteilten Phänomenen zählen Gedankenausbreitung, -entzug, -eingebung und andere Fremdbeeinflussungserlebnisse sowie Derealisation und Depersonalisation. Der psychopathologische Bereich der Sinnestäuschungen bildet drei Arten ab: Illusionen, Halluzinationen und Pseudohalluzinationen. Die Graduierung der Sinnestäuschung erfolgt anhand der Kriterien „Auftrittshäufigkeit“, „Intensität (Deutlichkeit, Komplexität und Leibhaftigkeit)“ und „Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung (Leiden und Handlungsrelevanz)“, wobei der Schweregrad jeweils durch das Kriterium mit der stärksten Ausprägung bestimmt wird. Folgende

Phänomene werden erfasst: Illusionen, Stimmenhören, andere akustische Halluzinationen, optische Halluzinationen, Geruchs-, Geschmacks- und Körperhalluzinationen. Datenquellen für die Beurteilung des Erlebens und Verhaltens stellen einerseits Aussagen des Patienten selbst, andererseits Fremdbeobachtungen des sozialen Umfelds (z. B. Angehörige, Pflegepersonal) dar. Im AMDP-Manual (AMDP e. V., 2007) wird für jedes beurteilte Symptom die relevante Beurteilungsgrundlage angegeben. Hierbei werden drei Klassen differenziert: Selbst-, Fremdbeobachtung und die Einstufung, dass beide Datenquellen Relevanz haben. Zwecks Herstellung einer Vergleichbarkeit erhobener Daten im Rahmen der verschiedenen in dieser Untersuchung eingesetzten Instrumente wurde ein Beobachtungszeitraum der letzten 7 Tagen zugrunde gelegt. Der Entscheidungsprozess verläuft bei jedem Item von der Beurteilung, ob ein Merkmal untersuchbar ist (ggf. Codierung „keine Aussage“), über die Markierung des sicheren Vorhandenseins des Merkmals bis hin zur Quantifizierung. Die vier Graduierungsgrade reichen von „nicht vorhanden (0)“ bis „schwer (3)“. Die Merkmalsdefinitionen wurden dem AMDP-Manual entnommen.

*Auswertung.* Die Auswertung im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte auf Itemniveau. Ein höherer Score spricht für eine deutlichere Ausprägung des jeweiligen Merkmals. Ferner wird der Summenwert für das paranoid-halluzinatorische Syndrom nach Gebhardt und Pietzcker (1983) durch Addition nachfolgender Itemwerte gebildet: Wahnstimmung, -wahrnehmung, -einfall, -gedanken und -dynamik, systematisierter Wahn, Beziehungs-, Beeinträchtigungs/Verfolgungswahn, Stimmenhören, Körperhalluzinationen, Depersonalisation, Gedankenentzug und andere Fremdbeeinflussungserlebnisse. Das Maximum des Summenwertes beträgt 39 Punkte.

*Gütekriterien.* Die psychometrischen Eigenschaften der Skalen des AMDP-Systems wurden in zahlreichen Studien untersucht. Gebhardt und Pietzcker (1983) ermittelten an einer Stichprobe von 2313 psychiatrischen Patienten die Faktorstruktur des AMDP-Systems. Die Autoren schlugen acht Syndromskalen erster Ordnung vor, u. a. einen Faktor mit 13 Ladungen, welchen sie als paranoid-halluzinatorisches Syndrom interpretierten. Dieser bildete den stärksten Faktor und auf ihn luden die im vorherigen Absatz „Auswertung“ aufgeführten Items der Sektionen Wahn, Sinnestäuschungen und Ich-Störungen. Die Autoren berichten über eine mittlere Trennschärfe von .51 und eine innere Konsistenz von .86 für diese Skala. Gaebel und Pietzcker (1984) zeigten, dass schizophrene Patienten signifikant höhere Werte im paranoid-halluzinatorischen Syndrom im Vergleich zu anderen Diagnosegruppen (u. a. Angststörungen, Affektive Störungen) aufweisen. Stieglitz et al. (1986, in Baumann & Stieglitz, 1989) untersuchte schizophrene Patienten mit paranoidem Subtyp, depressive Patienten und Patienten mit einer Zwangserkrankung und zeigte, dass die Diagnosegruppen multiaxial gut voneinander getrennt werden. Die 86 Patienten mit Schizophrenie (Altersdurchschnitt: 32.9 Jahre [SD = 9.6], ♀ 39, ♂ 47; CGI Ø 6.4 [SD = 1.0]) wiesen im Mittel einen Summenwert von 5.47 Punkten (SD = 6.87) auf diesem Faktor auf.

Baumann, Pietzcker und Baumann (1983) verglichen verschiedene faktorenanalytische Lösungen zum AMP-System und fanden, trotz unterschiedlicher Stichprobenzusammensetzungen, insgesamt vergleichbare Syndrome. Die von Gebhardt und Pietzcker (1983) vorgeschlagenen Skalen gelten als verbindliche AMDP-Skalen (Baumann & Stieglitz, 1989). Luckner, Maurer, Kuny, Woggon & Dittrich (1985) analysierten zur Beurteilung der Validität des Verfahrens den inhaltlichen Zusammenhang mit der Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) anhand einer Stichprobe von 170 psychiatrischen Patienten, die sich in stationärer Behandlung befanden. 96 der Untersuchungsteilnehmer erfüllten die Diagnosekriterien der Schizophrenie. Das schizophrene Syndrom des CPRS korrelierte hoch mit den Skalen zweiter Ordnung des AMP-Systems. Der Rangkorrelationskoeffizient zwischen dem schizophrenen Syndrom (CPRS) und dem halluzinatorisch-desintegrativen bzw. paranoiden Syndrom betrug in beiden Fällen .82. Mittels Kanonischer Korrelationsanalyse zeigten die Autoren weiterhin, dass die 3 CPRS-Syndrome zu 86 % aus den 9 AMP-Skalen, die 9 AMP-Skalen zu 64% aus den CPRS-Skalen vorhergesagt werden. Maurer, Kuny, Woggon, Dittrich und Luckner (1984) untersuchten die Interrater-Reliabilität des Systems anhand einer Stichprobe von 30 Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen und unabhängigen Diagnostikern. Die Autoren berichten über einen Korrelationskoeffizienten von .93 für das paranoid-halluzinatorische Syndrom. Der Median der ersten 12 Skalen erster Ordnung beträgt .81; frühere Studien zeigen etwas geringere Werte zwischen .68 und .75 (AMDP, 1983). Schied, Rein, Straube, Jung und Breyer-Pfaff (1983) berichteten über Kappa-Werte für die AMDP-Syndrome nach Baumann (1974) oberhalb von .60. Die Kappa-Werte auf Symptomebene lagen bei 66 der 69 Items oberhalb von .50. Zusammenfassend kann die Interrater-Reliabilität als gut bezeichnet werden. Es zeigte sich jedoch auch, dass die Interrater-Reliabilität in deutlichem Ausmaß von Trainingseffekten abhängig zu sein scheint. Fährdrich und Redford (1985) evaluierten die Effektivität eines Trainingsseminars, an dem 18 Psychiater teilnahmen, und verglichen prä- und post-AMDP-Ratings aufgezeichneter Patientensexplorationen. Berücksichtigt wurden sowohl die Häufigkeit der Markierungen (anwesend - abwesend) als auch ihr Ausprägungsgrad (leicht - mittel - schwer). Die Interrater-Reliabilität nahm über das Trainingsseminar zu, wobei der Zuwachs an Lernerfahrung bei unerfahrenen Ratern am größten ist (Verhältnis „verbesserte vs. verminderte Beurteilungsleistung“ = 2:1). Bonbon & Ansseau (1986) schlussfolgern die Unabdingbarkeit eines spezifischen Trainings für eine reliable Anwendung des AMDP-Systems.

### **III.9.5 Global Assessment of Functioning Scale**

Die GAF-S (Endicott, Spitzer, Fleiss & Cohen, 1976) wurde zur Beurteilung der psychosozialen Anpassung des Patienten auf einem hypothetischen Kontinuum zwischen

seelischer Gesundheit und Krankheit geschaffen. Beurteilt werden auf der GAF-Skala psychische, soziale und berufliche Funktionsbereiche anhand eines einzigen globalen Maßes.

Die GAF-Skala unterteilt sich in 10 Funktionsniveaus, welche auf einer 100-Punkte-Skala mit zehn Stufen beurteilt werden. Bei der Beurteilung festgelegt wird ein einzelner Wert, der das allgemeine Funktionsniveau des Patienten am treffendsten wiedergibt. Die Beschreibung jedes der 10 GAF-Niveaus besteht aus zwei Komponenten: Der erste Aspekt bezieht sich auf den Schweregrad der Symptome, der Zweite auf die Funktionen. Hierbei liegt die allgemeine psychosoziale Anpassung in einem Wertebereich, wenn entweder der Schweregrad der Symptome oder das Funktionsniveau auf diesem Niveau erfüllt sind. Liegt keine Übereinstimmung in beiden Komponenten vor, so ist der GAF-Wert so zu wählen, dass er das schlechteste Niveau reflektiert. Die Definition der 10 GAF-Niveaus variiert von „keine Symptome; kommt in einem weiten Bereich von Aktivitäten ausgezeichnet zurecht (Punktebereich von 91 bis 100)“ bis „benötigt ständige Überwachung für mehrere Tage, um Selbst- und Fremdgefährdung zu verhindern; keinerlei Versuche, ein Minimum an Körperpflege aufrechtzuerhalten (Punktebereich 1 bis 10)“.

*Auswertung.* Von den drei möglichen Indizes (aktuelles Funktionsniveau, niedrigstes und höchstes Niveau im letzten Jahr) wurde im Rahmen der Dissertation das aktuelle Niveau herangezogen. Die Bewertung dieses GAF-Scores bezieht sich auf das Funktionsniveau zum Zeitpunkt der Beurteilung und spiegelt den aktuellen Behandlungsbedarf und den aktuellen Bedarf an Fürsorge. Die Beurteilungsentscheidung erfolgt nach folgender Methode: Beginnend vom höchsten Niveau erfolgt bei jeder Abstufung die Entscheidung, ob entweder die Symptomschwere oder die Funktionsbeeinträchtigung wie beschrieben vorliegt. Ist dies gegeben, erfolgt die Entscheidung, ob der jeweils andere Aspekt die beschriebenen Kriterien der nächstniedrigeren Stufe erfüllt. Zur Vermeidung voreiliger Entscheidungen wird abschließend überprüft, ob das beschriebene Niveau der Stufe unter der ausgewählten für den vorliegenden Schweregrad der Symptome und den Grad der Funktionsbeeinträchtigung zu gering ist. Zur Festlegung des spezifischen GAF-Wertes folgt die Entscheidungsfindung, ob die Person hinsichtlich ihrer Funktionen am oberen oder unteren Rand des Dezibelbereichs einzuordnen ist.

*Gütekriterien.* Haro et al. (2003) ermittelten an eine Stichprobe von 114 stationären und ambulanten Patienten mit Schizophrenie bei zwei Ratern eine ICC von .87; der mittlere GAF-Wert betrug 44.2 (SD = 19.9). Vergleichbare Korrelationskoeffizienten werden auch von anderen Autoren gestützt (Hilsenroth et al., 2000; Jovanovic, Gasić, Ivković, Milovanović & Damjanović, 2008; Startup, Jackson & Bendix, 2002). Diese Befunde sprechen für eine exzellente Interrater-Reliabilität (ICC > .74). Vatnaland, Vatnaland, Friis und Opjordsmoen (2007) ließen den GAF-S an einer Stichprobe akut psychiatrischer Patienten zu zwei Messzeitpunkten (stationäre Aufnahme und Entlassung) sowohl im klinischen Alltag als auch

von zwei Forschungsmitarbeitern durchführen. Sie konnten zeigen, dass die Interrater-Reliabilität zwischen den Forschern exzellent war (ICC:  $r = .81$  und  $r = .81$ ), während die Korrelationen zwischen Routine- und Forschungsscores gering waren (ICC:  $r = .39$  und  $r = .59$ ). Die Autoren weisen hiermit auf eine gegebene Reliabilität des GAF-S in Forschungssituationen, vermutlich bedingt durch Anwendungserfahrung, -training und die subjektive Bewusstheit einer Testdurchführung, jedoch nicht in klinischen Routinesituationen hin. Ramirez, Ekselius und Ramklint (2008) konnten eine gute Übereinstimmung der GAF-Beurteilungen von Professionellen und Selbsteinschätzungen psychiatrischer Patienten aufzeigen (ICC über verschiedenen Störungsgruppen  $.65$  vor und  $.86$  nach einer Therapie). Jones, Thornicroft, Coffey und Dunn (1995) werten die GAF-S als ein reliables und valides Messinstrument zur Erfassung des Ausmaßes der psychischen Funktionsbeeinträchtigung, u. a. bei Patienten mit diagnostizierter Schizophrenie. Sie stützen die Validität der Skala durch einen ermittelten signifikant negativen Zusammenhang des GAF-Scores mit dem Außenkriterium „Grad benötigter Unterstützung durch Pflegepersonal“. Die globale Erfassung des Funktionsniveaus anhand des GAF-Skala stellt die Achse V des DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) dar.

### III.9.6 Clinical Global Impression

Bei der CGI (National Institute of Mental Health, 1976) handelt es sich um eine allgemein psychiatrische Ratingskala, welche zur Erfassung des Schweregrads und des Verlaufs der psychischen Erkrankung sowie der Effektivität therapeutischer Maßnahmen entwickelt wurde. In der vorliegenden Untersuchung fand die Beurteilung des ersten Aspektes, nämlich des Schweregrads der Erkrankung, Berücksichtigung. Dessen Beurteilung erfordert ein globales Rating des gegenwärtigen psychopathologischen Zustandes des Patienten.

Beurteilt wird die Schwere der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt auf einer 8-stufigen, unipolaren Skala. Diese variiert von „Patient ist überhaupt nicht krank (1)“ bis „Patient gehört zu den extrem Schwerkranken (7)“. Die Kategorie „0“ ist zusätzlich enthalten. Sie bedeutet, dass der aktuelle psychopathologische Zustand nicht beurteilbar ist, und wird gewählt, wenn keine Informationen zur gegenwärtigen Psychopathologie einholbar sind. Die Einstufung beruht auf dem Erfahrungsschatz des Beurteilers mit diesem Störungsbild.

*Auswertung.* In die Datenanalyse dieser Dissertation ging der Rohwert des ersten CGI-Items ein.

*Gütekriterien.* Beneke und Rasmus (1992) ermittelten an unterschiedlichen psychiatrischen Gruppen (Schizophrenie, Angststörungen, Depression) die Test-Retest-Reliabilitäten für das erste Item. Die Rangkorrelationskoeffizienten variieren je Messzeitpunkt (8 Ratings über ein Untersuchungsintervall von acht Wochen) zwischen  $.20$  und  $.81$ . Dahlke, Lohaus und Gutzmann (1992) untersuchten die Testgütekriterien des CGI an einer Stich-

probe dementer Patienten. Der Interrater-Reliabilitätskoeffizient für das Schweregrad-Item betrug .66. Zur Stützung der inhaltlichen Validität wiesen Dahlke et al. (1992) darauf hin, dass die Beurteilung dieses Items im Wesentlichen durch anerkannte diagnostische Kriterien (DSM-III-R) bestimmt wird (bis zu 60 % erklärte Varianz). Beneke und Rasmus (1992) weisen kritisch auf einen qualitativen Sprung in der Skalenkonstruktion zwischen der 6. und 7. Stufe hin: Liegt die Beurteilung der Erkrankungsschwere oberhalb von „schwer krank“, erfolgt in Stufe 7 eine direkte Einordnung des Patienten in die Kategorie der „extrem Schwerkranken“. Weiterhin korrelierten die Autoren zur Schätzung der inneren Konsistenz die Skalenitems über die 8 Messzeitpunkte: Die Rangkorrelationskoeffizienten der Veränderungen von Item 1 „Schweregrad der Krankheit“ und Item 2 „Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung“ variierten zwischen .47 bis .86. Weyer et al. (1993) stützen die kriteriumsbezogene Validität; sie fanden eine Korrelation von .67 zwischen dem Schweregrad-Item und dem kognitiven Teil der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Kog) sowie von .46 mit der Nichtkognitiven Skala. Patrick et al. (2009) untersuchten die psychometrischen Eigenschaften der Personal and Social Performance Scale (PSP), einer Skala, welche zur Erfassung der Schwere der persönlichen sozialen Beeinträchtigung entwickelt wurde, bei einer Patientenstichprobe mit akut schizophrener Symptomatik. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient des CGI-Schweregrad-Items mit der PSP betrug -.51. Die Autoren stützten die Hypothese des inhaltlichen Zusammenhangs der Skalen weiterhin durch einen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Werten der PSP und dem Schweregrad-Item der CGI bei zwei Subgruppen, welche nach Ausprägung des Schweregrads der Erkrankung gebildet wurden („milde/geringe“ vs. „mindestens moderate Ausprägung“).

### **III.9.7 Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia**

Bei der CDSS (Addington, Addington & Schissel., 1990) handelt es sich um ein Fremdbeurteilungsinstrument, welches zur Messung der Depressivität bei Patienten mit Schizophrenie entwickelt wurde. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die deutsche Version der CDSS (CDSS-G, Mueller et al., 1999) eingesetzt.

Die CDSS-G beinhaltet neun Items, welche auf einer 4-stufigen Skala von „fehlend (0)“ bis „schwer (3)“ eingeschätzt werden. Zu den erfassten Merkmalen zählen Depressivität, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, schuldhafte Beziehungsideen, pathologische Schuld, morgendliche Depression, frühmorgendliches Erwachen, Suizidalität und beobachtete Depression. Beurteilungsgrundlage stellt ein halbstrukturiertes Interview dar, wobei jedem Merkmal standardisierte Fragen im Fragebogen zugeordnet wurden. Die erstgenannte Frage pro Item ist dem Fragebogen wörtlich zu entnehmen, die Folgefragen und die vorgeschriebenen Ausdrücke können nach dem Ermessen des Interviewers eingesetzt

werden. Der Beurteilungszeitraum umfasst die vergangenen 7 Tage. Das neunte Item basiert auf der Verhaltensbeobachtung während des Interviews.

*Auswertung.* Die Auswertung erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf Itemniveau, wobei ein höherer Wert für eine höhere Ausprägung des erfragten Merkmals steht. Darüber hinaus wird durch einfache Addition der Itemrohwertergebnisse 1 bis 9 ein Summenwert gebildet (Range 0 - 27 Punkte), welcher ebenfalls in die Analyse eingeht.

*Gütekriterien.* Mueller et al. (1999) untersuchten die Interrater-Reliabilität der deutschen Version der CDSS unter unterschiedlichen Bedingungen und an verschiedenen Stichproben. Die ICC für den Gesamtscore betrug in der ersten Bedingung mit zwei trainierten Ratern, welche den CDSS-G bei zehn schizophrenen Patienten durchführten, .97. Die ICC auf Einzelitemniveau lagen bei allen neun Items  $\geq$  .71. In der zweiten Bedingung wurden die Ratings von klinisch unerfahrenen Ratern anhand von zwei Videoaufzeichnungen durchgeführt. Die gewichteten Kappa-Koeffizienten für den Gesamtscore sprachen mit .56 bei der ersten Untersuchung und .52 bei der zweiten für eine geringere Übereinstimmung der Raterbeurteilungen. In der dritten Bedingung beurteilten schizophrenerfahrene Psychiater, welche ein spezifisches Anwendungstraining für die CDSS-G absolviert hatten, drei schizophrene Patienten mit milder depressiver Symptomatik. Die gewichteten Kappa-Koeffizienten variierten zwischen .66 und .76 mit steigender Tendenz über die Untersuchungen. Diese Ergebnisse sprechen für eine adäquate bis exzellente Interrater-Reliabilität der CDSS-G. Eine gute innere Konsistenz stützen Addington, Addington und Maticka-Tyndale (1994) an einer Stichprobe von 100 ambulanten und 50 stationären Patienten mit Schizophrenie (Cronbachs  $\alpha = .84$ ). Ähnliche Konsistenzkorrelationskoeffizienten berichten Addington, Addington und Atkinson (1996; Cronbachs  $\alpha = .79$ ). Collins, Remington, Coulter und Birkett (1996) stützen mit ihren Befunden die Validität des Verfahrens. Die Autoren untersuchten eine Stichprobe schizophrener Patienten und fanden signifikante Zusammenhänge der CDSS mit der Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D;  $r = .64$ ) und dem Item „Depression“ der PANSS ( $r = .32$ ). Ersterer Befund wird auch von Addington, Addington, Maticka-Tyndale und Joyce (1992) gestützt. Diese Autorengruppe repliziert zudem eine höchst signifikante Korrelation der CDSS mit dem Beck Depression Inventory (BDI;  $r = .79$ ) und mit einer diagnostizierten Major Depression nach DSM-III-R ( $r = .64$ ). Im Gegensatz zur Ham-D und dem PANSS-Item „Depression“ zeigte bei Collins et al. (1996) ausschließlich die CDSS die Sensitivität, zwischen Depression und schizophrener Negativsymptomatik zu trennen. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Subskala „Negative“ der PANSS ( $r = .23$ , n.s.). Addington et al. (1994, 1996) fanden in einer Stichprobe ambulanter und stationärer Patienten mit Schizophrenie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen diesen beiden Maßen. Eine multiple Regressionsanalyse zeigte, dass die CDSS keinen statistisch signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung der PANSS-Negativskala leistet (Addington et al., 1996). Im Einklang hiermit steht auch der Befund, dass

die Autoren keine signifikanten Korrelationen des Summenscores oder einzelner Items mit dem SANS (Andreasen, 1983) fanden. Ferner stützen sie die Hypothese, dass die CDSS und die PANSS unterschiedliche Konstrukte erfassen, mittels konfirmatorischer Faktorenanalyse (Addington et al., 1994). Collins et al. (1996) sowie Addington et al. (1996) schlussfolgern, dass die CDSS im Vergleich mit den anderen oben genannten Verfahren das geeignetere Instrument zur Erfassung depressiver Symptomatik bei schizophrenen Patienten darstelle. Ferner zeigten Addington et al. (1992) mittels Diskriminanzanalyse, dass alle 9 Items der CDSS statistisch signifikant zwischen dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein einer Episode Major Depression trennten. 93 % der Patienten wurden korrekt klassifiziert. Konfirmatorische Faktorenanalysen belegen zudem, dass die CDSS unidimensional ist und sowohl bei stationären als auch bei ambulanten Patienten das gleiche Konstrukt zu erfassen scheint (Addington et al., 1992).

### **III.10 Neuropsychologische Diagnostik**

#### **III.10.1 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest**

Der MWT-B (Lehrl, 1995) wurde zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus einer Person entwickelt. Aufgrund seiner weitgehenden Störunabhängigkeit ermöglicht er die Abschätzung der Höhe des Intelligenzniveaus einer Person vor ihrer psychischen Erkrankung (prä-morbider IQ). Neben dieser Insensibilität gegen Störeinflüsse zählt auch die Altersstabilität zu den zentralen Eigenschaften des MWT-B (Lehrl, 1995). Mit seiner Konstruktion spricht der MWT-B zwei psychische Funktionsbereiche an: Wiedererkennen von bekannten sowie Unterscheiden von bekannten und unbekanntem Wörtern. Damit zählt der MWT-B zu den Verfahren, die der Erfassung des von Catell postulierten Faktors zweiter Ordnung, der kristallinen Intelligenz, dienen. In Abgrenzung zur fluiden Intelligenz gilt die kristalline Intelligenz als erfahrungsabhängig und unterliegt bis ins hohe Alter hinein keinen altersbedingten Abbauprozessen.

*Testmaterial.* Der MWT-B besteht aus 37 Wortzeilen, wobei jede Zeile vier sinnlose Wörter und ein umgangs-, bildungs-, oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort enthält (z. B. Nale - Sahe - Nase - Nesa - Sehna). Die Zeilen sind in aufsteigender Schwierigkeit konstruiert. Die Aufgabe der Testperson ist es, das korrekte Wort in jeder Zeile herauszufinden. Der MWT-B sieht keine Begrenzung der Lösungszeit vor.

*Auswertung.* Die Bewertung jeder richtig bearbeiteten Wortzeile erfolgt mit 1 Punkt. Falsch oder nicht bearbeitete Zeilen erhalten 0 Punkte und Zeilen mit mehr als einem durchgestrichenen Wort werden nicht gewertet. Durch einfache Addition wird eine Gesamtpunktzahl gebildet, die maximal 37 Punkte betragen kann. Die richtigen Lösungen aller Items wurden dem Manual entnommen (Lehrl, 1995). Lehrl (1995) legt Normdaten für

den Altersbereich von 20 bis 64 Jahren vor, die auf einer repräsentativen Eich-Stichprobe Erwachsener der Bundesrepublik Deutschland beruhen. Tabelle 40 im Anhang D bildet fünf Klassen von Gesamtpunktzahlen mit zugehörigen Intelligenzquotienten, Prozenträngen und z-Werten sowie eine sprachliche Interpretation der Intelligenzstufen ab. Feinere Abstufungen können dem Testmanual (Lehrl, 1995) entnommen werden.

*Gütekriterien.* Zur Prüfung der Validität wurde das Verfahren in zahlreichen Studien mit psychometrischen Intelligenztests zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus verglichen. Zugrunde lagen Stichproben gesunder Erwachsener mit annähernd repräsentativer IQ-Verteilung. Der Koeffizient mit dem Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene - Revision (HAWIE-R) Gesamt-IQ betrug .81 und beim Catell Grundintelligenztest Skala 3 (CFT-3) .47. Der Retest-Reliabilitätskoeffizient betrug bei einem Intervall von 14 Monaten .87. Sämtliche Angaben sind dem Manual von Lehr (1995) entnommen.

### **III.10.2 Continuous Performance Test - Identical Pairs Version**

Der CPT-IP (Cornblatt, 1982-98) wurde zur Erfassung der Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der verbalen und visuell-räumlichen Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum respektive zur Erfassung der verbalen und visuell-räumlichen Vigilanzleistung entwickelt. Neuropsychologische Vigilanztests sollen dieser kognitiven Funktion zugrunde liegende Aufmerksamkeitsaspekte der Stimuluszuwendung und längerfristigen Aufrechterhaltung erfassen. Operationalisiert wird dies typischerweise über eine länger andauernde sequenziell dargebotene Abfolge akustischer oder visueller Stimuli (targets und non-targets), wobei bei Darbietung des Zielreizes eine Reaktion, meist psychomotorischer Art, auszuführen ist (Lezak et al., 2004). Im Rückgriff auf eine Erweiterung des Konzeptes der längerfristigen Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung grenzen Sturm und Zimmermann (2000) die Daueraufmerksamkeit über die Art vorliegender Reizbedingungen von der Vigilanz ab. Die Vigilanz im engeren Sinne bezieht sich auf eine längerfristige Aufmerksamkeitszuwendung in monotonen, reizarmen Situationen, während die Daueraufmerksamkeit allgemeiner ist und alle Situationen umfasst, die bei relativ hoher Reizfrequenz eine Aufrechterhaltung gerichteter Aufmerksamkeit verlangen. Letzteres trifft auf den CPT zu.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die kognitiv anspruchsvolle Version der Identischen Paare des CPT in zwei Standardbedingungen (Ziffern: Subtest „Numbers“ und sinnfreie Formen: Subtest „Shapes“) eingesetzt. Der hohe Schwierigkeitsgrad der verwendeten Identical Pairs-Version ist auf einen ständig wechselnden Zielreiz und eine hohe Komplexität der Stimuli zurückzuführen. Die Identical Pairs-Version zählt zu den kontingenten Versionen des CPT. Mit den Anforderungen einer Aufrechterhaltung und Berücksichtigung vorangegangener Stimuli besitzt sie eine hohe Ähnlichkeit mit einfachen Arbeitsgedächtnisaufgaben (1-back-Task). Die Konzeption der Testaufgabe entspricht einer

sukzessiven visuellen Diskriminanzaufgabe. Der CPT-IP ist Bestandteil der MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) der Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS, 2006) Initiative.

*Testmaterial.* Der CPT-IP ist ein computerisiertes Testverfahren, bei dem in rascher Abfolge wechselnde Stimuli in Form 4-stelliger Ziffern bzw. geometrischer Formen auf dem Bildschirm präsentiert werden. Die Aufgabe der Testperson besteht darin, auf einen identischen und unmittelbar wiederholt präsentierten Reiz mit dem Loslassen der Maustaste zu reagieren. Die gewählten Bedingungen „Numbers (4-stellige Ziffern) fast“ und „Shapes (sinnfreie Formen) fast“ weisen einen vergleichbaren Schwierigkeitsgrad auf und bestehen jeweils aus Blöcken von 150 Stimuli, welche mit einer Darbietungszeit von 50 ms präsentiert werden. Der Interstimulusintervall beträgt 950 ms. Die Testinstruktion umfasst einen Übungsblock mit Karten und einer 3-digit-fast Bedingung mit 25 Durchgängen am PC. Jeder Block beinhaltet 20 % Zielreize (30 target trials), d. h., zwei nacheinander dargebotene identische Reize sowie 20 % Fangreize (30 catch trials), d. h., Reize mit hoher optischer Ähnlichkeit zu dem Vorangegangenen und 60 % Füllreize (90 filler trials), d. h., Reize, welche dem Vorangegangenen unähnlich sind. Die gesamte Testdauer beträgt ungefähr 15 Minuten.

*Auswertung.* Zu den Auswertungsparametern zählen:

- correct detection/hits = richtige Reaktionen auf Zielreize (Verhältnis korrekte Antworten zu „target trials“ - je höher der Wert, desto mehr richtige Reaktionen); traditionelles Maß für die längerfristige Aufmerksamkeitskapazität
- false alarms = Reaktionen auf Fangreize; Fehlertyp „falsch positive“ Reaktionen (Verhältnis Reaktionsanzahl zu „catch trials“ - je höher der Wert, desto mehr Fehlerreaktionen)
- random errors = Reaktionen auf Füllreize; Fehlertyp „Zufallsfehler“ (Verhältnis Reaktionsanzahl zu „filler trials“ - je höher der Wert, je mehr Fehlerreaktionen)
- D'Prime = Maß für die Sensitivität, target von non-target trials zu unterscheiden (Diskriminabilität - je größer der Wert, desto besser die Diskriminabilitätsleistung); das Sensitivitätsmaß berücksichtigt sowohl die korrekten Antworten als auch die falschen Reaktionen (Fehlertyp „falsch positive Reaktionen“). Eine abnehmende Diskriminabilität wird mit einer begrenzten Aufmerksamkeitskapazität unter High-Speed-Bedingung in Verbindung gebracht (Comblatt, Risch, Faris, Friedman & Erlenmeyer-Kimling, 1988; Lezak et al., 2004).
- LogBeta = Maß für die Tendenz überzureagieren (Reaktion auf non-targets; Werte < 0) bzw. unterzureagieren, d. h., konservativ zu reagieren (ausbleibende Reaktion auf targets; Werte > 0). Der Parameter spiegelt

Veränderungen im Antwortstil. Eine Tendenz zur Überreaktion („commission errors“) wird als Ausdruck der Unfähigkeit zur Inhibition einer Verhaltensreaktion (Impulskontrolle) aufgrund eines gestörten kognitiven Kontrollmechanismus des Arbeitsgedächtnisses mit neuronal assoziierter Minderaktivierung des dorsolateral-präfrontalen Cortex gesehen.

*Signaldetektionsparameter.* In beide Signaldetektionsparameter fließen falsch positive Reaktionen auf Fangreize ein. Zufallsfehler bleiben unberücksichtigt. Dies basiert auf der Annahme, dass diese beiden Fehlerarten auf unterschiedlichen Informationsverarbeitungsprozessen beruhen und Zufallsfehler mit einer diffusen perzeptuell-motorischen Dysfunktion assoziiert werden (Cornblatt et al., 1988). Die Signaldetektionsindizes werden insbesondere auch zur Abgrenzung von Defiziten in der Aufmerksamkeitskapazität (D'Prime) zu Veränderungen im Antwortstil (LogBeta) als Ursache von Minderleistungen im CPT verwendet (Cornblatt et al., 1988).

Sowohl das zuvor dargestellte traditionelle Aufmerksamkeitsmaß richtiger Reaktionen auf Zielreize als auch die Signaldetektionsindizes (D'Prime, LogBeta) wurden in die statistische Analyse aufgenommen. Hierbei wurde für alle drei Parameter Mittelwertindizes über beide Modalitätsbedingungen errechnet. Cornblatt et al. (1988, 1989) untersuchten 59 gesunde Erwachsene und 60 gesunde Adoleszente mit der Absicht, Normdaten der Signaldetektionsindizes vorzulegen. Die Autoren berichten einen Mittelwertindize von 1.72 (SD = .78) für den Parameter „D'Prime“ und von -.07 (SD = .59) für den Parameter „LogBeta“ in der Erwachsenenstichprobe.

*Gütekriterien.* Im Rahmen der Schizophrenieforschung zählt der CPT zu den bedeutendsten Testverfahren zur Erfassung von Auffälligkeiten in der Daueraufmerksamkeit. In zahlreichen Studien konnten Normabweichungen bei schizophrenen Patienten aufgezeigt werden (Appels et al., 2003; Chen & Faraone, 2000; Cornblatt & Malhotra, 2001; Cornblatt et al., 1999, 1997; Franke et al., 1994; Laurent et al., 1999; Suslow & Arolt, 1996). Berichtete Test-Retest-Reliabilitäten des CPT variieren zwischen  $r = .48$  und  $r = .72$ ; die der Signaldetektionsindizes zwischen  $r = .39$  und  $r = .73$  (Borgaro et al., 2003; Cornblatt et al., 1999; Sorent, Crosbie, Ickowicz & Schachar, 2009). Es scheint kein substanzieller Zusammenhang mit der allgemeinen Intelligenz zu bestehen. Borgaro et al. (2003) stützten die Konstruktvalidität des CPT. Die Autoren setzten verschiedene Varianten des CPT ein (Target-Only-Paradigma, Signal-Target-Paradigma, Identical-Pairs-Paradigma) und zeigen ein mittleres Korrelationsausmaß von  $r = .48$  mit einer jeweils anderen visuellen Version. Offensichtlich handelt es sich nicht um alternative Formen desselben Tests. In funktionell bildgebenden Verfahren wurden solche „kontingente“ Versionen des CPT, wie die Identical Pairs-Version, neben inferior-frontalen Strukturen wiederholt mit dorsolateral-präfrontalen Arealen und cingulärem Cortex assoziiert (Barch et al., 2001; Volz et al., 1999). Dies kann

vermutlich im Wesentlichen auf die enthaltene Arbeitsgedächtniskomponente zurückgeführt werden. In Abgrenzung hierzu scheinen einfache Reiz-Selektionsvarianten der CPT (z. B. CPT-X) hauptsächlich mit frontoparietalen Strukturen assoziiert (Eyler, Olsen, Jeste & Brown, 2004; Furtner, Prayer & Sachs, 2010).

### **III.10.3 Trail Making Test A & B**

Der TMT, in 1938 als „Divided Attention Test oder Partington’s Pathways“ konstruiert, war ursprünglich Bestandteil der „Army Individual Test Battery“ (War Department, Adjutant General’s Office, 1944) und wurde von Raitan im Jahr 1955 zur erweiterten Fassung der „Halstead-Reitan Neuropsychological Battery“ hinzugefügt. Die Form für Erwachsene ( $\geq 15$  Jahren) besteht aus den beiden Testteilen A und B. Diese wurden konzipiert, um verschiedene kognitive Fähigkeiten mittels motorischer Reaktionen auf visuelles Reizmaterial (Zahlen und Buchstaben) zu erfassen. Hierzu zählen Schnelligkeit der Überblickgewinnung (visuelles Scanning), Fähigkeit zur Symbolerfassung und eine motorische Reaktionskomponente. Testteil A wurde darüber hinaus zur Erfassung der Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung mittels geforderter Ziffernsequenzbildung und der Teil B zur Erfassung der kognitiven Flexibilität konstruiert (Lezak et al, 2004). Letztere Operationalisierung erfolgt über den geforderten Wechsel zwischen zwei unterschiedlichen Symbolklassen bei der Verfolgung eines Planes („exekutiv-planende“ und „shifting“ Leistung: Abwechselnde Ziffern- und Buchstabensequenzbildung). Unbeeinträchtigte „shifting-Leistungen“ zeigen sich in schnellen, flexiblen und zielgenauen Wechseln der gerichteten Aufmerksamkeit auf die verschiedenen Zielreize. Unbeeinträchtigte exekutive Leistungen kommen in einer korrekten Verfolgung der geforderten Sequenzbildung zum Ausdruck. Zu deren Voraussetzungen werden kognitive Basisfunktionen wie Aufmerksamkeitskontrolle und exekutive Teilfunktionen wie Planen, Arbeitsgedächtnis und Inhibition gezählt (Welsh & Pennington, 1988).

*Testmaterial.* Das Testmaterial besteht aus einem Blatt Papier (8" x 11") mit 25 bedruckten Kreisen, die bei Form A ausschließlich mit den Ziffern 1 bis 25 im Kreiszentrum nummeriert sind. Bei Form B enthalten 13 der Kreise Ziffern (1 - 13) und die restlichen 12 Buchstaben (A - L). Alle Kreise sind bei beiden Testteilen zufällig über die Testvorlage angeordnet. Die Aufgabe der Testpersonen besteht darin, die Kreise in der richtigen numerischen Reihenfolge schnellstmöglich miteinander zu verbinden. Bei Teil B wird diese Instruktion dahingehend erweitert, dass diese Aufgabe in einer ständig abwechselnden numerischen und alphabetischen Reihenfolge (1-A-2-B-3-C...) durchgeführt werden soll. Die Testperson wird sofort auf Fehler hingewiesen, sodass eine Korrektur vorgenommen werden muss. Die Korrekturzeiten gehen in die Lösungszeit mit ein, welche bei Testteil A auf drei und bei Testteil B auf fünf Minuten begrenzt ist. Die Begrenzung der Testzeit erfolgt

einerseits aus ökonomischen Gründen, andererseits dient sie der Reduktion der Frustration des Klienten bei Ausführungsschwierigkeiten. Die Testdauer beträgt für Instruktion, Übungsdurchgang und beide Testteile ungefähr zwölf bis fünfzehn Minuten.

*Auswertung.* Der Testleiter misst bei beiden Testteilen die Zeit bis zur richtigen, vollständigen Lösung der Aufgabe. Überschreitet ein Proband das gesetzte Zeitlimit, so werden für Testteil A 180 Sekunden und für Testteil B 300 Sekunden als Zeitwerte notiert. Es ergeben sich zwei abhängige Variablen: die Lösungszeiten für Testteil A und B. Die von Tombaugh (2004) vorgelegten Normdaten (N = 858 gesunde Teilnehmer im Alter von 18 bis 89 Jahren; Bildung M = 12.6 Jahre [SD = 2.7]; MMSE M = 28.6 Punkte [SD = 1.5] - alle Probanden zeigten Werte > 23; Geriatric Depression Scale [GDS] M = 4.1 Punkte [SD = 3.4] - alle Probanden zeigten Werte < 14), gestaffelt in elf Altersbereiche von 18 bis 89 Jahren, wurden der Interpretation der Testleistungen zugrunde gelegt. Die für diese Arbeit relevanten Altersgruppen können der Tabellen 42 im Anhang D entnommen werden.

*Gütekriterien.* Die Test-Retest-Reliabilität variiert in den verschiedenen Untersuchungen abhängig von der untersuchten Population, dem Retestintervall und der Altersgruppe. Sie kann jedoch, insbesondere für den Testteil B, über die Befunde hinweg als adäquat bezeichnet werden (Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Dikmen, Heaton, Grant und Temkin (1999) berichten über Koeffizienten bei einem Retestintervall von 11 Monaten von .79 für den Testteil A und .89 für B bei gesunden Erwachsenen. Vergleichbar adäquate Retest-Reliabilitätskoeffizienten berichten Lewine, Miller, Becker, Selnes und Cohen (2004) von .70 für beide Testteile. In Stichproben jüngerer, gesunder Erwachsener und einem Retestintervall von drei Monaten fanden sich geringere Reliabilitätskoeffizienten (Bornstein, Baker, & Douglas [1987]: .55 für TMT A und .75 für TMT B; Matarazzo, Wiens, Matarazzo & Goldstein [1974]: .46 für TMT A und .44 für TMT B). Ebenso scheint die Test-Retest-Reliabilität beider Testteile bei gesunden Älteren (TMT A: .53 - .64 und TMT B: .67 - .72; Retestintervall 12 Monate; Mitrushina & Satz, 1991; Snow, Thierney, Zorzitto, Fisher & Reid, 1988) und in psychiatrischen Populationen geringer auszufallen, während sie in neurologischen Patientenstichproben vergleichbar zu sein scheint (Goldstein & Watson, 1989). Goldstein und Watson (1989) berichten bei einer schizophrenen Patientenstichprobe und einem Retestintervall von sechs Monaten Reliabilitätskoeffizienten von .36 für Testteil A und .63 für Teil B. Lerneffekte konnten insbesondere nach kurzen Retestintervallen bei beiden Testteilen verzeichnet werden, welche sich jedoch nach wiederholter Darbietung deutlich reduzieren (Bornstein et al., 1987; Durvasual, Satz & Hinkin, 1996; Stuss et al., 1988; Stuss, Stethem & Poirier, 1987). Fals-Stewart (1991) berichtet über Interrater-Reliabilitätskoeffizienten von .94 für Teil A und .90 für Teil B. Die berichtete moderate Interkorrelation beider Testteile ( $r = .31$  bis  $.36$ ) stützt das theoretische Konstrukt, dass beide Testteile sowohl gemeinsame als auch verschiedene kognitive Funktionen erfassen (Heilbronner, Henry, Buck, Adams & Fogle, 1991; Royan, Tombaugh, Rees & Francis,

2004). Gaudino, Geisler und Squires (2005) sowie Woodruff, Mendoza, Dickson, Blanchard und Chistenberry (1995) weisen darauf hin, dass der Testteil B neben exekutiven Anforderungen einen höheren Anspruch an die motorische Geschwindigkeit und die visuell-perzeptuellen Prozesse (visuelles Scanning) im Vergleich zu Testteil A stellt. So ist die Distanz zwischen den Zielitems bei Testteil B länger (56.9 cm geforderte Linienlänge) und es besteht eine größere visuelle Interferenz (Verhältnis TMT A:TMT B = 11:28 Items innerhalb einer Distanz von 3 cm von der zu ziehenden Linie). Weiterhin konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass ein erhöhter Testscore im TMT B nicht auf proaktive Interferenz, bedingt durch die vorherige Durchführung des Testteils A, zurückgeführt werden kann (Miner & Ferraro, 1998; Taylor, 1998). Zur Stützung der kriteriumsbezogenen Validität konnten Kortte, Horner und Windham (2002) zeigen, dass die Testleistung im TMT B höher mit den Perseverationen im WCST als mit anderen WCST-Parametern oder Leistungen in anderen neuropsychologischen Testverfahren (Wortflüssigkeit, Zahlenspanne, Gedächtnis) korreliert, was die Sensitivität des TMT B für kognitive Inflexibilität unterstützt. O'Donnell, McGregor, Dabrowski, Oestreicher und Romero (1994) untersuchten die Konstruktvalidität des TMT faktorenanalytisch; der TMT B lud hier jedoch auf den Faktor „focused mental processing speed“ gemeinsam mit dem Visual Search and Attention Test (VSAT) und dem Paced Serial Attention Test (PASAT). Exekutive Verfahren (WCST, Category Test) luden auf einen unabhängigen Faktor. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Testleistung im TMT B nur in geringem Ausmaß von der Sehschärfe beeinflusst wird ( $r = -.27$ , n.s.). Motorische Geschwindigkeit (Finger-Tapping Test) und Geschicklichkeit (Grooved Pegboard Test) leisteten einen signifikanten Beitrag ( $r = -.42$  und  $r = -.46$ ; Schear & Sato, 1989). Royan et al. (2004) fanden ebenfalls moderate Korrelationen mit anderen Messverfahren psychomotorischer Geschwindigkeit (Symbol Digit Modality Test, PASAT-Variante). Testleistungen scheinen zusätzlich durch Bildungsniveau und IQ beeinflusst; ein geringeres Bildungsniveau und ein geringerer IQ sind mit schlechteren Testwerten, insbesondere im Testteil B, assoziiert (Clark et al., 2004; Diaz-Asper, Schretlen & Pearlson, 2004; Hesters, Kinsella, Ong & McGregor, 2005). Steinberg, Bieliauskas, Smith und Ivnik (2005) zeigen Korrelationen des TMT A mit dem Intelligenzquotienten von .37 und des TMT B von .50. Die Sensitivität des TMT, hirnormale Dysfunktionen abzubilden, wird durch eine Vielzahl von Befunden an neurologischen und psychiatrischen Populationen gestützt (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Ansteigende Lösungszeiten des TMT wurden unter anderem bei Schädel-Hirn-Traumen (Iverson, Lange, Green & Franzen, 2002; Martin, Hoffmann & Donders, 2003), HIV Infektion (Di Sclafani et al., 1997), Alzheimer Demenz (Chen et al., 2000), Alkoholabhängigkeit (Grant, Dams & Reed, 1984; Grant, Reed & Adams, 1987), Polytoxikomanien (McCaffrey, Krahula, Heimberg & Keller, 1988), Zwangstörungen (Moritz et al., 2002a), Affektiven Störungen (Elderkin-Thompson et al., 2003; Naismith et al., 2003) und Schizophrenie (Heinrichs &

Zakzanis, 1998; Hoff et al., 1992, 1999; Moritz et al., 2002; Mueller et al., 2004; Townsend et al., 2001; Woelwer, 2002; Zalla et al., 2004) aufgezeigt.

### **III.10.4      Merkspanne: vorwärts (Wechsler Gedächtnistest, revidierte Fassung)**

Die angewandte WMS (Wechsler, 1987) in der deutschen, revidierten Fassung (Härting, 2000) wurde geschaffen, um neben der allgemeinen Gedächtnisleistung das visuelle und verbale Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie die Aufmerksamkeitsleistung zu erfassen. Entwickelt wurde die WMS-R als Testbatterie für den klinisch-neuropsychologischen Gebrauch. In der vorliegenden Untersuchung kamen die beiden Subtests „Zahlenspanne vorwärts“ und „Visuelle Merkspanne vorwärts“ zum Einsatz. Konzeptuell dienen sie der Erfassung der verbalen und visuell-räumlichen Merkspanne („digit and spatial span“), welche dem verbalen bzw. visuellen Ultrakurzzeitgedächtnis zugeordnet werden (Härting et al., 2000, Lezak et al., 2004). Ultrakurzzeitgedächtnisleistungen gelten neuropsychologisch als stärker mit grundlegenden Aufmerksamkeits- als mit Gedächtnisfunktionen assoziiert (Lezak et al., 2004). Dementsprechend scheint die Merkspanne in Abgrenzung zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit eine zweite Basiskomponente des Aufmerksamkeitssystems, nämlich den qualitativen Aspekt der generellen Informationsverarbeitung, widerzuspiegeln (Lezak et al., 2004). Die Fähigkeit zur Unterdrückung der Aufmerksamkeitsablenkung scheint besonders relevant für das Ausmaß der Merkspanne. Das „spatial span“ Paradigma ist eine Testkomponente der MCCB (MATRICS, 2006).

*Testmaterial.* Das Stimulusmaterial besteht bei dem Subtest „Zahlenspanne vorwärts“ aus sieben Durchgängen mit je zwei Zahlenfolgen, wobei die Durchgänge eine wachsende Länge aufweisen (Anstieg von drei auf neun Zahlen je Folge über die sieben Durchgänge). Die Zahlenfolgen werden dem Probanden durch den Untersucher mit einer Darbietungsgeschwindigkeit von 1 Sekunde vorgegeben, wobei jener sie unmittelbar im Anschluss wiederholen soll. Repetiert die Testperson eine Zahlenfolge nicht oder nicht richtig, fährt der Untersucher mit der zweiten Folge dieses Durchgangs fort. Der Untertest wird beendet, wenn die Testperson beide Zahlenfolgen eines Durchgangs nicht oder nicht korrekt wiederholt. Das Testmaterial der „Visuellen Merkspanne, vorwärts“ besteht aus einem Blockspannenbrett (Variante des Corsi-Block-Tapping-Tests) mit 8 zufällig angeordneten Würfeln und visuell-räumlichen Abfolgen wachsender Länge (Anstieg von zwei auf acht Würfel je Folge über die sieben Durchgänge), welche vom Untersucher dargeboten werden. Analog zur „Zahlenspanne vorwärts“ soll die Testperson die dargebotenen visuell-räumlichen Folgen im unmittelbaren Anschluss wiederholen, indem sie diese auf dem Blockspannbrett nachtippt. Das Abbruchkriterium stellt ebenfalls eine nicht oder nicht korrekte Wiederholung beider Folgen in einem der sieben Durchgänge dar.

*Auswertung.* Die erreichbare Punktzahl variiert in beiden Subtests zwischen 0 und 14 Punkten, wobei jede korrekt repetierte Zeile mit 1 Punkt bewertet wird. Nicht korrekte Wiederholungen erhalten 0 Punkte. In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden Summenrohwerter in die Datenanalyse aufgenommen. Dem Testmanual von Härting (2000) können altersspezifische Normwerte entnommen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der mittlere Summenrohwerter über beide Modalitäten in die Datenanalyse aufgenommen.

*Gütekriterien.* Härting (2000) schlussfolgert auf Basis einer zusammenfassenden Beurteilung verschiedener klinischer Untersuchungen mit neurologischen (Patientengruppen mit bilateraler Schädigung der frontalen Hirnbasis, mit bilateraler, rechts- und linksseitiger dorsolateraler Frontalhirn- oder Thalamusschädigung und mit gedecktem Schädel-Hirn-Trauma) und psychiatrischen (Depression, Alzheimer Demenz) Stichproben, dass der WMS-R die Sensitivität besitzt, klinisch relevante Gedächtnisstörungen in Bezug auf deren Schweregrad und Modalität abzubilden. Die Subtests „digit span for- and backward“ werden mit unterschiedlichen kognitiven Funktionen und assoziierten neuronalen Strukturen in Zusammenhang gebracht (Lezak et al., 2004). Das (ultra-)kurzfristige Aufrechterhalten von Informationen wird mit einem komplexen Netzwerk frontoparietaler Hirnregionen in Verbindung gebracht (Gruber & von Cramon, 2001, 2003; Paulesu et al., 1993). Arbeitsgedächtnisaufgaben wie die „backward digit und spatial span“ wurden wiederholt insbesondere mit Aktivierungen des dorsolateral-präfrontalen Cortex assoziiert (Cabeza & Nyberg, 2000; Dolan, Paulesu & Fletcher, 1997; Henson, 2001). Die erfassten qualitativen Informationsverarbeitungsaspekte gelten als nicht unabhängig von quantitativen Aspekten: Je schneller die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, desto höher die -kapazität („short-term storage capacity“). Zur Kontrolle von Konfundierungen sollten daher beide Aspekte getrennt erfasst und bei der Interpretation der Testleistungen berücksichtigt werden (Lezak et al., 2004; vgl. Kapitell III, Abschnitt 10.7). In die Berechnung der Retest-Reliabilität der Subtests „Zahlenspanne“ und „Visuelle Merkspanne“ gingen bei Härting (2000) jeweils die Gesamtpunktwerte der Leistungen in den Durchgängen „vorwärts“ und „rückwärts“ ein. Die Retest-Reliabilitätskoeffizienten betragen bei einem Intervall von sechs Monaten bei der „Zahlenspanne gesamt“ .83 und bei der „Visuellen Merkspanne gesamt“ .60. Über die Länge der Retestintervalle und die Altersgruppen variierende Test-Retest-Reliabilitätskoeffizienten der „forward digit span“ zwischen .66 und .89 berichten Lezak et al. (2004).

### **III.10.5 Merkspanne: rückwärts (Wechsler Gedächtnistest, revidierte Fassung)**

Zwei weitere Untertests der deutschen, revidierten Fassung der WMS (Wechsler, 1987) wurden zur Erfassung der verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisfunktion entwickelt und in dieser Arbeit eingesetzt. Hierbei handelt es sich um die Subtests

„Zahlenspanne, rückwärts“ und „Visuelle Merkspanne, rückwärts“. Arbeitsgedächtnistests erfordern typischerweise das kurzfristige Aufrechterhalten von Informationen während einer gleichzeitig geforderten mentalen Operation.

*Testmaterial.* Das Stimulusmaterial besteht bei dem Subtest „Zahlenspanne, rückwärts“ aus sieben Durchgängen mit je zwei Zahlenfolgen, wobei die Durchgänge eine wachsende Länge aufweisen (Anstieg von zwei auf acht Zahlen je Folge über die sieben Durchgänge). Die Zahlenfolgen werden dem Probanden durch den Untersucher mit einer Darbietungsgeschwindigkeit von 1 Sekunde vorgelesen, wobei dieser die vorgespochene Zahlenfolge unmittelbar im Anschluss rückwärts wiederholen soll. Repetiert die Testperson eine Zahlenfolge nicht oder nicht richtig, fährt der Untersucher mit der zweiten Folge dieses Durchgangs fort. Der Untertest wird beendet, wenn die Testperson beide Zahlenfolgen eines Durchgangs nicht oder nicht korrekt in umgestellter Form wiederholt. Bei der „Visuellen Merkspanne, rückwärts“ kommen erneut das Blockspannenbrett und visuell-räumliche Folgen wachsender Länge (Anstieg von zwei auf sieben Zahlen je Folge über sechs Durchgänge) zum Einsatz. Die Testperson hat die Aufgabe, die vom Untersucher dargebotene visuell-räumliche Blockfolge in unmittelbarem Anschluss in umgekehrter Reihenfolge nachzutippen. Analog zur visuellen Zahlenspanne besteht das Abbruchkriterium aus zwei nicht oder nicht korrekt umgestellt reproduzierten Blockspannen über einen Durchgang.

*Auswertung.* Die Bewertung jeder korrekt umgestellten Zeile erfolgt beim Subtest „Zahlenspanne, rückwärts“ mit 1 Punkt, sodass eine Mindestpunktzahl von 0 und ein Maximum von 14 Punkten erreichbar ist. Jede in korrekt umgestellter Form reproduzierte Blockspanne wird ebenfalls mit 1 Punkt bewertet. Die Mindestpunktzahl beträgt 0, das erreichbare Maximum 12 Punkte. Die Normwerte für die einzelnen Untertests können dem Testmanual von Härting (2000) entnommen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der mittlere Summenrohwert über beide Modalitäten in die Datenanalyse aufgenommen.

*Gütekriterien.* Angaben zu den Testgütekriterien sind dem letzten Absatz des Abschnittes 10.4 im dritten Kapitel zu entnehmen.

### **III.10.6 Buchstaben-Zahlen-Test**

Die deutsche Version der Letter-Number Sequencing Task (LNS; Gold et al., 1997), der BZT wurde als ein Maß der auditorischen Arbeitsgedächtnisleistung entwickelt. Für die Aufgabenlösung gelten eine zeitlich begrenzte Speicherung des Testmaterials und dessen gleichzeitige aktive Bearbeitung als notwendig. Die Letter-Number Span ist eine Testkomponente der MCCB (MATRICS, 2006).

*Testmaterial.* Das Testmaterial umfasst 24 Reihen zzgl. 4 Übungsreihen, welche Buchstaben und Ziffern in alternierender Reihenfolge enthalten. Diese werden der

Testperson mit einem Abstand von 1 Sekunde zwischen den Buchstaben und Zahlen vorgelesen und sollen im direkten Anschluss in umgestellter, sortierter Reihenfolge reproduziert werden. Jede korrekt sortierte Reihenfolge beinhaltet zunächst die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und danach die Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge (z. B. U7X1 – 17UX). Die Anzahl Items pro Schwierigkeitsgrad erhöht sich alle vier Reihen beginnend mit 2 (1 Ziffer und 1 Buchstabe) bis hin zu 7 (3 Ziffern und 4 Buchstaben) Items. Insgesamt umfasst der BZT 6 Schwierigkeitsgrade mit jeweils 4 Buchstaben-Zahlen-Reihen. Während der Übungsaufgaben wird die Testperson bei Fehlern korrigiert und die Anweisung nochmals wiederholt. Mit den Testaufgaben wird auch dann begonnen, wenn der Proband keine der Übungsaufgaben löst. Als Abbruchkriterium wurden vier nicht korrekt umgestellte Reihen innerhalb eines Schwierigkeitsgrades definiert.

*Auswertung.* Jede richtig umgestellte Aufgabe wird mit 1 Punkt bewertet. Eine Aufgabe gilt dann als nicht gelöst, wenn eine Zahl oder ein Buchstabe ausgelassen oder nicht entsprechend der Umstellregel aufgesagt wurde. In diesem Fall erfolgt die Bewertung mit 0 Punkten. Die Punkte über alle Aufgabenreihen werden zu einem „Gesamtsummenwert richtiger Antworten“ addiert, wobei das erreichbare Maximum bei 24 Punkten liegt. In die Datenanalyse dieser Arbeit wurde der Summenrohwert aufgenommen. Gold et al. (1997a) berichten über einen mittleren Rohwert von 15.70 (SD = 2.60) bei einer Stichprobe von 30 Gesunden, Crowe (2000) über einen Mittelwert von 12.20 (SD = 2.85). Testleistungen der Variante der LNS des WAIS-III zeigten sich in einem moderaten Ausmaß vom Alter und der Bildung der Probanden abhängig (Lezak et al., 2004).

*Gütekriterien.* Crowe (2000) untersuchte die Sensitivität der LNS für verschiedene kognitive Funktionsbereiche an gesunden Probanden mittels hierarchischer Regressionsanalysen von Leistungsmaßen einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie. Die Ergebnisse sprechen für eine Sensitivität der LNS-Aufgabe für die neuropsychologischen Funktionsbereiche „Arbeitsgedächtnis“ und „Aufmerksamkeit“. 68 % der Leistungsvarianz konnten durch die verbale Merkspanne und das verbale Arbeitsgedächtnis erklärt werden. Weiterhin zeigt der Autor, dass ein geringerer Varianzanteil signifikant auf visuell-räumliche Funktionen (Visual Spatial Learning Test [VSLT]; Malec et al., 1991) und die generelle Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (WAIS: Symbol Search Subtest; Wechsler, 1997) zurückgeführt werden kann. Gold et al. (1997) berichten mit einem Koeffizienten von .74 über eine hohe Korrelation des LNS mit Leistungen im WCST. Diese Befunde stützen weitgehend die Interpretation des LNS als ein Verfahren zur primären Messung des Arbeitsgedächtniskonstruktes (Wechsler, 1997). Ferner stützen Gold et al. (1997) die interne Konsistenz der LNS (Cronbachs  $\alpha = .85$ ).

### **III.10.7 Zahlen-Symbol-Test (Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, revidierte Fassung)**

Der ZST ist ein Untertest der revidierten Fassung des HAWIE-R (Tewes, 1994) und zählt vom Testaufbau zum Handlungsteil des HAWIE-R. Der ZST wurde konzipiert, um generelle psychomotorische Koordinations- und Informationsverarbeitungsprozesse zu reflektieren. Umgesetzt wurde dieses Konzept mittels einer verhältnismäßig unkomplizierten Aufgabenstellung, welche grundlegende kognitive Funktionsbereiche, nämlich visuelles Scanning, Matching- und visuell-motorische Koordinationsprozesse, ansprechen soll (Dickinson et al., 2007; Tewes, 1994).

*Testmaterial.* Der ZST besteht aus 93 Items zzgl. 7 Übungsitems, wobei jedes Item aus einem zweigeteilten Viereck besteht. Das obere Kästchen enthält eine Ziffer zwischen 1 und 9, der leere untere Teil des Vierecks dient der Zuordnung des zugehörigen sinnfreien Symbols. Die Testperson erhält die Anweisung, die passenden Elemente der Reihe nach so schnell und korrekt wie möglich in die Vierecke einzuzichnen, ohne eines auszulassen. Die Zahlen-Symbol-Kombinationen sind Teil der Testanweisung und bleiben für den gesamten Bearbeitungszeitraum einsehbar, sodass die Gedächtniskomponente gering gehalten wird. Die Bearbeitungszeit beträgt 90 Sekunden.

*Auswertung.* Jedes korrekt eingezeichnete Symbol wird mit 1 Punkt bewertet, sodass der erreichbare Summenrohwert zwischen 0 und 93 Punkten variiert. Letzterer wurde in die Analyse der vorliegenden Untersuchung einbezogen. Bei der Auswertung ist zu berücksichtigen, dass die Leistung in der Normstichprobe (N = 2000, 9 Altersgruppen: 16 bis 74 Jahren) durch die Schulbildung und das Alter beeinflusst wird. Tabelle 41 in Anhang D enthält die altersspezifischen Wertpunkttäquivalente (M = 10, SD = 3) der in dieser Arbeit relevanten Altersgruppen. Niedrige Werte spiegeln eine geringe psychomotorische Geschwindigkeit (Verlangsamung der generellen Informationsverarbeitung).

*Gütekriterien.* Die Test-Retest-Reliabilität kann mit Koeffizienten zwischen .82 und .88 je nach untersuchter klinischer Population als gut bezeichnet werden, wobei jedoch Hinweise auf eine instabilere Retest-Reliabilität bei schizophrenen Patienten ( $r = .38$ ) bestehen (Goldstein & Watson, 1989). Der Alpha-Koeffizient zur Schätzung der inneren Konsistenz beträgt beim ZST .95 (gesunde Probandenstichprobe, Altersgruppe 20 bis 34). Der Standardmessfehler des ZST variiert je nach Altersgruppe zwischen .46 und .67 (Tewes, 1994). Schear und Sato (1989) konnten zeigen, dass eine längerfristige Aufrechterhaltung der motorischen Aktivität und der gerichteten Aufmerksamkeit ebenso wie die Reaktions-schnelligkeit und die visuomotorische Koordination eine wichtige Rolle bei der Testleistung spielen. Korrelationskoeffizienten des ZST mit anderen Subtests des WAIS-R variieren zwischen .44 und .21 (n.s.; Wechsler, 1981), was vermuten lässt, dass die allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit keinen bedeutsamen Einfluss auf die Testleistung zu

nehmen scheint. Obwohl die Testleistungen als weitgehend unabhängig von anderen spezifischen neuropsychologischen Funktionsbereichen, wie Gedächtnis und Lernen, gelten (Lezak et al., 2004), zeigten Kaplan, Fein, Morris und Delis (1991), dass inzidentelles Lernen höchstwahrscheinlich eine weitere Komponente des ZST darstellt. Im Einklang mit der Breite beteiligter neuropsychologischer Funktionskomponenten stehen Befunde, dass der ZST keine Sensitivität für spezifische Hirndysfunktionen aufweist. Studien an verschiedenen neurologischen Störungsgruppen (Chorea Huntington, Demenz, Schädel-Hirn-Trauma) konnten zeigen, dass die Leistungen im ZST unabhängig vom Läsionsort bei Hirnschädigungen beeinträchtigt sind (Lezak et al., 2004). Im Einklang hiermit stehen auch bildgebende Befunde assoziierter diffuser und fehlender spezifischer Hirnaktivierungen (Lezak et al., 2004). Dickinson et al. (2007) führten eine Meta-Analyse über neuropsychologische Daten aus 37 Studien, welche die kognitive Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten untersuchten, durch und zeigten, dass der ZST schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden am besten trennte. Die schizophrenen Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden eine substantielle Beeinträchtigung (mittlere Effektstärke = -1.57), welche im Vergleich zu den Leistungsbeeinträchtigungen in 36 anderen neuropsychologischen Testverfahren signifikant stärker ausgeprägt war und unabhängig von der Medikation und der schizophrenen Symptomatik zu bestehen schien. Das Krankheitsstadium hatte einen geringen Einfluss. Die klinischen Untergruppen wiesen nur geringfügig differierende Leistungsdefizite auf (first episode < chronic < very-early onset).

### **III.10.8      Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest**

Der VLMT (Helmstaedter et al., 2001) zählt zur Kategorie der Listenlerntests. Konstruiert wurde das Testverfahren zur Messung der Lernfähigkeit und verschiedener Parameter des deklarativ episodischen Gedächtnisses für bedeutungshaltiges verbales Material. Der VLMT ermöglicht eine differenzierte Betrachtung von Lern-, Speicher- und Abrufprozessen. Die Lernkurve wird über fünf Durchgänge bestimmt. Die eingefügte Störliste ermöglicht die Abschätzung der pro- und retroaktiven Interferenzanfälligkeit. Neben dem zeitverzögerten freien Abruf findet eine Erhebung der Wiedererkennungslleistung statt. Der VLMT ist sowohl als klinisch neuropsychologisches Verfahren als auch als reines leistungsdagnostisches Verfahren einsetzbar.

*Testmaterial.* Der VLMT besteht aus einer Lern-, Interferenz- und Wiedererkennungsliste. Jede der Listen setzt sich aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern zusammen. Letztere enthält darüber hinaus 20 weitere Wörter, wovon jeweils 10 eine semantische oder phonematische Ähnlichkeit zu den Wörtern der Lern- bzw. Interferenzliste aufweisen. Die Darbietungsform der Listen ist rein auditiv. Die Lernphase umfasst 5 Lerndurchgänge, in denen die Wörter der Lernliste vorgelesen werden. Die Wortdarbietung erfolgt in einem 2-

Sekunden-Rhythmus mit gleichbleibender Betonung. Nach jeder der 5 Präsentationen erfolgt in beliebiger Reihenfolge eine freie Reproduktion des zuvor dargebotenen Lernmaterials durch die Testperson. Hiernach wird die Interferenzliste unter denselben Bedingungen einmalig dargeboten und abgerufen. Im direkten Anschluss folgen eine erneute sowie eine um 30 Minuten verzögerte freie Reproduktion der Lernliste ohne vorangehende Darbietung. Im letzten Schritt wird mittels der Wiedererkennensliste geprüft, welche Antworten die Testperson aus der Lernliste wiedererkennt (Ja-Nein-Antworten). Zur Vermeidung von Interferenzen wird die Zeitverzögerung von 30 Minuten mit nichtsprachlichen Testaufgaben gefüllt. Protokolliert werden bei jeder Abfrage alle von der Testperson erinnerten bzw. erkannten Wörter sowie die fehlerhaften Wortnennungen beim freien Abruf und Wiedererkennen.

*Auswertung.* Die im Rahmen der Auswertung abbildbaren Parameter sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Rohwerte aller Leistungs- und Fehlerscores können für verschiedene Altersgruppen in Prozenträge sowie für spezifische Parameter in T-Werte (Helmstaedter et al., 2001) umgewandelt werden. Insbesondere die Lern- und Wiedererkennensleistung zeigte sich altersabhängig. Die Lernleistung korrelierte zudem schwach mit der allgemeinen Intelligenz ( $r = .11$ ). Dieser Zusammenhang ging auf die Altersgruppen der Kinder bzw. der Erwachsenen über 50 Jahre zurück. Im Rahmen der Normierung wurde daher auf eine Korrektur um die Intelligenzleistung verzichtet. Die Tabellen 43 bis 45 im Anhang D enthalten die Normwerte in Form von T-Werten für die spezifische Parameter „Faktor Lernen: Gesamtlernleistung ( $\sum$  DG 1 - 5)“, „Faktor Konsolidierung: Verlust nach zeitlicher Verzögerung (DG 5 - DG 7)“ und „Faktor Wiedererkennen: korrigierte Wiedererkennensleistung (W - F)“.

*Fehlerparameter.* Perseverationen werden typischerweise als ein Ereignis definiert, bei dem Elemente früherer Aufgaben oder Verhaltensweisen in aktuelle eingreifen, oder bei dem ein bestimmtes Verhalten nicht beendet werden kann. Es kommt zu einer Wiederholung inadäquater und unintentionaler Reaktions- und Verhaltensweisen. Der zugrundeliegende Mechanismus bezieht sich auf die Unfähigkeit zum initiierten Wechsel oder zur Beendigung eines laufenden Verhaltensprogramms und wird mit einer präfrontalen Dysfunktion assoziiert (Goldberg & Seidman, 1991). Die Fehlerart „Perseverationen“ in Listenlertests ist nicht im Sinne dieser klassischen Definition zu sehen (Lezak et al., 2004). Vielmehr handelt es sich um eine Art „Wiederholungsfehler“, welchem ein Aufmerksamkeitsdefizit in Form einer Störung der Aufrechterhaltung von Informationen (bereits genannte Wörter) während des weiteren Abrufs von Informationen aus dem Gedächtnis (Suche nach bisher nicht genannten Wörtern) zugrundeliegt. Hierdurch kommt es zur Störung von Abgleichprozessen („Wurde neu erinnertes Wort bereits genannt?“). Helmstaedter et al. (2001) bringen Perseverations- und Interferenzfehler in einen möglichen Zusammenhang mit Arbeitsspeicher- und Quellengedächtnisstörungen, wie sie klinisch bei Frontalhirndysfunktionen auftreten. Die

Normierungsstichprobe des VLMT wiederholt im Mittel 3.07 Wörter (SD = 3.77) über die fünf Lerndurchgänge. Der Fehlertyp „Interferenzen“ bezieht sich auf die Neigung, Wörter aus einer gerade nicht relevanten Wortliste zu benennen. Der zugrundeliegende Mechanismus stellt die Inhibitionsfähigkeit interferierender Situationsaspekte dar. Die Normierungsstichprobe des VLMT machte im Mittel 0.35 (SD = 0.80) Fehler dieses Typs. Der Fehlertyp „falsch positiv“ bezieht sich auf die Nennungen von Wörtern im freien Abruf, welche nicht in der Lernliste präsentiert wurden. Demnach reflektiert dieser Fehlertyp die Intrusionsneigung. Eine erhöhte Intrusionsneigung erscheint nach Helmstaedter et al. (2001) eher unspezifisch, wird jedoch von anderen Autoren ebenfalls in Zusammenhang mit Quellengedächtnisstörungen diskutiert (Brèbion et al., 1999; Johnson et al., 1993). Nach Delis, Kaplan und Kramer (2001) liegen bis zu 3 Intrusionen über die fünf Lerndurchgänge innerhalb einer Standardabweichung von Gesunden. Die mittlere Anzahl Intrusionen in der Normstichprobe beträgt 1.43 (SD = .21).

In die Analyse der vorliegenden Untersuchung gingen die drei Haupt- sowie die Fehlerparameter ein. Faktorenanalytisch zeigte sich, dass sich alle erfassbaren Parameter durch die drei Hauptparameter abbilden lassen (Helmstaedter et al., 2001). Bei einer zusätzlichen Abbildung weiterer Einzelparameter (z. B. Supraspanne, prozentualer Wortverlust) verweisen die Autoren aufgrund von redundantem Informationsgehalt und fehlender Abgrenzbarkeit dieser Variablen auf die Gefahr einer Überinterpretation. Auch fehlt bislang für diese weiteren Parameter eine konsistente differenzialdiagnostische Bedeutung. Helmstaedter et al. (2001) weisen darauf hin, dass die Fehlerparameter des VLMT eigene Komponenten darstellen könnten und daher bei gehäufterem Auftreten bei der Interpretation der Testergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Spezifisch für die vierte Hypothese der vorliegenden Untersuchung floss ein weiterer Parameter zur Erfassung von Veränderungen im Entscheidungsprozess beim Wiedererkennen („decision bias“ - Brèbion et al., 1998a; Corwin, 1994) ein: Dieser berechnet sich aus dem Quotienten der falsch positiven Reaktionen auf semantisch oder phonematisch ähnliche bzw. unähnliche Reize und der Differenz 1 - Faktor Wiedererkennen (generelle Unterscheidungsfähigkeit gelernter und neuer Wörter).

Tabelle 16: Auswertungsparameter des VLMT (Helmstaedter et al., 2001)

Parameter	Auswertung	Minimum - Maximum	Klinische Cut-off-Kriterien
DG 1 bis DG 5 Reproduktionsleistung nach dem 1. Lerndurchgang $\sum$ DG 1 - 5	Anzahl korrekt reproduzierte Wörter je Durchgang (1 Punkt je Wort)	0 - 15	-
Gesamtleistung über alle 5 Lerndurchgänge; Faktor „Lernen“ (Lern- bzw. Erwerbsphase - Datenakquisition)	Summe richtiger Reproduktionen über alle fünf Lerndurchgänge	0 - 75	RW: 48
DG 6 Freie Abrufleistung nach Interferenz	Anzahl korrekt reproduzierte Wörter (1 Punkt je Wort)	0 - 15	-

Legende: DG = Durchgang, RW = Rohwert,  $\sum$  = Summe

## Fortsetzung

Tabelle 16: Auswertungsparameter des VLMT (Helmstaedter et al., 2001)

Parameter	Auswertung	Minimum - Maximum	Klinische Cut-off-Kriterien
<i>DG7</i> Absolute Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung	Anzahl korrekt reproduzierte Wörter (1 Punkt je Wort)	0 - 15	RW: 8
<i>I</i> Reproduktion der Interferenzliste	Anzahl korrekt reproduzierte Wörter (1 Punkt je Wort)	0 - 15	-
<i>DG5-DG6</i> Verlust nach Interferenz	Differenz zwischen der Lernleistung (DG 5) und den richtigen Reproduktionen nach Interferenz (DG 6)		-
<i>DG5-DG7</i> Verlust über die Zeit ; Faktor „Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis““ (Gedächtnisphase, LZ-Speicherung)	Differenz zwischen der Lernleistung (DG 5) und den richtigen Reproduktionen nach zeitlicher Verzögerung (DG 7)		RW: 3
<i>W</i> Wiedererkennensleistung	Anzahl der aus der Lernliste korrekt wiedererkannten Wörter (je Wort 1 Punkt)	0 - 15	-
<i>W-F</i> Korrigierte Wiedererkennensleistung, Faktor „Wiedererkennen“	Anzahl der aus der Lernliste wiedererkannten Wörter (je Wort 1 Punkt) abzgl. der falsch positive Reaktionen.		T-Wert < 40
$\sum FP$ Fehlertyp „Falsch Positiv“ - Nennung von Wörtern, die nicht in der Lernliste enthalten sind (Intrusionen).	Anzahl aller Falsch-Positiv Nennungen über die 5 Lerndurchgänge (je Fehler 1 Punkt)	0 - nach oben offen	-
$\sum P$ Fehlertyp „Perseveration“ - Mehrfachnennungen derselben Wörter während eines Lerndurchgangs, unabhängig davon, ob sie den dargebotenen Listen entstammen.	Anzahl aller Perseverationen über die fünf Lerndurchgänge (je Perseveration 1 Punkt)	0 - nach oben offen	-
$\sum In$ Fehlertyp „Interferenzen“ - Nennung von Wörtern aus der gerade nicht relevanten Wortliste.	Anzahl aller Interferenzfehler (je Fehler 1 Punkt) in den Durchgängen 6 und 7	0 - nach oben offen	-

Legende: DG = Durchgang, RW = Rohwert,  $\sum$  = Summe

Der nachstehenden Tabelle 17 ist die Testprofilinterpretation zu entnehmen.

Tabelle 17: Testprofilinterpretation des VLMT (Helmstaedter et al., 2001)

Lernen $\sum DG 1 - 5$	Konsolidierung DG5-DG7	Wiedererkennen W-F	Schwerpunkt der Störung
+	+	+	Keine Störung
+	-	+	LZG (Abruf)
-	+	+/-	Arbeitsgedächtnis / Datenakquisition
-	-	+	Abruf
-	-	-	Lern- und Konsolidierungsstörung

Legende: + = unauffälliger Wert, - = auffälliger Wert entsprechend der Cut-Off Kriterien der Faktoren

**Gütekriterien.** Im klinischen Kontext konnten mit den Paralleltests bei einem Retestintervall von im Mittel 12 Monaten stabile Test-Retest-Ergebnisse erzielt werden (rtt = .68 bis .87 für die VLMT-Hauptparameter). Zur Klärung der klinischen Validität wurden folgende Fragen untersucht: Welche Aspekte des Verbalgedächtnisses werden erfasst und wie unabhängig sind diese voneinander? Welche lokalisations- und lateralisationsdiagnostischen Informationen (Struktur-Funktionszusammenhänge) liefern die Testergebnisse? Zur Erfassung der Strukturvalidität des VLMT wurde die Struktur des Tests

faktorenanalytisch bei Gesunden und Patienten mit ZNS-Erkrankungen untersucht. Es zeigte sich, dass sich zwei relativ unabhängige Testleistungen ableiten lassen, nämlich eine Kurzzeitkomponente (Lernphase - am besten durch die Gesamtlernleistung  $\sum$  DG 1 - DG 5 im Rahmen des seriellen Erwerbs der Wortliste repräsentiert) und eine Langzeitkomponente (Gedächtnisphase - am besten repräsentiert durch den Verlust von Wörtern nach 30 Minuten, d. h. DG 5 - DG 7) des deklarativen Verbalgedächtnisses. Erstere spiegelt Kurzzeitaspekte des Gedächtnisses im Sinne der Datenakquisition oder des Arbeitsspeichers wider. Die Langzeitkomponente spiegelt die Konsolidierungs- und längerfristige Behaltensleistung wider. Ferner ergibt sich eine dritte Leistung, jedoch nicht unabhängig von den beiden anderen. Diese wird durch die korrigierte Wiedererkennensleistung (richtige abzüglich falsch positive Nennungen) repräsentiert. Faktorenanalytisch erwiesen sich die Verlustparameter (DG 5 - DG 7, DG 5 - DG 6) als unabhängig von der Lernleistung ( $\sum$  DG 1 - 5). Die klinische und ökologische Validität des VLMT kann als gut bezeichnet werden. Im Rahmen einer Vielzahl von Untersuchungen ergaben sich bei lokalisationsabhängigen Störungen folgende Befunde: Patienten mit frontalen Läsionen weisen eine Lern- und Abrufstörung sowie gute Wiedererkennensleistungen auf. Bei Patienten mit linkstemporalen Läsionen sind sich alle Maße reduziert. Links temporomesiale Läsionen führen zu reduzierten Werten in allen Parametern, wobei eine besonders geringe Wortproduktion im DG 6 und DG 7 und eine schwache Wiedererkennensleistung heraussticht. Subkortikale Läsionen sind mit beeinträchtigten Lern- und Abrufleistungen bei gutem Wiedererkennen assoziiert. Die Testleistungen scheinen subjektiv wahrgenommene Gedächtnisbeeinträchtigungen in alltäglichen Situationen widerzuspiegeln (Helmstaedter et al., 2001).

### **III.10.9 Formallexikalische Wortflüssigkeit**

In dieser Untersuchung kam eine modifizierte Version des COWA (Benton & Hamsher, 1989; Benton, Hamsher & Sivan, 1994; Spreen & Strauss, 1991, 2006), auch als FAS bezeichnet, zum Einsatz. Paradigmen wie der COWA wurden zur Erfassung der formallexikalischen/phonetischen Wortflüssigkeit („letter fluency“) entwickelt, welche den Exekutivfunktionen zugeordnet wird. Die Operationalisierung der verbalen Flüssigkeit erfolgt bei Wortflüssigkeitsparadigmen über die spontane Produktion von Wörtern unter bestimmten restriktiven Bedingungen innerhalb eines vorgegebenen Zeitrahmens, wobei die eingesetzten Buchstabenkombinationen variieren können.

*Testmaterial.* In der vorliegenden Arbeit wurde das Buchstaben-Set „S, A, B und N“ eingesetzt. Ähnlich dem Buchstabenset „F, A, S“ des COWA besteht eine variierende Vorkommenshäufigkeit der Lösungswörter über die Items. Die vier Buchstaben S, A, B und N werden in der Testdurchführung nacheinander vorgegeben. Die Testperson hat die Aufgabe, alle ihr einfallenden Substantive, Verben und Adjektive, die mit dem jeweiligen Buchstaben

beginnen, so schnell wie möglich zu nennen. Restriktive Bedingungen stellen folgende Regeln dar: Die Testperson soll ausschließlich Wörter nennen, die im Duden der deutschen Sprache stehen. Nicht erlaubt ist die Nennung von Eigennamen und geographischen Namen (z. B. Recklinghausen, Rumänien), Mehrfachnennungen, Wörtern mit gleichem Wortstamm (z. B. Baumhaus, Baumschule) und Wortwiederholungen im Sinne einer ausschließlichen Änderung von Numerus oder Tempus. Die Zeitvorgabe beträgt eine Minute pro Buchstabe.

*Auswertung.* Bei der Testauswertung erhält jedes korrekt genannte Wort einen Punkt. Es wird ein Punktwert „korrekt produzierter Wörter“ je Bedingung sowie ein Summenwert über alle vier Bedingungen gebildet. Letzterer ging in die Analyse der vorliegenden Untersuchung ein. Normwerte für die Buchstaben-Sets FAS und CFL in englischsprachigen Stichproben können Mitrushina, Boone und D'Elia (1999) sowie Strauss et al. (2006) entnommen werden. Verschiedene Untersuchungen wiesen darauf hin, dass die phonematischen Testleistungen in Abhängigkeit verschiedener Faktoren variieren: Testleistungen scheinen in geringem Maß durch den IQ beeinflusst (Harrison, Buxton, Husain & Wise [2000]: Korrelation WAIS-R IQ und FAS  $r = .33$ ; Tombaugh, Kozak & Rees [1999]: Korrelation FAS und WAIS-R Vocabulary Subtest  $r = .25$ ), wobei dieser Zusammenhang in klinischen Stichproben (Lacy, Gore, Pliskin & Henry [1996]: Korrelation phonetische Wortflüssigkeit und WAIS-R Full-Scale  $r = .49$ ) und mit steigendem IQ (Steinberg et al., 2005) ausgeprägter zu sein scheint. Weiterhin ist davon auszugehen, dass das Bildungsniveau einen bedeutsamen Einfluss auf die Testleistung ausübt, wobei höhere Bildung mit besserer Testleistung assoziiert ist. Ein bedeutsamer Zusammenhang von Testleistung und Alter wird ebenfalls in einer Vielzahl von Studien berichtet, wobei von einem Anstieg bis zur Altersklasse 30 bis 39 Jahre und einem geringfügigen Abfall bei gesunden Älteren auszugehen ist (Strauss et al., 2006).

*Gütekriterien.* Die Test-Retest-Reliabilität formallexikalischer Wortflüssigkeitsparadigmen erweist sich in verschiedenen Studien sowohl bei kurzen als auch bei langen Retestintervallen als gut, meist mit Koeffizienten  $> .70$  (Basso, Bornstein & Lang, 1999; Lewine et al., 2004). Tombaugh et al. (1999) berichten von einem Test-Retest-Reliabilitätskoeffizienten von  $.74$  bei einem Intervall von mehr als fünf Jahren. Spreen und Strauss (1991) berichten über Werte bei Gesunden und einem Messintervall zwischen 19 und 42 Tagen von im Mittel  $.88$ . Ruff, Light, Parker und Levin (1996) sowie Tombaugh et al. (1999) untersuchten die internale Konsistenz der Buchstabenkombinationen FAS und CFL mittels der Gesamtsumme generierter Wörter für jeden einzelnen Buchstaben. In beiden Studien beträgt der Alphakoeffizient  $.83$ . Hohe Interkorrelationen verschiedener Buchstaben-Sets (FAS, BHR, PRW, CFL) werden berichtet ( $r = .82$  bis  $r = .94$ ; Benton et al., 1994; Delis et al., 2001; Troyer, 2000), was auf ihre Vergleichbarkeit unter verschiedenen Bedingungen (psychiatrische und neurologische Patienten) hinweist. Für die Validität der phonematischen Wortflüssigkeitsaufgabe sprechen folgende Befunde: Eine enthaltene verbale Komponente

wird durch einen stärkeren Zusammenhang mit dem Verbal-IQ ( $r = .42$  bis  $r = .87$ ) als mit dem Handlungs-IQ ( $r = .29$  bis  $r = .36$ ; Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Catroppa, 2001; Henry, Crawford & Phillips, 2004a; Steinberg et al., 2005) gestützt. Faktorenanalytische Untersuchungen sprechen für einen engen Zusammenhang mit Aufmerksamkeits- und Exekutivleistungen (Andersohn et al., 2001; Elias, Elias, D'Àgostino, Silbershatz & Wolf, 1997). Bildgebende Studien berichten über Aktivierungen des dorsolateralen und links inferior präfrontalen Cortex bei lexikalischen Wortflüssigkeitsparadigmen (Audenaert et al., 2000; Gaillard et al., 2000). Bei links frontalen Läsionen sinkt die Wortproduktionsleistung (Levin, Song, Ewing-Cobbs, Chapman & Mendelsohn, 2001; Stuss et al., 1998). Jedoch scheint der Wortflüssigkeitstest nicht spezifisch für frontale Dysfunktionen zu sein, da eine Beeinträchtigung anderer kortikaler Areale ebenfalls zu Leistungsdefiziten führt (Alvarez & Emory, 2006). Beispielsweise fanden Stuss et al. (1998) Leistungsdefizite bei Läsionen superior medial frontaler Areale und links parietalen Läsionen. Die Autoren sehen die Aktivierungen in Zusammenhang mit den verschiedenen geforderten kognitiven Prozessen, wie der Arbeitsgedächtniskomponente (dorsolateral) oder den motorischen Aktivierungsprozessen (supplementär motorische Areale). Auch eine Mitbeteiligung temporaler Anteile wird diskutiert, wobei diese eine größere Rolle bei der semantisch-kategorialen Wortflüssigkeit zu spielen scheinen (Henry et al., 2004; Henry, Crawford & Phillips, 2004a). Martin et al. (1994) konnten anhand von Interferenzaufgaben während kategorialer und lexikalischer Wortflüssigkeitsparadigmen zeigen, dass temporale Hirnareale stärker mit semantischer im Vergleich zu lexikalischer Wortflüssigkeit assoziiert sind. In Zusammenhang mit dem Befund einer moderaten Korrelation beider Wortflüssigkeitsarten ( $r = .31$  und  $r = .64$ ; Strauss et al., 2006) werden unterschiedliche zugrunde liegende kognitive Mechanismen diskutiert. Azuma (2004) postuliert als Basiskomponenten der formallexikalischen Wortflüssigkeit Selbstbeobachtungsprozesse, Inhibition vorausgegangener Antworten und aktive Generierung verschiedener Abrufstrategien für einen Zugang zu neuen Wörtern (Handlungsplanung und -steuerung). Solche Leistungen werden primär mit Exekutiv-, Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen in Zusammenhang gebracht (Lezak et al., 2004). Von der Integrität des semantischen Gedächtnisses scheinen beide Aufgabenarten in gewissem Ausmaß abhängig, wobei dies für die formallexikalische Wortflüssigkeit von geringerer Bedeutung scheint (Chen, Chen, Chan, Lam & Lieh-Mak, 2000a; Henry et al., 2004). Der Beitrag des verbal episodischen Gedächtnisses wird kontrovers diskutiert (Dall'Òra, Della Sala & Spinnler, 1989; Ruff, Light, Parker & Levin, 1997; Somerville, Tremont & Stern, 2000).

### III.10.10 Zusammenfassende Darstellung

Tabelle 18 stellt die kognitiven Testverfahren mit zugehörigen Maßen übersichtsartig dar.

Tabelle 18: Neuropsychologische Testverfahren und zugehörige Parameter

Neuropsychologische Testverfahren	Variablen
Continuous Performance Test - Identical Pairs	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hits</li> <li>▪ D'Prime</li> <li>▪ LogBeta</li> </ul>
Trail Making Test: Teil A und B	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ benötigte Zeit (s)</li> </ul>
Merkspanne -vorwärts-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Summe richtig reproduzierter Items</li> </ul>
Merkspanne -rückwärts-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Summe richtig reproduzierter Items</li> </ul>
Buchstaben-Zahlen-Test	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Summe richtig umgestellter Items</li> </ul>
Zahlen-Symbol-Test	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Summe richtig zugeordneter Items</li> </ul>
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faktor „Lernen“: Anzahl richtige Reproduktionen über fünf Lerndurchgänge</li> <li>▪ Faktor „Konsolidierung“: Verlust an Wörtern nach zeitlicher Verzögerung (DG 5 - DG 7)</li> <li>▪ Faktor „Wiedererkennen“: korrigierte Wiedererkennungslleistung (Wörter - Fehler)</li> <li>▪ Fehlertyp „Falsch positive Nennungen“</li> <li>▪ Fehlertyp „Perseverationen“</li> <li>▪ Fehlertyp „Interferenzen“</li> <li>▪ „decision bias“</li> </ul>
Wortflüssigkeit, formallexikalisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Summe korrekt produzierter Wörter über alle Bedingungen</li> </ul>

Legende: s = Sekunden, DG = Durchgang

### III.11 Unabhängige und abhängige Variablen

Die unabhängige Variable ist zweifach gestuft und durch das Vorliegen einer seit mindestens drei Monaten persistierenden Positivsymptomatik (Wahn/Halluzinationen) bestimmt. Die kognitiven Testdaten stellen die abhängigen Variablen dar (vgl. Tabelle 19).

Tabelle 19: Unabhängige und abhängige Variablen

Abhängige Variablen	Unabhängige Variable	
	Patientengruppe	Kontrollgruppe
	CPT - IP Hits (Zahlen und Formen)	
	CPT - IP D'Prime (Zahlen und Formen)	
	CPT - IP LogBeta (Zahlen und Formen)	
	TMT A Bearbeitungszeit in Sekunden	
	TMT B Bearbeitungszeit in Sekunden	
	WMS-R: Merkspanne vorwärts (forward digit and spatial span)	
	WMS-R: Merkspanne rückwärts (backward digit and spatial span)	
	BZT Summe richtig umgestellter Items	
	ZST Summe richtig zugeordneter Items	

Legende: CPT-IP = Continuous Performance Test - Identical Pairs, TMT = Trail Making Test, WMS-R = Wechsler Memory Scale - Revised, BZT = Buchstaben-Zahlen-Test, ZST = Zahlen-Symbol-Test

Fortsetzung

Tabelle 19: Unabhängige und abhängige Variablen

<b>Unabhängige Variable</b>	
<b>Abhängige Variablen</b>	<i>Kontrollgruppe</i>
	<i>Patientengruppe</i>
	VLMT - Faktor „Lernen“
	VLMT - Faktor „Konsolidierung“
	VLMT - Faktor „Wiedererkennen“
	VLMT - Fehlerscore „Falsch positive Nennungen“
	VLMT - Fehlerscore „Perseverationen“
	VLMT - Fehlerscore „Interferenzen“
	VLMT - „decision bias“
	Lexikalische Wortflüssigkeit: Summe genannter Wörter über alle Bedingungen

Legende: VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

### III.12 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte anhand der im Nachfolgenden erläuterten statistischen Verfahren. Ihre Auswahl orientierte sich an Empfehlungen von Backhaus, Erichson, Plinke und Weiber (2003), Bortz (1999) und Lehmann (2000). Für die Berechnung wurde das Statistikprogramm SPSS Version 16.0 für Windows verwendet.

Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest eingesetzt. Er prüft die Anpassung der empirischen, kumulierten Häufigkeitsverteilung einer Variablen an die Normalverteilung. Als Prüfgröße wird das Kolmogorov-Smirnov-Z und dessen Signifikanz ausgegeben. Zur Feststellung der Varianzhomogenität der Variablen wurde der Levené-Test durchgeführt. Dieser testet die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variable über die Gruppen hinweg gleich ist. Der Levené-Test verwendet bei der Berechnung die absoluten Abweichungen der beobachteten Werte von deren Gruppenmittelwerten. Mit diesen Abweichungswerten wird der F-Test der einfaktoriellen ANOVA durchgeführt. Der F-Wert und dessen Signifikanz werden von SPSS ausgegeben. Bei  $p \leq .05$  liegt Varianzheterogenität vor.

Zur Feststellung von Gruppenunterschieden in dichotomen, nominalskalierten Variablen wurde eine Kreuztabelle berechnet. Die Prüfung der Nullhypothese erfolgte mittels approximativen Tests über die Chi<sup>2</sup>-Verteilung. Der Chi<sup>2</sup>-Test überprüft die Unabhängigkeit der beiden Variablen in der Kreuztabelle und so indirekt deren Zusammenhang. Die Unabhängigkeit der beiden Variablen ist gegeben, wenn die beobachteten Häufigkeiten der einzelnen Zeilen mit den erwarteten übereinstimmen. Bei der Berechnung des Chi<sup>2</sup>-Wertes wurde die Formel nach Pearson ausgewählt. Der Chi<sup>2</sup>-Test setzt voraus, dass nur in maximal 20 % der Zellen erwartete Häufigkeiten < 5 auftreten dürfen. Zeilen- und Spaltensummen müssen immer > 0 sein. Zur Prüfung der Gleichverteilung dichotomer Variablen in einer Gruppe wurde der Chi<sup>2</sup>-Test auf Abweichung von der Gleichverteilung angewandt. Die Gruppenvergleiche intervallskalierter und normalverteilter Variablen erfolgte über T-Tests für

unabhängige Stichproben; der resultierende Wert der T-Verteilung wurde auf Signifikanz überprüft.

Die Gruppenvergleiche in Bezug auf die kognitive Leistung basieren auf einer einfaktoriellen multivariaten Varianzanalyse für unabhängige Stichproben mit Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor und den kognitiven Parametern als abhängige Variablen sowie univariaten Signifikanztests für jede der abhängigen Variablen. Die Varianzanalyse testet die Nullhypothese, welche von der Gleichheit der Mittelwerte zwischen den Gruppen ausgeht. Bei p-Wert von  $\leq 0.05$  wird die Nullhypothese verworfen; es besteht ein signifikanter Mittelwertunterschied. Dieses Vorgehen ermöglicht sowohl eine Aussage darüber, ob der zweigestufte Faktor „Gruppenzugehörigkeit“ einen signifikanten Einfluss auf alle abhängigen Variablen simultan ausübt, als auch über dessen Einfluss auf den Mittelwert einzelner abhängiger Variablen. Im Fall einer Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzung und vorliegender Varianzhomogenität (VLMT: „Faktor Wiedererkennen“) wurde, auch unter Berücksichtigung der vorliegenden unterschiedlichen Stichprobengrößen, zur Kontrolle progressiver Testentscheidungen weiterhin auf nicht-parametrische Verfahren im Rahmen univariater Analysen zurückgegriffen (Mann-Whitney-U-Test).

Zur weiterführenden Untersuchung der Gruppenunterschiede wurde eine multivariate hierarchische Diskriminanzanalyse durchgeführt, welche die Abhängigkeit der Gruppenvariablen von metrisch skalierten Merkmalsvariablen untersucht. Neben der Fragestellung, welche der Variablen zur Gruppenunterscheidung geeignet sind, ermöglicht dieses Verfahren eine Prognose der Gruppenzugehörigkeit von Merkmalen und liefert damit Informationen zur Klassifizierung zukünftiger Personen mit unbekannter Gruppenzugehörigkeit anhand ihrer Merkmalsausprägungen. Demnach zielt die Diskriminanzanalyse auf eine möglichst genaue Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit durch eine optimal gewichtete Verknüpfung von Prädiktorvariablen. Als Merkmalsvariablen wurden die z-transformierten kognitiven Testparameter verwendet. Die Prädiktoren wurden schrittweise in die Analyse aufgenommen. Zur Überprüfung der Homogenität der Kovarianzmatrizen in den Gruppen wurde der Box-M-Test herangezogen. Die Schätzung der Diskriminanzfunktion erfolgt über die Maximierung des Diskriminanzkriteriums (Maß der Unterschiedlichkeit der Gruppen), welches sich aus dem Verhältnis der Streuung zwischen und innerhalb der Gruppen (Verhältnis erklärter zu nicht erklärter Streuung) ergibt. Die Prüfung der Güte (Trennkraft) der Diskriminanzfunktion erfolgt interferenzstatistisch (Wilks Lambda) und über den Vergleich bewirkter Klassifizierung der Gruppenmitglieder mit deren tatsächlichen Gruppenzugehörigkeiten (Erstellung der Klassifikationsmatrix und Vergleich der Trefferquote mit derjenigen bei rein zufälliger Zuordnung der Elemente). Die Diskriminanzfunktion besitzt einen praktischen Nutzen, wenn sie eine höhere als nach dem Zufallsprinzip zu erwartende Trefferquote erzielt.

Zur Untersuchung des kognitiven Defizitprofils wurden die kognitiven Testwerte der Patienten im ersten Schritt unter Verwendung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollgruppe z-transformiert. Die Leistungsabweichungen der Patienten werden so als Standardabweichungen vom Mittel der Gesunden ( $M = 0$ ,  $SD = 1$ ) dargestellt und durch die resultierenden z-Werte repräsentiert (je negativer, desto geringer die Leistung im Vergleich zu Gesunden). Dabei wurden die Vorzeichen verschiedener Parameter (TMT, Differenzmaße und Fehlerparameter des VLMT, Parameter der Veränderungstendenz im Antwortstil des CPT-IP) umgekehrt, sodass eine geringere Leistung (respektive eine längere Bearbeitungszeit, eine höhere Fehlerneigung und eine stärkere Veränderung des Antwortstils) immer durch einen negativen z-Wert reflektiert wird. Mit dem Ein-Stichproben-Test wurde geprüft, ob die jeweiligen Mittelwerte der neuropsychologischen Dimensionen im Sinne einer Akzentuierung signifikant vom mittleren Beeinträchtigungsgrad über alle kognitiven Funktionsbereiche abweichen.

Zur Reduktion der neuropsychologischen Datenstruktur auf möglichst wenige untereinander unabhängige Beschreibungs-komponenten kam eine Hauptkomponentenanalyse zur Anwendung. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Variablen und aufgrund der unterschiedlichen Maßeinheiten wurden die z-transformierten Werte der kognitiven Testleistungen der Gesunden zugrunde gelegt. Zur Beurteilung der Eignung der Korrelationsmatrix wurde neben den Signifikanzniveaus der Korrelationen das Kaiser-Meyer-Olkin-Kriterium herangezogen, welches als das beste verfügbare Verfahren zur Prüfung der Korrelationsmatrix angesehen wird (Backhaus et al., 2003). Zur Faktorextraktion kam die Hauptkomponenten-Methode zur Anwendung. Zur Bestimmung der Faktorenanzahl wurden verschiedene Extraktionskriterien (Kaiser-Kriterium, Scree-Test, kumuliertes Varianzkriterium) herangezogen. Basierend auf der Annahme, dass die Beschreibungs-komponenten untereinander unkorreliert sind, erfolgt die Rotation orthogonal (Varimax-Kriterium). Zur Interpretation der Faktoren wurden ausschließlich Faktorladungen  $> 0.5$  herangezogen. Die sprachliche Interpretation folgte der Frage, mit welchem Sammelbegriff (Komponente) die auf einen Faktor hoch ladenden Variablen zusammengefasst werden können. Bei der sprachlichen Interpretation bipolarer Faktoren werden entgegengesetzte Oberbegriffe benannt. Die Faktorwerte wurden über eine multiple Regressionsschätzung bestimmt.

Initial kam im Rahmen der Fragestellung des Zusammenhangs kognitiver Defizite mit psychopathologischen Parametern zunächst eine zweite Hauptkomponentenanalyse mit Varimax Rotation zur Feststellung unabhängiger Dimensionen schizophrener Symptomatik zur Anwendung. Zugrundegelegt wurden die Ratings von 14 Items aus der PANSS (P1 - P7; N1 - N7). Das weitere Vorgehen ist analog zur ersten Faktorenanalyse (vgl. vorheriger Absatz).

Die Zusammenhangshypothesen wurden mittels Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder bei Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzungen

mittels Rangkorrelation nach Spearman (Spearman's Rho) überprüft. Aufgrund der multiplen Vergleiche wurde das Signifikanzniveau auf  $p \leq .01$  gesenkt.

Zur Identifikation „kognitiver Subtypen“ (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.6) wurde eine Clusteranalyse gerechnet. Das Verfahren unterteilt eine Menge von Fällen anhand ausgewählter Eigenschaften in Gruppen (Cluster), wobei ähnliche Fälle in einer Gruppe zusammengefasst werden und Mitglieder verschiedener Gruppen möglichst unähnliche Variablenausprägungen aufweisen. Die hierarchische, agglomerative Methode clusteranalytischer Verfahren ist für kleinere Datensätze geeignet und arbeitet, beginnend mit  $k$  Clustern, die jeweils aus den  $k$  zu skalierenden Fällen bestehen, sukzessive bei der Clusterbildung über ein ansteigendes Agglomerationskriterium, bis schließlich alle Fälle in einem Cluster fusioniert sind. Im ersten Schritt wurden potenzielle Ausreißer mit der Fusionierungsmethode „Linkage zwischen den Gruppen“ identifiziert. Im zweiten Schritt wurde eine Clusteranalyse mit der „Ward-Methode“ zur Fusionierung gerechnet. Als Distanz- bzw. Ähnlichkeitsmaß wurde der Quadrierte Euklidische Abstand gewählt. Hiermit wurde das am häufigsten empfohlene und berichtete Vorgehen gewählt (Milligan, 1981). Als Testvariablen zur Clusterbildung fungierten die faktorenanalytisch gewonnenen kognitiven Dimensionen.

Multiple einfaktorielle univariate Varianzanalysen für unabhängige Stichproben mit Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor und demografischen, klinischen und neuropsychologischen Testparametern als abhängige Variablen dienen den Mittelwertvergleichen zwischen den Clustern. Anschließende Post-Hoc-Analysen unter Anwendung des Tukey-Kramer-Tests dienen sämtlichen paarweisen Mittelwertvergleichen und ermöglichen detaillierte Aussagen zu signifikanten Mittelwertunterschieden zwischen einzelnen Clustern. Der Tukey-Kramer-Test wurde aufgrund der vorliegenden ungleichen Stichprobenumfänge in den Clustern bei vorliegender Homogenität der Varianzen gewählt, der Games-Howell-Test bei fehlender Varianzhomogenität. Empirische Ergebnisse weisen darauf hin, dass für sämtliche paarweise Vergleiche diese Verfahren als gute Wahl beurteilt werden können (Diehl & Staufenbiel, 2001).

Bei allen angewandten Verfahren wurden zweiseitige Signifikanztests durchgeführt und ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  zugrunde gelegt (Ausnahme korrelative Analysen:  $\alpha = 1\%$ ). Die Ergebnisse, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  behaftet sind, werden nach dem üblichen Vorgehen als signifikant bezeichnet. Als hoch signifikant werden Werte von  $p \leq .01$  und als höchst signifikant solche von  $p \leq .001$  interpretiert. Als tendenziell signifikant werden Werte zwischen  $.05 > p \leq .10$  angesehen.

## IV Ergebnisse

Nach der Beschreibung der klinischen Daten der Patientengruppe (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 2) wird zunächst auf die Evaluation neuropsychologischer Leistungsbeeinträchtigung bei Patienten mit persistierender Positivsymptomatik eingegangen und das kognitive Defizitprofil vorgestellt (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3). Im Anschluss erfolgt eine korrelative Analyse des Zusammenhangs neuropsychologischer Leistungsminderungen mit schizophrener Psychopathologie, bevor abschließend neuropsychologische Cluster der Patienten gebildet und in Bezug auf ihre Ausprägungen in klinischen und psychopathologischen Parametern verglichen werden (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4).

### IV.1 Verfahrensvoraussetzungen

Die Mehrzahl der neuropsychologischen Testvariablen ist in der Gesamtpopulation normalverteilt; der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung ist in diesen Fällen nicht signifikant. Ausgenommen sind die Fehlerparameter des VLMT (Perseverationen, Falsch positive Nennungen) sowie dessen Wiedererkennungsfaktor (vgl. Anhang E). Diese Parameter zeigen weitgehend links- oder rechtsschiefe Populationsverteilungen (siehe Abbildungen 14 bis 16). Das abweichende Verteilungsmuster zeigt sich auch in der schizophrenen Patientengruppe. In der gesunden Kontrollgruppe ist ausschließlich der Fehlerparameter „Falsch positive Nennungen“ des VLMT nicht normalverteilt (vgl. Anhang E). Die klinischen Skalen der PANSS (Kay et al. 1986, 1987) sind normalverteilt, der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab keine Signifikanz. Die Einzelitems „Wahn“ und „Halluzinationen“ zeigen erwartungsgemäß aufgrund der selektiven Stichprobe keine Normalverteilung. Weiterhin liegt eine Signifikanz des Kolmogorov-Smirnov-Tests bei einem klinischen Parameter vor (Dauer bisheriger stationärer Behandlung - vgl. Anhang E).

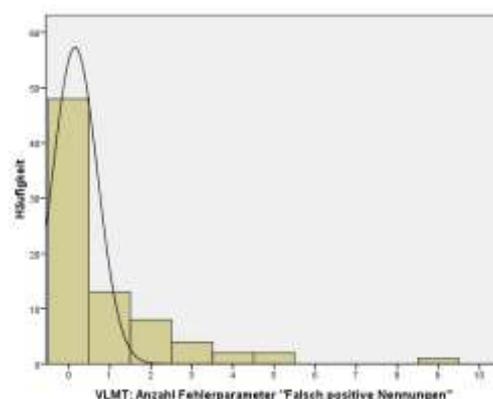


Abbildung 14: Histogramm mit Normalverteilung: VLMT Fehlertyp „Falsch positive Nennungen“

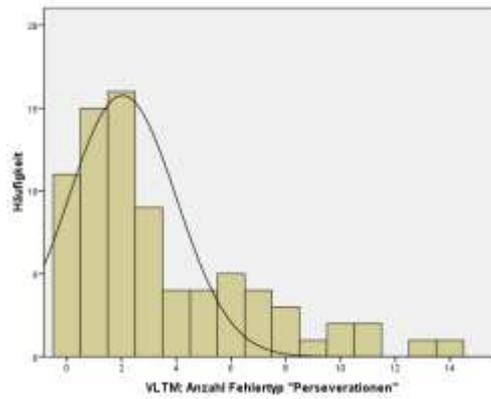


Abbildung 15: Histogramm mit Normalverteilung: VLMT Fehlertyp „Perseverationen“

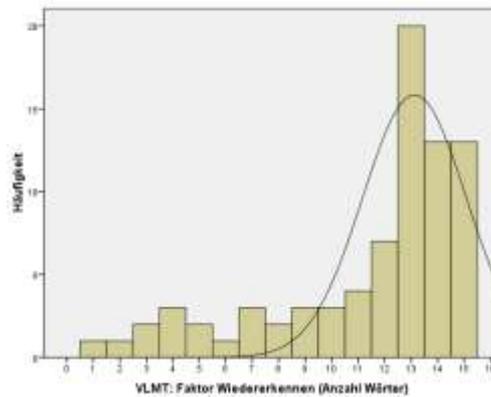


Abbildung 16: Histogramm mit Normalverteilung: VLMT Faktor „Wiedererkennen“

Die Voraussetzung der Varianzhomogenität ist für die Mehrzahl der Testvariablen erfüllt. Der Levenè-Test auf Homogenität der Fehlervarianzen ergab lediglich signifikante Abweichungen von der Varianzhomogenität für den TMT A & B sowie für den Wiedererkennensfaktor des VLMT (siehe Abbildungen 17 bis 19). Tabelle 50 im Anhang E enthält die Werte der durchgeführten Levenè-Tests für alle genannten Variablen. Die zuvor genannten Abweichungen von der Varianzhomogenität sind auf eine große Streuung der Patientenleistungen in diesen Parametern zurückzuführen.

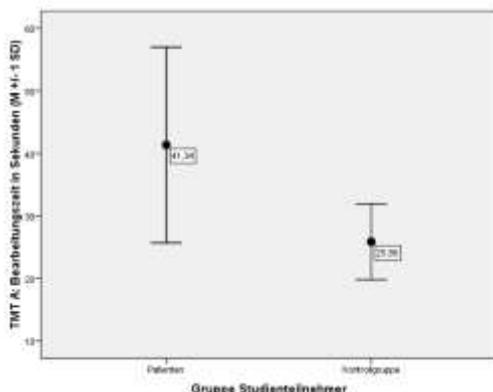


Abbildung 17: Fehlerbalkendiagramm TMT A

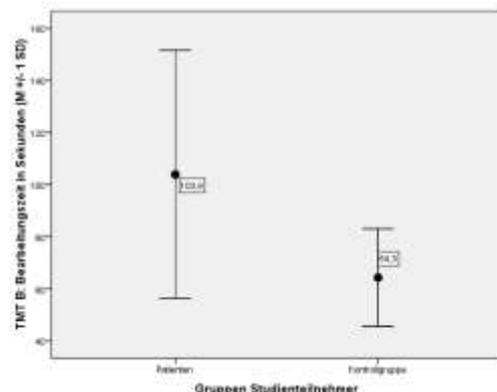


Abbildung 18: Fehlerbalkendiagramm TMT B

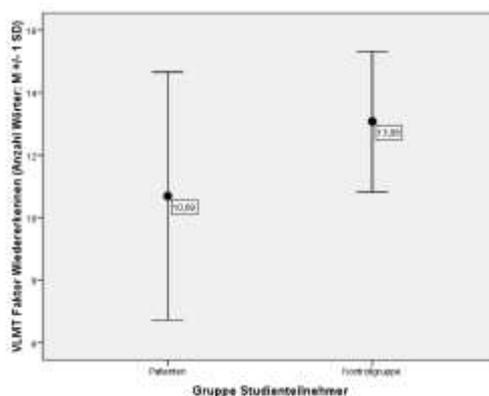


Abbildung 19: Fehlerbalkendiagramm VLMT Faktor „Wiedererkennen“

Die Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzung parametrischer Verfahren kann im Rahmen uni- und multivariater Analysen bei vorliegender Varianzhomogenität und bei einer mittleren Stichprobengröße ( $N > 10$ ) vernachlässigt werden (Bortz, 1999). Im Fall zusätzlicher Varianzheterogenität (VLMT „Faktor Wiedererkennen“) wird auch unter Berücksichtigung der vorliegenden unterschiedlichen Stichprobengröße zur Kontrolle progressiver Testentscheidungen weiterhin auf nicht-parametrische Verfahren im Rahmen univariater Analysen zurückgegriffen (Mann-Whitney-U-Test). Ebenso kann bei multivariaten Analysen die Verletzung der Varianzhomogenität bei vorliegender Normalverteilung aufgrund der Stichprobengröße ( $N > 30$ ) vernachlässigt werden (Bortz, 1999). Die Berechnung von Korrelationskoeffizienten erfolgt bei Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzungen über nicht-parametrische Verfahren (Rangkorrelation nach Spearman).

Vorliegende Extremwerte, definiert als Werte außerhalb von 3 Standardabweichungen des Mittelwerts, wurden im ersten Untersuchungsteil nicht aus der parametrischen Analyse ausgeschlossen, sondern in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt. Einzelne Extremwerte fanden sich in der Patientengruppe beim TMT A, der lexikalischen Wortflüssigkeit, den Fehlerparametern und dem Konsolidierungsfaktor des VLMT. Nähere Angaben sind den entsprechenden Abschnitten der Ergebnisse zu entnehmen.

## IV.2 Klinische Daten

Die aktuelle psychopathologische Symptomatik wurde mittels der PANSS (Kay et al., 1986, 1987), der BPRS (Overall & Graham, 1962), der CGI (National Institute of Mental Health, 1976) und der GAF-S (Endicott et al., 1976) erfasst. Die PSYRATS (Haddock et al., 1999) und die Sektionen „Wahn“, „Halluzinationen“ und „Ich-Störungen“ des AMDP-Systems (AMDP e. V., 2007) dienen der differenzierten Beurteilung von Wahn und Halluzinationen. Zur Erfassung aktueller Depressivität wurde die CDSS-G (Addington et al., 1990) eingesetzt.

Alle Skalen sind in Kapitel III, Abschnitt 9 detailliert beschrieben. Die Skalenwerte befinden sich zur Übersicht in den Tabellen 51 bis 54 im Anhang F.

*PANSS-Positivsymptomatik.* Der Mittelwert der PANSS-Positivskala beträgt 17.00 (SD = 4.29) mit einer Variationsbreite von 10 bis 36 Punkten. Der mittlere Wert entspricht gemäß den Normdaten (Kay et al., 1987) dem 40. Perzentil und reflektiert eine mittel schwer ausgeprägte Symptomatik. Die Einzelitems „Wahn“ und „Halluzinationen“ zeigen eine durchschnittliche Ausprägung von 4.23 (SD = 1.63, Range 1 - 6) und 3.10 (SD = 2.03; Range 1 - 7). Sprachlich ist dies als mittlerer bzw. leichter Schweregrad zu interpretieren. Auf den faktorenanalytisch gebildeten PANSS-Positivfaktor (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.4) laden die PANSS-Items „Wahn“, „Verfolgungswahn“ und „Halluzinationen“. Die Ausprägung der Patienten auf dem PANSS-Positivfaktor beträgt im Mittel 10.65 (SD = 2.74). Die Variationsbreite reichte von 6 bis 17 Punkten.

Die im Verhältnis deutlich höhere Ausprägung des PANSS-Positivfaktors im Vergleich zur PANSS-Positivskala unter Beachtung der berücksichtigten Itemanzahl bei der Bildung der Summenscores spiegelt eine Besonderheit der untersuchten Stichprobe wider: Alle eingeschlossenen Patienten wiesen entsprechend den Einschlusskriterien eine aktuelle und seit mindestens drei Monaten persistierende Positivsymptomatik in Form von Wahn, Halluzinationen oder einer Kombination aus beiden Psychopathologien in einer mindestens mäßigen Schwere auf. Vorgenannter Aspekt bildete sich auf den PANSS-Items „Wahn (P1)“ und/oder „Halluzinationen (P3)“ mit einem Rating von  $\geq 4$  ab. Die von wahnhaftem oder halluzinatorischem Erleben unabhängigeren Symptomdimensionen der PANSS-Positivskala weisen hingegen sehr niedrige mittlere Werte auf („Formale Denkstörungen: M = 2.27, SD = 1.59; Range 1 - 6“, „Erregung: M = 1.35, SD = .86, Range 1 - 5“, „Feindseligkeit: M = 1.00, SD = 0.00, Range 1 - 1“), welche für eine nicht vorhandene bis eher grenzwertig psychopathologische Ausprägung sprechen. Die Symptomatik der „Feindseligkeit“ wurde als nicht vorhanden beurteilt. Die relative Überlegenheit einer Symptomdimension wird durch den Differenzwert der Positiv- minus Negativskala repräsentiert. Dieser weist mit einem positiven Mittelwert von 4.23 (SD = 6.15, Range -9 -17) auf ein überwiegendes Vorherrschen der positiven Symptomdimension hin. Charakteristisch für die vorliegende Stichprobe ist eine negative Korrelation wahnhafter und halluzinatorischer Symptomatik ( $r = -.593$ ,  $p < .001$ ), demnach wiesen Patienten mit ausgeprägterem Wahn Halluzinationen in geringerer Schwere und umgekehrt auf.

*PANSS-Negativsymptomatik und Psychopathologische Globalskala.* Auf der PANSS-Negativskala weisen die Patienten einen Mittelwert von 13.04 (SD = 4.77) mit einer Variationsbreite von 7 bis 28 Punkten auf. Dieser Mittelwert liegt ungefähr beim 10. Perzentil der Normdaten und entspricht somit einer niedrigen Symptomausprägung. Der PANSS-Negativfaktor weist einen Mittelwert von 7.21 (SD = 3.32) mit einer Variationsbreite von 4 bis

17 Punkten und somit eine grenzwertige Psychopathologie auf. Auf diesen PANSS-Faktor laden die Items „Affektverflachung (M = 2.02, SD = 1.11)“, „Emotionaler Rückzug (M = 1.31, SD = 0.73)“, „Affektiver Rapport (M = 1.48, SD = 0.92)“ und „Apathie (M = 2.40, SD = 1.52)“. Der Mittelwert der Psychopathologischen Globalskala der PANSS beträgt in der klinischen Gesamtstichprobe 26.83 Punkte (SD = 6.28) mit einem Minimum von 13 und einem Maximum von 44 Punkten. Der Mittelwert liegt zwischen dem 10. und 15. Perzentil der Normdaten und entspricht einer niedrigen Symptomausprägung.

*PANSS-Desorganisation.* Die faktorenanalytisch extrahierte Desorganisationsdimension (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.1) ergibt sich aus dem Item P2 (Formale Denkstörungen: M = 2.27, SD = 1.59) der PANSS-Positivskala und den Items N5 (Erschwertes abstraktes Denkvermögen: M = 2.90, SD = 1.59), N6 (Sprachflüssigkeit: M = 1.48, SD = 1.00) und N7 (Stereotype Gedanken: M = 1.37, SD = 0.74) der Negativskala. Die sprachliche Interpretation der mittleren Symptomausprägung in den vier ladenden Items variiert zwischen nicht vorhanden (1) und leichte Ausprägung (3). Die Patienten weisen auf dem Faktor Desorganisation einen Mittelwert von 8.02 (SD = 3.60) mit einer Variationsbreite von 4 bis 18 Punkten auf.

*BPRS.* Der Mittelwert der Patientengruppe im BPRS liegt bei 14.69 (SD = 5.99) mit einer Variationsbreite von 4 bis 33 Punkten. Der maximal erreichbare Wert der BPRS beträgt 108 Punkte, welcher für eine extreme Schwere der Psychopathologie spricht. Der Mittelwert der Patientengruppe lag dementsprechend im unteren Bereich, was im Wesentlichen auf geringe Werte in psychopathologischen Globalskalenitems der PANSS zurückzuführen ist.

*CGI.* Der Mittelwert der aktuellen klinischen Symptomatik auf der CGI beträgt 5.21 (SD = 0.72) mit einer Variationsbreite von 4 bis 7 Punkten. Der Wert 5 auf der CGI erfüllt das Kriterium einer „deutlichen Erkrankung“, der Wert 6 einer „schweren Erkrankung“. Es können maximal 7 Punkte erreicht werden. Dieser Punktwert entspricht einer „extrem schweren Erkrankung“. Untersuchungsteilnehmer mit der geringsten Einstufung wurden als mäßig krank beurteilt (Minimum 4).

*GAF-S.* Das aktuelle Funktionsniveau auf der GAF-S lag im Mittel bei 50.48 (SD = 7.22) mit einem Range von 30 bis 65 Punkten. Die durchschnittliche psychosoziale Anpassung der Patientengruppe ist somit noch folgendermaßen zu beschreiben: „Die Patienten zeigen eine schwere Symptomatik, die die meisten Kliniker für offensichtlich behandlungsbedürftig halten würden, oder eine ernste Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit.“

*PSYRATS.* Der maximal erreichbare Wert der PSYRATS-Subskala „auditive Halluzinationen“ beträgt 44 Punkte, somit liegt die klinische Stichprobe mit einem Mittelwert von 11.44 (SD = 14.10, Range 0 - 37) im unteren Bereich. Auf eine mittlere Ausprägung in der Patientenstichprobe weist der Mittelwert der „Wahn“-Subskala der PSYRATS mit 13.77

(SD = 6.53, Range 0 - 22) hin. Der maximale Punktwert liegt hier bei 24, das Minimum beider Subskalen beträgt 0. Diese Ausprägungen erklären sich folgendermaßen: Die Stimmen treten durchschnittlich mindestens einmal in der Woche auf (M = 1.00, SD = 1.36, Range 0 - 4) und dauern wenige Sekunden an (M = 1.04, SD = 1.43, Range 0 - 4). Im Mittel erleben die Patienten die Stimmen eher so, als seien sie nur innerhalb des Kopfes (M = 0.98, SD = 1.42, Range 0 - 4), und eher leiser als die eigene Stimme (M = 0.69, SD = 0.92, Range 0 - 3). Im Mittel liegt eher eine internale Überzeugung vor (M = 1.08, SD = 1.51, Range 0 - 4). Gelegentlich treten unangenehme oder negative Stimminhalte auf (M = 1.19, SD = 1.60, Range 0 - 4), wobei es sich im Mittel eher nicht um persönliche Kommentare handelt (M = 1.25, SD = 1.61, Range 0 - 4). Die Stimmen werden gelegentlich in einem eher leichten Ausmaß (M = 0.96, SD = 1.36, Range 0 - 4) als belastend empfunden (M = 1.06, SD = 1.49, Range 0 - 4). Die Kontrollüberzeugung über die Stimmen ist im Mittel relativ hoch (M = 1.31, SD = 1.69, Range 0 - 4), die Stimmen werden überwiegend in einem bestimmten Maß als kontrollierbar erlebt. Die Stimmen verursachen durchschnittlich eine geringe Lebensbeeinträchtigung (M = 0.87, SD = 1.12, Range 0 - 3). Die Beschäftigung mit den Wahngedanken erfolgt im Mittel wenigstens einmal pro Tag (M = 2.00, SD = 1.27, Range 0 - 4) über einige Minuten hinweg (M = 2.21, SD = 1.36, Range 0 - 4). Es besteht zum Zeitpunkt des PSYRATS-Interviews eine Tendenz zu einer eher starken Überzeugung (M = 2.62, SD = 1.33, Range 0 - 4). Die wahnhaften Überzeugungen sind bei Auftreten tendenziell in der Mehrzahl der Fälle (M = 2.75, SD = 1.51, Range 0 - 4) in einer eher mittleren Intensität (M = 2.40, SD = 1.39, Range 0 - 4) belastend. Die wahnhaften Überzeugungen verursachen im Durchschnitt tendenziell eine mittlere Lebensbeeinträchtigung (M = 1.79, SD = 1.00, Range 0 - 3).

*AMDP-System.* Alle Variablen der Sektionen „Wahn“, „Sinnestäuschungen“ und „Ich-Störungen“ des AMDP zeigen in der Gesamtstichprobe mittlere Werte < 1.0, wobei der Wert „0“ für eine nicht vorhandene und der Wert „1“ für eine leichte Ausprägung der Symptomatik steht. Hiervon ausgenommen sind zwei Items der Sektion „Wahn“: Die „allgemeinen Wahngedanken“ weisen mit einem Mittelwert von 1.96 (SD = 0.99, Range 0 - 3) auf eine mittel schwere Ausprägung dieser Symptomatik hin, der Beeinträchtigungs- und Verfolgungswahn liegt mit einem Mittelwert von 1.21 (SD = 1.05, Range 0 - 3) zwischen einer leichten und mittleren Ausprägung. Das AMDP-Rating akustischer Halluzinationen in Form von Stimmenhören liegt mit einem Mittelwert von 0.98 (SD = 1.23, Range 0 - 3) im Bereich einer leichten Symptomausprägung. Tabelle 53 im Anhang F enthält eine Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten einzelner AMDP Variablen in der Patientenstichprobe.

*CDSS-G.* Der Summenwert der deutschen Version der CDSS-G kann einen Maximalwert von 27 Punkten annehmen, dieser reflektiert eine hohe depressive Symptomatik

schizophrener Patienten. Der Mittelwert des CDSS-G Summenwertes beträgt in der Patientengruppe 4.02 Punkte (SD = 3.84, Range 0 - 14). Die mittleren Werte, Standardabweichungen sowie Variationsbreiten der einzelnen CDSS-G Items können Tabelle 54 im Anhang F entnommen werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keiner der mittleren Werte für eine klinisch relevante depressive Symptomatik in der Patientengruppe spricht.

### IV.3 Neuropsychologischer Leistungsvergleich

Im Nachfolgenden werden zunächst die neuropsychologischen Leistungen der gesunden Kontrollgruppe dargestellt, welche eine normale Leistungsreferenz für eine ungestörte kognitive Verarbeitung reflektieren. Jeweils im Anschluss erfolgt eine Darstellung der neuropsychologischen Testleistungen der schizophrenen Patientengruppe, bevor in den nachfolgenden Absätzen 3.2 und 3.5 auf die Gruppenunterschiede (Multivariate und univariate Mittelwertvergleiche) und das Defizitprofil der Patientengruppe eingegangen wird. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Gruppenmittelwerte in Form von Säulendiagrammen in den Abbildungen 20 bis 32, welche sich zwischen Schizophrenen und Gesunden signifikant unterscheiden (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.2). Die Tabellen 20 - 26 enthalten übersichtsartig Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten aller neuropsychologischen Testvariablen (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10 und 11) der Patienten- und Kontrollgruppe.

#### IV.3.1 Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen

ZST. Die Kontrollgruppe weist mit einem Mittelwert von 57.69 (SD = 9.44, Range 41 - 72) Punkten im ZST eine im Normbereich liegende psychomotorische Geschwindigkeit auf (altersspezifische Wertpunkttäquivalente = 11 [M = 10, SD = 3]). Die Leistung der Patientengruppe liegt mit 38.82 korrekt bearbeiteten Items (SD = 11.31, Range 14 - 65) deutlich unterhalb der Leistung der Gesunden.

Tabelle 20: Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Zahlen-Symbol-Test

	Patienten	Kontrollen	F-Wert (Signifikanz)	Effektstärke (Eta <sup>2</sup> )
<i>Zahlen-Symbol-Test</i>				
Zahlen-Symbol-Test				
Summe richtig zugeordneter Items Ø (SD)	38.82 (11.31)	57.69 (9.44)	F <sub>(1,69)</sub> = 49.20	.416
[Minimum - Maximum]	[14 - 65]	[41 - 72]	(p < .001)	
	N = 51	N = 26		

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung

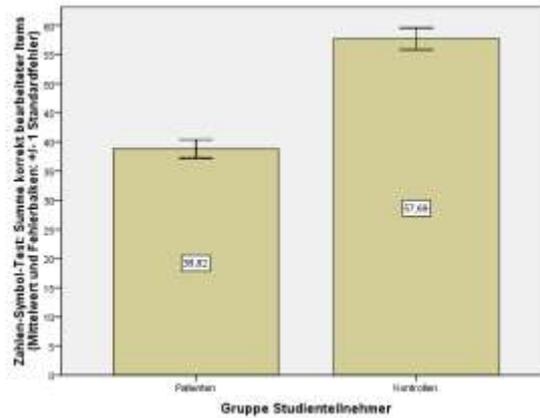


Abbildung 20: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Zahlen-Symbol-Test

**CPT-IP.** Die gesunden Probanden erbrachten beim CPT-IP im Mittel über beide Modalitätsbedingungen 73 % (SD = 14 %) richtige Reaktionen auf Zielreize. Die Variationsbreite reichte von 50 bis 90 %. Der Signaldetektionsindize „LogBeta“ stellt das Maß für die Tendenz über- bzw. konservativ zu reagieren dar. Werte < 0 sprechen für eine Tendenz auf non-targets zu reagieren. Dies spiegelt sich in einem äußerst leichten Ausmaß in den mittleren Werten der Kontrollen wider (M = - 0.01, SD = 0.57, Range -1.47 - 1.37). Eine Tendenz zur Überreaktion steht im Einklang mit den Normdaten nach Cornblatt et al. (1988). Die Gruppe der gesunden Erwachsenen zeigte bei Cornblatt et al. (1988). in beiden Bedingungen eine Tendenz zur Überreaktion (Zahlen: M = -0.14, SD = 0.46 / Formen: M = -0.15, SD = 0.50). Der Diskriminabilitätsmaße „D`Prime“ spiegelt die Sensitivität targets von non-targets zu unterscheiden und wird von Cornblatt et al. (2008) als Maß für die allgemeine Aufmerksamkeitskapazität aufgefasst. Der mittlere D`Prime-Wert über beide Bedingungen (M = 1.49, SD = 0.51, Range 0.51 - 2.34) liegt geringfügig unter den von Cornblatt et al. (1988) vorgelegten Normdaten (Zahlen: M = 1.61, SD = 0.67 / Formen: M = 1.83, SD = 0.50).

Tabelle 21: Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Continuous Performance Test - Identical Pairs

	Patienten	Kontrollen	F-Wert (Signifikanz)	Effektstärke (Eta <sup>2</sup> )
<i>Continuous Performance Test - Identical Pairs</i>				
Continuous Performance Test - IP Hits Ø (SD)	0.50 (0.19)	0.73 (0.14)	F(1,69) = 30.33 (p < .001)	.305
[Minimum - Maximum]	[0.00 - 0.87]	[0.50 - 0.90]		
	N = 48	N = 26		
Continuous Performance Test - IP D`Prime Ø (SD)	0.94 (0.52)	1.49 (0.51)	F(1,69) = 18.56 (p < .001)	.212
[Minimum - Maximum]	[-0.02 - 2.43]	[0.51 - 2.34]		
	N = 48	N = 26		
Continuous Performance Test - IP LogBeta Ø (SD)	0.37 (0.45)	-0.01 (0.57)	F(1,69) = 9.74 (p = .003)	.124
[Minimum - Maximum]	[-0.91 - 1.58]	[-1.47 - 1.37]		
	N = 48	N = 26		

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung

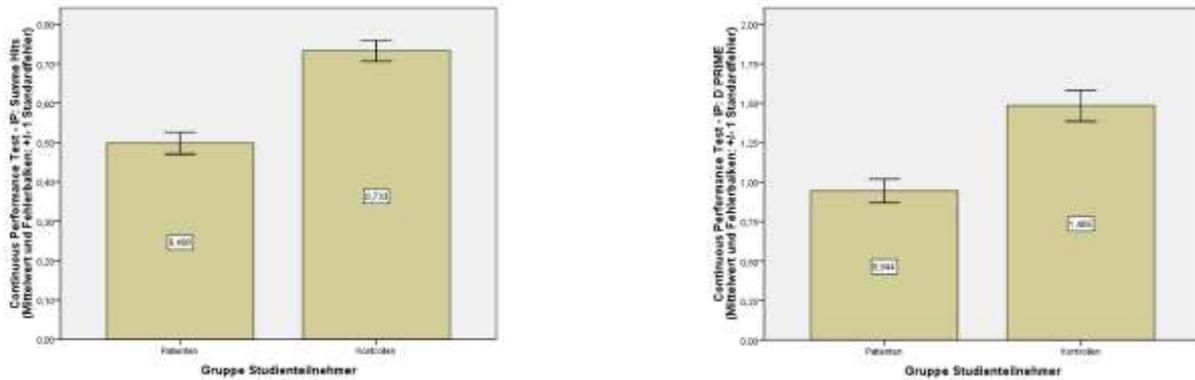


Abbildung 21 und 22: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Continuous Performance Test - Identical Pairs „Hits“ und „D'Prime“

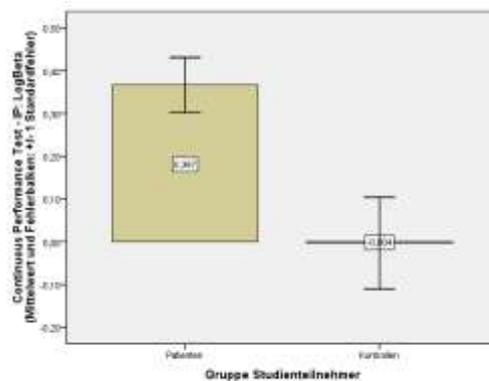


Abbildung 23: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Continuous Performance Test - Identical Pairs „LogBeta“

Die schizophrene Patientengruppe reagierten über beide Modalitätsbedingungen des CPT-IP durchschnittlich in 50 % (SD = 19 %) der Fälle richtig auf Zielreize. Die Variationsbreite ist mit 0 bis 87 % hoch. Im Mittel besteht über beide Bedingungen eine Tendenz, konservativ zu reagieren (LogBeta: M = 0.37, SD = 0.45, Range -0.91 - 1.58). Der mittlere D'Prime-Wert über beide Modalitäten beträgt 0.94 (SD = 0.52, Range -0.02 - 2.43).

*TMT.* Die mittlere Bearbeitungszeit des TMT A der Gesunden beträgt 25.86 (SD = 6.04) Sekunden, dies entspricht ungefähr dem 50 Perzentil. Die Spannweite beträgt 27 Sekunden (Range 16 - 43). In der Version B des TMT benötigten die gesunden Kontrollen im Mittel 64.28 (SD = 18.68) Sekunden Bearbeitungszeit mit einem Minimum von 39 und einem Maximum von 110 Sekunden. Diese Testleistung liegt zwischen dem 20. und 30. Perzentil (Tombaugh, 2004) und reflektiert demnach eine Leistung im unteren Normbereich. Die schizophrene Patientengruppe benötigte im Mittel 41.34 (SD 15.66) Sekunden Bearbeitungszeit für den TMT A. Die Spannweite beträgt 74 Sekunden (Range: 16 - 90). Die benötigte Bearbeitungszeit der Version B des TMT beträgt im Mittel 103.88 (SD = 47.69) Sekunden, mit einer hohen Spannweite von 190 Sekunden (Range 41 - 231).

Tabelle 22: Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Trail Making Test A & B

	Patienten	Kontrollen	F-Wert (Signifikanz)	Effektstärke (Eta <sup>2</sup> )
<i>Trail Making Test.: Version A &amp; B</i>				
Trail Making Test: Teil A Zeit in Sekunden Ø (SD) [Minimum - Maximum] N = 49	41.34 (15.66) [16 - 90]	25.86 (6.04) [16 - 43] N = 26	F <sub>(1,69)</sub> = 19.72 (p < .001)	.222
Trail Making Test: Teil B Zeit in Sekunden Ø (SD) [Minimum - Maximum] N = 49	103.88 (47.69) [41 - 231]	64.28 (18.69) [39 - 110] N = 26	F <sub>(1,69)</sub> = 14.34 (p < .001)	.172

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung

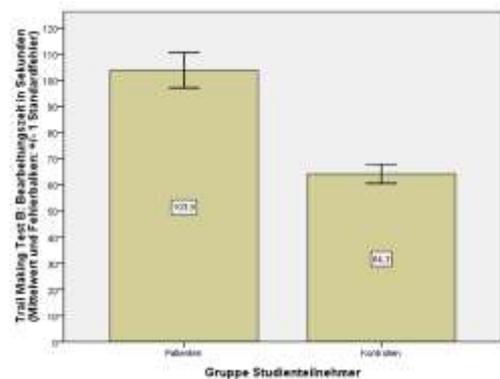
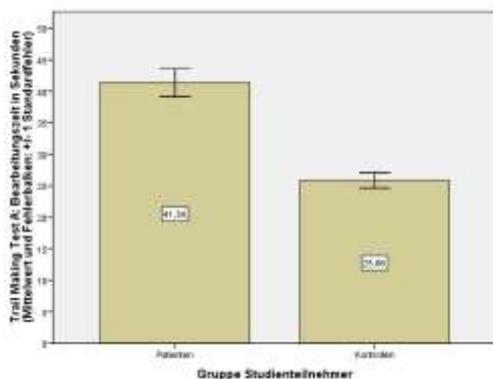


Abbildung 24 und 25: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Trail Making Test A & B

**Merkspanne.** Der mittlere Punktwert der Merkspanne „vorwärts“ über beide Modalitätsbedingungen beträgt in der Kontrollgruppe 8.58 (SD = 1.32, Range 6.50 - 12.00). In der Bedingung „rückwärts“ liegt der mittlere Punktwert der Merkspanne bei 7.81 (SD = 1.78, Range 2.00 - 11.50). Beide Mittelwerte sind zwischen der 50. und 60. Perzentil-äquivalente einzuordnen. Demnach liegen die mittleren Leistungen der Gesunden in diesen beiden Testverfahren im Normbereich.

Tabelle 23: Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Merkspanne vorwärts und rückwärts

	Patienten	Kontrollen	F-Wert (Signifikanz)	Effektstärke (Eta <sup>2</sup> )
<i>Merkspanne: vor- und rückwärts</i>				
Merkspanne vorwärts Summe Rohwert Ø (SD) [Minimum - Maximum] N = 52	7.21 (1.44) [4.00 - 10.50]	8.58 (1.32) [6.50 - 12.00] N = 26	F <sub>(1,69)</sub> = 12.75 (p = .001)	.156
Merkspanne rückwärts Summe Rohwert Ø (SD) [Minimum - Maximum] N = 52	6.07 (1.49) [2.00 - 9.00]	7.81 (1.78) [2.00 - 11.50] N = 26	F <sub>(1,69)</sub> = 17.43 (p < .001)	.202

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Bei der Merkspanne „vorwärts“ erreichten die Patienten durchschnittlich 7.21 (SD = 1.44, Range 4.00 - 10.50) Punkte und in der Bedingung „rückwärts“ 6.07 (SD = 1.49, Range 2.00 - 9.00) Punkte.

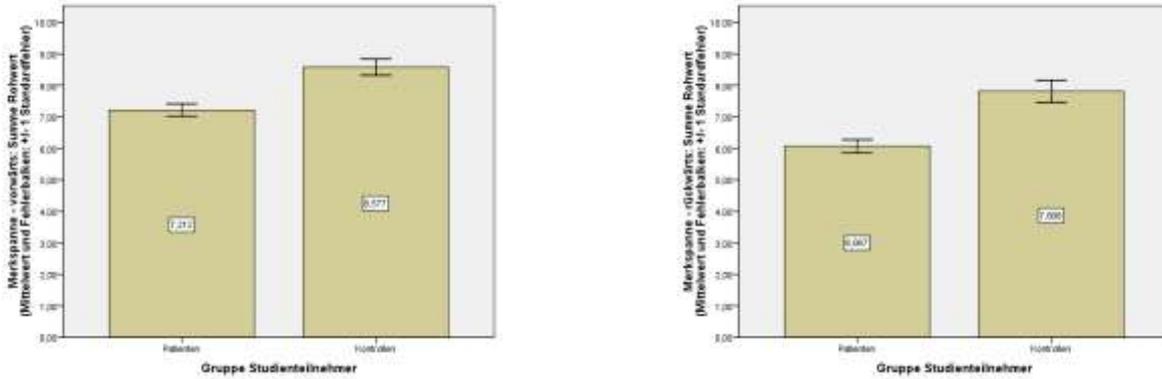


Abbildung 26 und 27: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Merkspanne vorwärts und rückwärts

**BZT.** Die Gesunden stellten durchschnittlich 16.35 (SD = 2.08) Items des BZT richtig um, mit einer Spannweite von 8 Items (Range 12 - 20). Diese Leistung ist vergleichbar mit den von Gold et al. (1997) berichteten (M = 15.70, SD = 2.60).

Tabelle 24: Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Buchstaben-Zahlen-Test

	Patienten	Kontrollen	F-Wert (Signifikanz)	Effektstärke (Eta <sup>2</sup> )
<i>Buchstaben-Zahlen-Test</i>				
Buchstaben-Zahlen-Test	12.86 (3.26)	16.35 (2.08)	F(1,69) = 23.81 (p < .001)	.257
Summe richtig umgestellter Items Ø (SD)	[4 - 20]	[12 - 20]		
[Minimum - Maximum]	N = 51	N = 26		

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Die Patientengruppe erzielte im Mittel 12.86 (SD = 3.26) richtig umgestellte Items im BZT, mit einer hohen Variationsbreite von 4 bis 20 Items.

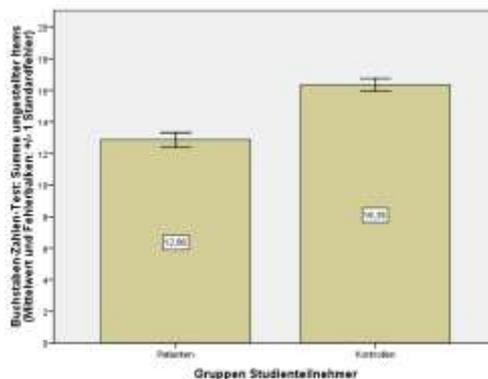


Abbildung 28: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Buchstaben-Zahlen-Test

**Wortflüssigkeit.** Bei der formallexikalischen Wortflüssigkeit nannten die Gesunden im Mittel 54.50 (SD = 9.43) Wörter über vier Bedingungen, mit einem Variationsbreite von

35 - 80 Wörtern. Die mittlere Anzahl reproduzierter Wörter pro Bedingung im COWA (FAS) variiert zwischen verschiedenen Studien in altersentsprechenden gesunden Stichproben zwischen 13.82 und 16.48 Wörtern (Mitrushina et al., 1999). Demnach liegt die Wortflüssigkeitsleistung der Kontrollen im unteren Normbereich.

Tabelle 25: Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Formallexikalische Wortflüssigkeit

	Patienten	Kontrollen	F-Wert (Signifikanz)	Effektstärke (Eta <sup>2</sup> )
<i>Lexikalische Wortflüssigkeit</i>				
Lexikalische Wortflüssigkeit Summe genannter Wörter über alle Bedingungen $\bar{X}$ (SD) [Minimum - Maximum]	44.33 (15.20) [18 - 110] N = 52	54.50 (9.43) [35 - 80] N = 26	$F_{(1,69)} = 8.25$ ( $p = .005$ )	.107

Legende: N = Anzahl,  $\bar{X}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Die Patienten generierten über alle vier Bedingungen der formallexikalischen Wortflüssigkeit durchschnittlich 44.33 (SD = 15.20) Wörter. Die Spannweite ist mit 91 Wörtern als hoch zu betrachten (Range 18 - 110).

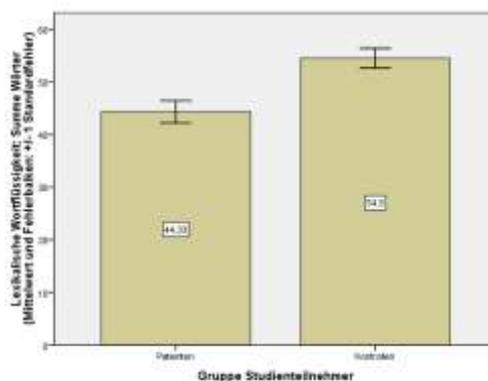


Abbildung 29: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Formallexikalische Wortflüssigkeit

**VLMT.** Die Summe gelernter Wörter in allen fünf Lerndurchgängen bildet den Faktor „Lernen“ des VLMT, der mit 56.81 (SD = 11.08, Range 36 - 74) Wörtern in der gesunden Kontrollgruppe eine im Mittel um den T-Wert von 57 liegende altersentsprechende Leistung reflektiert. Der Faktor „Konsolidierung“ repräsentiert den Verlust über die Zeit, wobei die Gesunden im Mittel 1.58 (SD = 1.84) Wörter vergaßen. Die Spannweite betrug 8 Wörter (Range -1 - 7). Diese Anzahl verlorener Wörter über die Zeit liegt zwischen dem Bereich der T-Verteilung von 43 und 48. Der Mittelwert des Faktors „Wiedererkennen“ entspricht mit 13.08 (SD = 2.24, Range 7 - 15) Wörtern ungefähr einem T-Wert von 48. Die Mittelwerte der Fehlertypen „Falsch positive Nennungen (Intrusionen)“ und „Interferenzen“ liegen mit 0.81 (SD = 1.30, Range 0 - 5, PR 45 - 65) und 0.04 (SD = 0.20, Range 0 - 1, PR  $\geq$  95) Fehlern unterhalb der durchschnittlichen Fehleranzahl der Normierstichprobe in dieser Alters-

gruppe (Falsch positive Nennungen:  $M = 2.31$ ,  $SD = 2.89$ , Range 0 - 9 / Interferenzen:  $M = 0.52$ ,  $SD = 0.86$ , Range 0 - 3; Helmstaedter et al., 2001). Die Gesunden perseverierten mit einer mittleren Anzahl von 4.00 ( $SD = 3.59$ , Range 0 - 14) Fehlern dieses Typs häufiger im Vergleich zur Normierungsstichprobe ( $M = 2.89$ ,  $SD = 4.37$ , Range 0 - 23). Diese Tendenz ist jedoch klinisch nicht bedeutsam ( $PR = 25$ ). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Kontrollen in allen Haupt- und Fehlerparametern des VLMT eine altersentsprechende Leistung zeigen.

Tabelle 26: Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

	Patienten	Kontrollen	F-Wert (Signifikanz)	Effektstärke (Eta <sup>2</sup> )
<i>Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest</i>				
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Faktor „Lernen“: Summe gelernter Wörter Lerndurchgänge 1 - 5 $\bar{X}$ (SD) [Minimum - Maximum] N = 52	42.40 (13.13) [17 - 72] N = 52	56.81 (11.08) [36 - 74] N = 26	$F_{(1,69)} = 19.84$ ( $p < .001$ )	.223
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Faktor „Konsolidierung“: Wörterverlust über die Zeit $\bar{X}$ (SD) [Minimum - Maximum] N = 52	2.17 (2.74) [-4 - 14] N = 52	1.58 (1.84) [-1 - 7] N = 26	$F_{(1,69)} = 0.50$ ( $p = .482$ )	.007
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Faktor „Wiedererkennen“: Summe wiedererkannter Wörter $\bar{X}$ (SD) [Minimum - Maximum] N = 52	10.69 (3.97) [1 - 15] N = 52	13.08 (2.24) [7 - 15] N = 26	$F_{(1,69)} = 7.98$ ( $p = .006$ )	.104
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Fehlertyp „Falsch positive Nennungen (Intrusionen)“ Summe über Lerndurchgänge 1 - 5 $\bar{X}$ (SD) [Minimum - Maximum] N = 52	0.90 (1.67) [0 - 9] N = 52	0.81 (1.30) [0 - 5] N = 26	$F_{(1,69)} = 0.00$ ( $p = .984$ )	.000
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Fehlertyp „Perseverationen“ Summe über Lerndurchgänge 1 - 5 $\bar{X}$ (SD) [Minimum - Maximum] N = 52	3.19 (3.17) [0 - 13] N = 52	4.00 (3.59) [0 - 14] N = 26	$F_{(1,69)} = 1.15$ ( $p = .287$ )	.016
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Fehlertyp „Interferenz“ Summe über sofortigen und verzögerten freien Abruf der Lernliste $\bar{X}$ (SD) [Minimum - Maximum] N = 52	0.25 (0.95) [0 - 6] N = 52	0.04 (0.20) [0 - 1] N = 26		

Legende: N = Anzahl,  $\bar{X}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Die schizophrene Patientengruppe lernte im Mittel über alle fünf Lerndurchgänge durchschnittlich 42.40 ( $SD = 13.13$ ) Wörter (Faktor „Lernen“). Die Spannweite beträgt 55 Wörter (Range 17 - 72). Sie verloren 2.17 ( $SD = 2.74$ ) Wörter über die Zeit (Faktor „Konsolidierung“). Die Variationsbreite des Verlustes über die Zeit reicht von -4 bis zu 14 Wörtern. Die Wiedererkennensleistung unter Berücksichtigung der Fehler (Faktor „Wiedererkennen“) beträgt im Mittel 10.69 ( $SD = 3.97$ ) und variiert zwischen 1 und 15 Wörtern. Die Patientengruppe macht im Mittel 0.90 ( $SD = 1.67$ ) „falsch positiver Nennungen (Intrusionen)“ im VLMT, die Variationsbreite liegt bei 0 bis 9. Die Anzahl Perseverationen über die fünf Lerndurchgänge beträgt im Mittel 3.19 ( $SD = 3.17$ ) mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 13 Perseverationen. Der Mittelwert des Fehlertyps „Interferenzen“ beträgt 0.25 ( $SD = 0.95$ , Range 0 - 6) und ist auf eine erhöhte Interferenzneigung eines

einzelnen Patienten zurückzuführen. Da dies auch in der Kontrollgruppe der Fall ist, wurde dieser Parameter des VLMT aus der weiteren statistischen Datenanalyse ausgeschlossen.

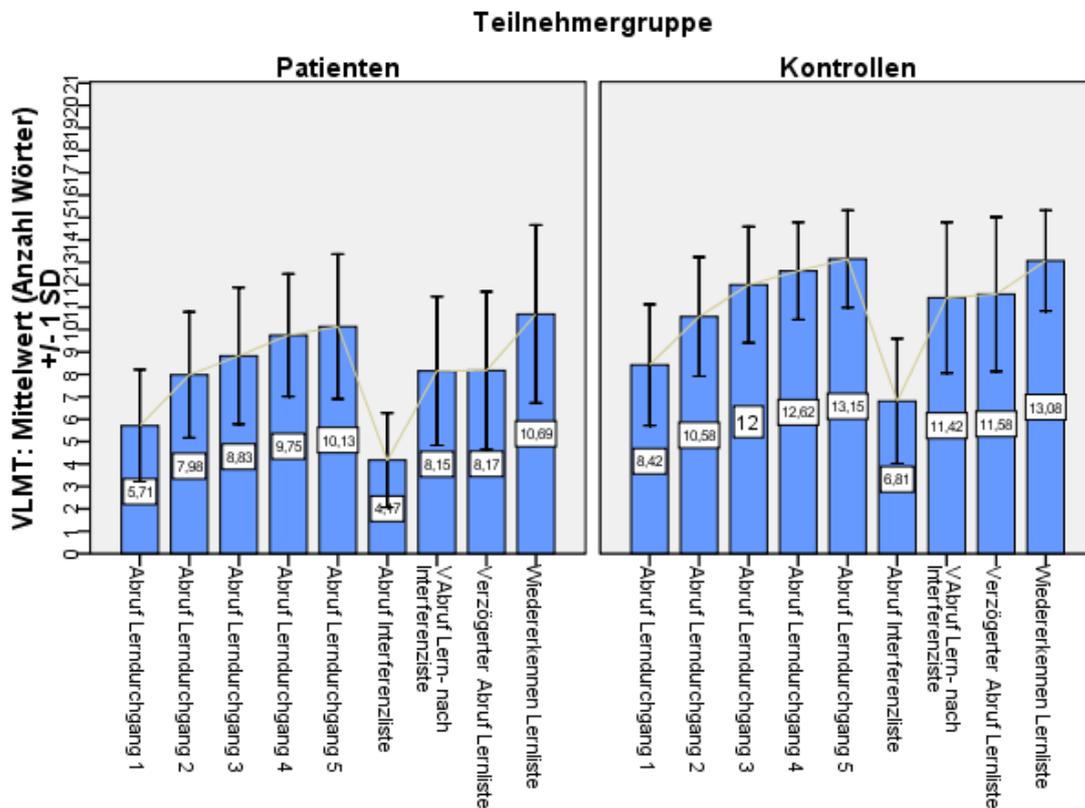


Abbildung 30: Lernverlaufskurve (VLMT) der Patienten und Kontrollen

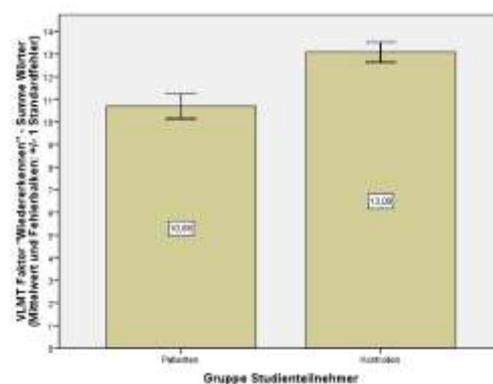
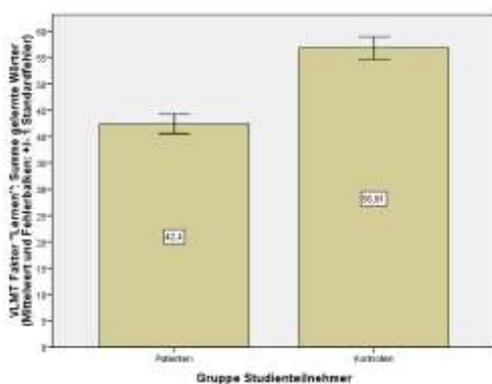


Abbildung 31 und 32: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest - Faktoren „Lernen“ und „Wiedererkennen“

Das Ausmaß falsch positiver Wiedererkennensfehler („decision error“: Je negativer der Score, desto mehr Überreaktionen bzw. desto liberaler der Antwortstil; vgl. Kapitel II, Abschnitt 8, Hypothese 5) der Patienten lag im Mittel bei  $-0,52$  ( $SD = 0,94$ , Range

-4.00 - 0.00). Es ergab sich ein tendenziell signifikanter Gruppeneffekt (Gesunde:  $M = -.14$ ,  $SD = .26$ , Range -1.00 - 0.00) in diesem Parameter (Mann-Whitney-U = 483.00,  $p = .061$ ). Aufgrund der Spezifität dieses Parameters für die Hypothese 5 blieb er in den weiteren Analysen unberücksichtigt.

### **IV.3.2 Multivariate und univariate Mittelwertvergleiche**

Die einfaktorielle multivariate Varianzanalyse (vgl. Tabelle 27) mit Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor und den neuropsychologischen Testvariablen als abhängige Variablen ergibt einen höchst signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Gruppe“ ( $F_{(15,55)} = 4.42$ ,  $p < .001$ ). Der insgesamt erklärte Anteil an der Gesamtstreuung beträgt .547. Der Test der Zwischensubjekteffekte ergab hoch bis höchst signifikante Unterschiede in der Mehrzahl der Gruppenvergleiche. Diese können mit wenigen Ausnahmen auf niedrigere Testwerte bzw. längere Bearbeitungszeiten seitens der schizophrenen Patienten zurückgeführt werden. Nachfolgender Absatz enthält eine detaillierte Darstellung der Gruppenvergleiche (vgl. Tabellen 20 - 26):

Die psychomotorische Geschwindigkeit ist in der schizophrenen Patientengruppe höchst signifikant geringer (ZST:  $F_{(1,69)} = 49.20$ ,  $p < .001$ ). Ebenso zeigen die Patienten im CPT-IP höchst signifikant weniger Treffer (Hits:  $F_{(1,69)} = 30.33$ ,  $p < .001$ ), eine höchst signifikant geringere Diskriminabilität und allgemeine Aufmerksamkeitskapazität (D`Prime:  $F_{(1,69)} = 18.56$ ,  $p < .001$ ) und eine hoch signifikante Veränderung der Reaktionstendenz in Richtung eines konservativen Antwortstils (LogBeta:  $F_{(1,69)} = 9.74$ ,  $p = .003$ ). Die Bearbeitungszeiten der Patienten sind in den Versionen A & B des TMT höchst signifikant höher im Vergleich zu den Gesunden (TMT A:  $F_{(1,69)} = 19.72$ ,  $p < .001$ /TMT B:  $F_{(1,69)} = 14.34$ ,  $p < .001$ ). Höchst signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich auch in der Merkspanne „vor- und „rückwärts“, welche auf eine geringere Leistung der Schizophrenen zurückgehen (Merkspanne „vorwärts“:  $F_{(1,69)} = 12.75$ ,  $p = .001$  / Merkspanne „rückwärts“:  $F_{(1,69)} = 17.43$ ,  $p < .001$ ). Ferner ergaben sich hoch und höchst signifikante Gruppenunterschiede bei der Anzahl richtig umgestellter Items des BZT ( $F_{(1,69)} = 23.81$ ,  $p < .001$ ) und generierter Wörter der formallexikalischen Wortflüssigkeit ( $F_{(1,69)} = 8.25$ ,  $p = .005$ ). In beiden Variablen liegen die Leistungen der Patienten unterhalb derer Gesunder. Hoch und höchst signifikante Gruppenunterschiede bestehen in den Hauptfaktoren „Lernen“ und „Wiedererkennen“ des VLMT, wobei eine bessere Lern- und Wiedererkennensleistung auf Seiten der Gesunden besteht (Faktor „Lernen“:  $F_{(1,69)} = 19.84$ ,  $p < .001$  / Faktor „Wiedererkennen“:  $F_{(1,69)} = 7.98$ ,  $p = .006$ ). Der Verlust von Wörtern über die Zeit ist bei den Gesunden ebenfalls geringer, jedoch ist dieser Gruppenunterschied statistisch nicht bedeutsam (Faktor „Konsolidierung“:  $F_{(1,69)} = 0.50$ ,  $p = .482$ ). Keine statistisch bedeutsamen Gruppenunterschiede ergaben sich

bei den beiden Fehlerparametern „Falsch positive Nennungen (Intrusionen)“ und „Perseverationen“ des VLMT.

Tabelle 27: Multivariate Varianzanalyse: Gruppenvergleich kognitiver Leistungen

Effekt		Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Signifikanz	Effektstärke (Eta <sup>2</sup> )
Gruppe	Pillai-Spur	.547	4.424	15	55	.000	.547

Legende: F = F-Wert, df = degree of freedom

Nachrangig durchgeführter verteilungsfreier U-Test nach Mann und Whitney bei Verletzung beider Voraussetzungen parametrischer Gruppenvergleiche (VLMT Faktor „Wiedererkennen“: Mann-Whitney-U = 406.50,  $p = .004$ ) oder vorliegenden Extremwerten (vgl. Absatz IV.1 und Tabelle 57 im Anhang H) ergaben keine substantiellen Veränderungen zuvor geschilderter Signifikanzen.

### IV.3.3 Diskriminanzanalyse

Die weiterführende Untersuchung der Gruppenunterschiede bezieht sich auf die Fragestellung, welche der Variablen zur Unterscheidung der beiden Gruppen von Studienteilnehmern am besten geeignet sind. Die multivariate statistische Analyse dieser Fragestellung erfolgte über eine hierarchische Diskriminanzanalyse, welche auf eine möglichst genaue Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit durch eine optimal gewichtete Verknüpfung von Prädiktorvariablen zielt. Als Merkmalsvariablen wurden die neuropsychologischen Testleistungen (z-Werte) verwendet. Es kann von einer Homogenität der Kovarianzmatrizen in den Gruppen (Box-M ( $3, 67664.27$ ) = 4.768,  $p = .204$ ) ausgegangen werden.

Aufgrund der zwei Gruppen wurde eine Diskriminanzfunktion extrahiert. Dabei zeigten sich zwei neuropsychologische Testparameter geeignet zur Unterscheidung zwischen den beiden Studienteilnehmergruppen, nämlich die Anzahl bearbeiteter Items im ZST im ersten Schritt (Wilks-Lambda exaktes  $F_{(1,69)} = 49.20$ ,  $p < .001$ ) und der Parameter „Hits“ des CPT.-IP im zweiten Schritt (Wilks-Lambda exaktes  $F_{(2,68)} = 28.77$ ,  $p < .001$ ). Die Wilks-Lambda Koeffizienten des ersten und zweiten Schrittes betragen .58 und .54. Der standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizient des ZST beläuft sich auf .75 und der für die „Hits“ des CPT-IP beträgt .43. Die beiden vorgenannten Variablen klassifizieren 89.60 % der Patienten korrekt und 10.4 % inkorrekt. Bei den Gesunden werden 80.8 % korrekt und 19.2 % inkorrekt klassifiziert. Die zu erwartende Trefferquote nach dem Zufallsprinzip beträgt bei Patienten (N = 46) 64.79 % und bei Gesunden (N = 25) 35.21 %.

#### IV.3.4 Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation: Neuropsychologische Parameter der Gesunden

Zur Reduktion der neuropsychologischen Variablen auf untereinander unabhängige Beschreibungskomponenten kognitiver Leistungsfunktionen kam eine Hauptkomponentenanalyse zur Anwendung. Zugrundegelegt wurden die neuropsychologischen Testleistungen (z-transformierte Werte) der Gesunden (N = 26). Die Korrelationsmatrix weist neben mittleren bis hohen Korrelationen auch eine Vielzahl geringer bis sehr geringer Korrelationen auf (vgl. Anhang G, Tabelle 56). Die Prüfgröße des Kaiser-Meyer-Olkin-Kriterium (measure of sampling adequacy) liegt mit .513 knapp über dem geforderten Cut-off-Wert von  $> 0.5$  (Backhaus et al., 2003). Die Korrelationsmatrix kann somit als noch geeignet für eine Faktorenanalyse bewertet werden. Zur Faktorextraktion wurde die Hauptkomponenten-Methode verwendet. Zur Bestimmung der Faktorenanzahl wurden verschiedene Extraktionskriterien (Kaiser-Kriterium, Scree-Test, kumuliertes Varianzkriterium - vgl. Abbildung 53 und Tabelle 81 im Anhang L) herangezogen. Die Rotation erfolgte orthogonal (Varimax-Kriterium). Zur Interpretation der Faktoren wurden ausschließlich Faktorladungen  $> 0.5$  herangezogen. Die Faktorwerte wurden über eine multiple Regressionsschätzung bestimmt.

In Tabelle 28 ist die varimaxrotierte Komponentenmatrix mit den Ladungen der Variablen (Faktorladungen  $> 0.5$ ) abgebildet. Sowohl das Kaiser-Kriterium als auch der Scree-Test (vgl. Abbildung 53 im Anhang L) stützen eine 5-Faktorlösung: Auf den unipolaren *ersten Faktor* laden vier Items des VLMT, nämlich alle drei Hauptparameter (Wiedererkennen, Konsolidierung, Lernen) sowie der Fehlertyp „Intrusionen“ (Falsch positive Nennungen). Die Faktorladungen variieren zwischen .88 (VLMT Faktor „Wiedererkennen“) und .69 (VLMT „Intrusionen“). Der Eigenwert des ersten Faktors ist 3.03, der erklärte Varianzanteil beträgt 20.21 Prozent. Dieser Faktor wurde als neuropsychologische Dimension „verbaler Lern- und Gedächtnisleistungen“ interpretiert. Auf den bipolaren *zweiten Faktor* laden beide Versionen der Merkspanne (vor- und rückwärts), und der BZT positiv sowie der Parameter „LogBeta“ des CPT-IP negativ. Die Faktorladungen variieren zwischen .85 (Merkspanne vorwärts) und -.64 (CPT-IP LogBeta). Der Eigenwert beträgt 2.95, der erklärte Varianzanteil liegt bei 19.69 Prozent. Der zweite Faktor wurde als „Arbeitsgedächtnisleistungen (vs. Veränderungen im Antwortstil)“ interpretiert. Insgesamt drei neuropsychologische Parameter laden auf den unipolaren *dritten Faktor*, welcher als „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ interpretiert wurde. Die stärkste Faktorladung weist der Parameter „Hits“ des CPT-IP mit .84 auf, gefolgt von dessen „D`Prime“-Parameter mit .67 und dem ZST mit .63. Der Eigenwert des dritten Faktors beträgt 2.04, der erklärte Varianzanteil liegt bei 13.57 Prozent.

Tabelle 28: Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation: neuropsychologische Parameter der Gesunden

Testparameter (z-Werte)	Faktoren				
	I Lernen/ Gedächtnis	II Arbeits- gedächtnis	III Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit	IV Exekutive	V Aufmerksam- keit
VLMT: Faktor „Wiedererkennen“	.88				
VLMT: Faktor „Konsolidierung“	.84				
VLMT: Faktor „Lernen“	.77				
VLMT: Falsch positive Nennungen	.69				
Merkspanne: vorwärts		.85			
Merkspanne: rückwärts		.82			
Buchstaben-Zahlen-Test		.80			
CPT-IP: LogBeta		-.64			
CPT-IP: Hits			.84		
CPT-IP: D`PRIME			.67		
Zahlen-Symbol-Test			.63		
Trail Making Test - Teil B				.75	
Wortflüssigkeit: $\Sigma$ Wörter				.71	
Trail Making Test - Teil A					-.85
VLMT: Perseverationen					.53
<b>Eigenwert</b>	3.03	2.95	2.04	1.83	1.38
<b>% Varianz</b>	20.21	19.69	13.57	12.21	9.19

Legende: VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, CPT-IP = Continuous Performance Test - Identical Pairs, % = Prozent

Beide Ladungen des unipolaren *vierten Faktors* können unter dem Sammelbegriff „Exekutive Funktionen“ zusammengefasst werden. Es laden die Parameter der Version B des TMT (.75) und der formallexikalischen Wortflüssigkeit (.71). Der Eigenwert beträgt 1.83 und der erklärte Varianzanteil liegt bei 12.21 Prozent. Auf den letzten extrahierten bipolaren Faktor lädt die Version A des TMT negativ mit -.85 und der Fehlertyp „Perseverationen“ des VLMT positiv mit .53. Der Eigenwert beträgt 1.38 und der erklärte Varianzanteil liegt bei 9.19 Prozent. Beide Ladungen werden sprachlich unter der Komponente „Aufmerksamkeit (vs. unintentionale Wiederholungen)“ zusammengefasst.

#### IV.3.5 Neuropsychologisches Defizitprofil

Zur Erstellung des kognitiven Defizitprofils wurden analog des Vorgehens von Saykin et al. (1991) die neuropsychologischen Testwerte der Patienten unter Verwendung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollgruppe z-transformiert. Die Leistungsabweichungen der Patienten werden so als Standardabweichungen vom Mittel der Gesunden ( $M = 0$ ,  $SD = 1$ ) dargestellt und durch die resultierenden z-Werte repräsentiert. Für die Bearbeitungszeit des TMT wurde jeweils das Vorzeichen umgekehrt, so dass eine

längere Bearbeitungszeit seitens der Patienten in einen negativen z-Wert resultiert. Gleiches Vorgehen wurde für die Differenzmaße (höherer Verlust von Wörtern in der Patientengruppe resultiert in negativem z-Wert) und die Fehlerparameter (mehr Fehler auf Seite der Patienten resultiert in negativem z-Wert) des VLMT sowie für den Parameter der Veränderungstendenz im Antwortstil des CPT-IP (stärkere Veränderung resultiert in negativem z-Wert) gewählt.

Die nachfolgende Darstellung des kognitiven Profils erfolgt zunächst für die faktorenanalytisch gewonnenen neuropsychologischen Dimensionen (vgl. Kapitel IV, Absatz 3.4) und nachfolgend für die einzelnen Parameter der zur Anwendung gekommenen neuropsychologischen Testverfahren. Aus Tabelle 29 wird ersichtlich, dass die Leistungen der Patienten im Mittel in allen neuropsychologischen Dimensionen unterhalb denen der gesunden Kontrollpersonen liegen. Innerhalb einer Standardabweichung unter den Leistungen Gesunder liegt die Lern- und Gedächtnisfähigkeit in der verbalen Modalität (z-Wert =  $-0.58$ ). Mittelschwere Defizite ergeben sich in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (z-Wert =  $-1.58$ ) und in den exekutiven Funktionen (z-Wert =  $-1.64$ ). Geringgradige Leistungseinbußen ergaben sich bei Aufmerksamkeitsprozessen (z-Wert =  $-1.08$ ) und den Arbeitsgedächtnisleistungen (z-Wert =  $-1.07$ ). Der mittlere Defizitgrad über alle neuropsychologischen Funktionsbereiche beträgt  $z = -1.19$ . Innerhalb der Patientengruppe unterscheiden sich die Gruppenmittelwerte der Dimensionen „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ ( $t_{(47)} = -3.45$ ,  $p = .001$  [Konfidenzintervall:  $-0.78$  bis  $-0.21$ ]; mittlerer Wert der Defizitprägung über die anderen Dimensionen:  $z = -1.0925$ ) und „Exekutive Funktionen“ ( $t_{(48)} = -2.42$ ,  $p = .020$  [Konfidenzintervall:  $-1.04$  bis  $-0.10$ ]; mittlerer Wert der Defizitprägung über die anderen Dimensionen:  $z = -1.0775$ ) signifikant von dem mittleren Defizitgrad über die jeweils anderen kognitiven Dimensionen hinweg. Der nachfolgenden Tabelle 29 sind die mittleren z-Werte, Standardabweichungen, minimale und maximale Werte aller neuropsychologischen Dimensionen zu entnehmen.

Tabelle 29: Neuropsychologisches Profil (Dimensionen) der Patienten

	N	z-Wert Mittelwert	z-Wert Standardabweichung	z-Wert Minimum	z-Wert Maximum
Lernen / Gedächtnis	50	-0.58	.81	-2.52	.93
Arbeitsgedächtnis	48	-1.07	0.75	-3.17	0.92
Infoverarbeitungsgeschwindigkeit	48	-1.58	0.98	-4.09	1.21
Exekutive Funktionen	49	-1.64	1.64	-5.87	1,21
Aufmerksamkeit	47	-1.08	1.15	-4.09	1.23

Eine grafische Darstellung des kognitiven Defizitprofils der Patientengruppe über die neuropsychologischen Dimensionen hinweg erfolgt in der Abbildung 33.

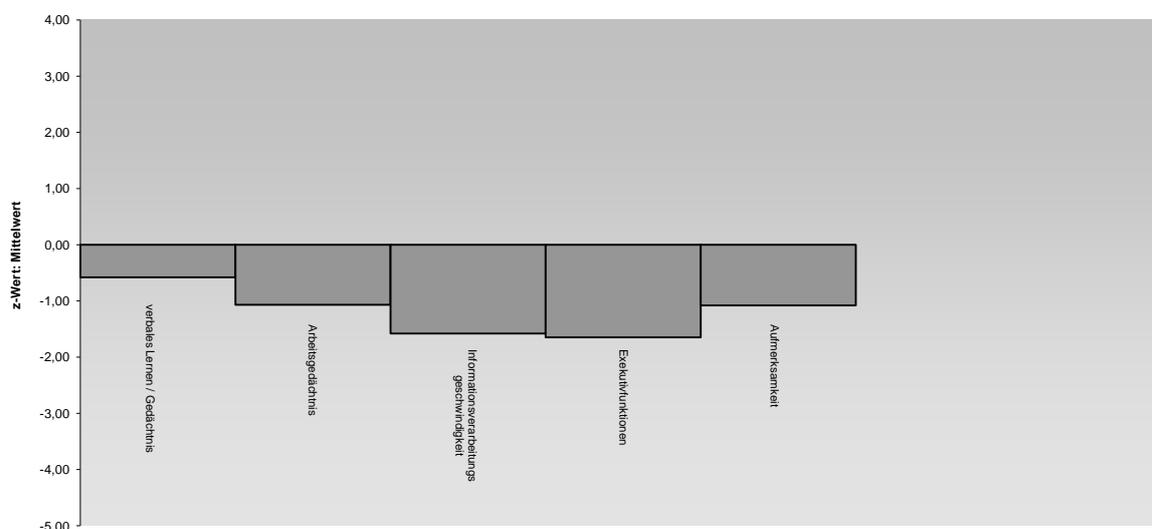


Abbildung 33: Neuropsychologisches Profil (Dimensionen) der Patienten

Aus Tabelle 30 wird ersichtlich, dass die Leistungen der Patienten im Mittel in der Mehrzahl der Parameter angewandter neuropsychologischer Testverfahren unterhalb denen der gesunden Kontrollpersonen liegen. Hiervon ausgenommen sind, unter Berücksichtigung von Extremwerten, beide Fehlerparameter des VLMT („Falsch positive Nennungen (Intrusionen)“: z-Wert = .05 / „Perseverationen“: z-Wert = .28). Schwergradige Defizite ergaben sich mit z-Werten  $> 2.0$  Standardabweichungen unterhalb der Leistung Gesunder in beiden Versionen des TMT (TMT A: z-Wert = -2.40 / TMT B: z-Wert = -2.12). Defizitprägungen oberhalb einer Standardabweichung unter der Leistung Gesunder fanden sich bei der Merkspanne rückwärts (z-Werte = -0.98) und beim Konsolidierungsfaktor des VLMT (z-Wert = -0.20). Mit einer höheren Anzahl ausgelassener Reaktionen auf targets liegt eine sehr geringfügige und klinisch nicht relevante Veränderung im Antwortstil in Richtung einer Tendenz zur Unterreaktion vor (CPT-IP LogBeta: z-Wert = -.67). Mittelschwere Defizite lagen mit z-Werten  $> 1.5$  und  $\leq 2.0$  Standardabweichungen unterhalb der Leistung Gesunder bei nachfolgenden Parametern vor: Weniger Reaktionen auf Zielreize im CPT-IP (Hits: z-Wert = -1.74), weniger korrekt umgestellte Items im BZT (z-Wert = -1.68) und weniger korrekt zugeordneten Items im ZST (z-Wert = -2.00). Leichtgradige Defizite mit mittleren z-Werten  $> 1.0$  und  $\leq 1.5$  Standardabweichungen unterhalb der Leistung Gesunder ergaben sich bei der Merkspanne vorwärts (z-Wert = -1.04), der Diskriminabilitätsfähigkeit (CPT-IP D' Prime: z-Wert = -1.07), der formallexikalischen Wortflüssigkeit (z-Wert = -1.05), der Anzahl gelernter (z-Wert = -1.30) und wiedererkannter (z-Wert = -1.06) Wörter im VLMT.

Tabelle 30: Neuropsychologisches Profil (Variablenniveau) der Patienten

	N	z-Wert		z-Wert Minimum	z-Wert Maximum
		Mittelwert	Standardabweichung		
Zahlen-Symbol-Test	51	-2.00	1.20	-4.63	.77
CPT-IP Hits	48	-1.74	1.42	-5.41	.99
CPT-IP D`Prime	48	-1.07	1.03	-2.98	1,87
CPT-IP LogBeta	48	-.67	.81	-1.65	2.89
Trail Making Test A	48	-2.40	2.34	-9.30	1.63
Trail Making Test B	48	-2.12	2.55	-8,92	1,25
Merkspanne "vorwärts"	52	-1.04	1.09	-3.48	1.46
Merkspanne „rückwärts“	52	-.98	.83	-3.26	.67
Buchstaben-Zahlen-Test	51	-1.68	1.57	-5.95	1.76
Wortflüssigkeit: Anzahl generierter Wörter	51	-1.05	1.62	-3.87	5.88
VLMT:Faktor „Lernen“	52	-1.30	1.19	-3.59	1.37
VLMT: Faktor „Konsolidierung“	51	-.20	1.19	-2.95	3.04
VLMT: Faktor „Wiedererkennen“	52	-1.06	1.77	-5.38	.86
VLMT: Fehlertyp „Falsch positive Nennungen“	51	.05	.95	-3.23	.62
VLMT: Fehlertyp „Perseverationen“	51	.28	.80	-1.95	1.11

Legende: N = Anzahl, CPT-IP = Continuous Performance Test - Identical Pairs, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Abbildung 34 zeigt eine grafische Darstellung des kognitiven Profils der Patientengruppe über die Einzelparameter der neuropsychologischen Testverfahren hinweg.

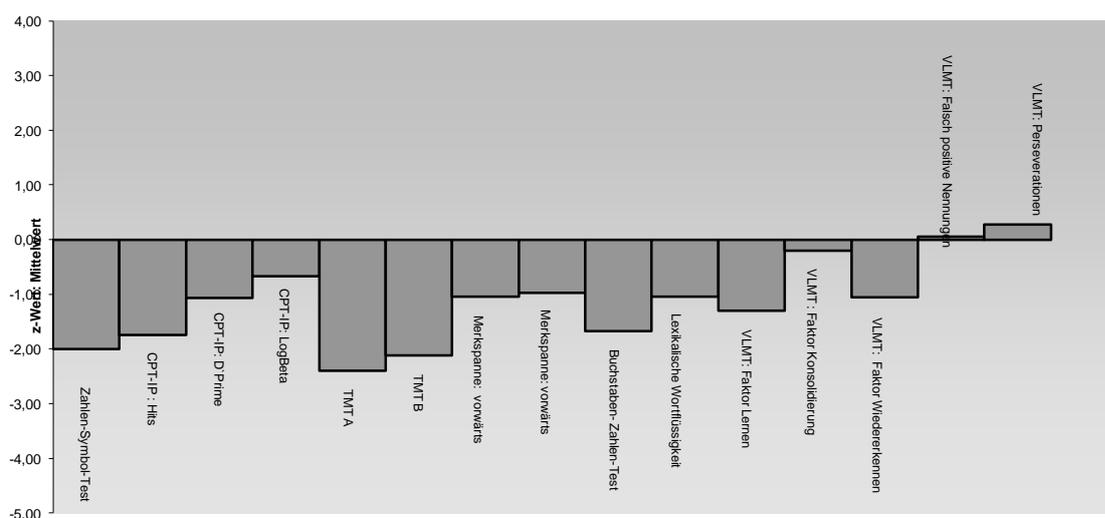


Abbildung 34: Neuropsychologisches Profil (Variablenniveau) der Patienten

#### **IV.4 Zusammenhang Neuropsychologie und Psychopathologie**

Die nachfolgenden Abschnitte beziehen sich auf die Untersuchung des Zusammenhangs der schizophrenen Psychopathologie mit neuropsychologischen Testleistungen. Im ersten Abschnitt wird zunächst die faktorenanalytische Bildung von PANSS-Faktoren beschrieben, bevor im zweiten Abschnitt die Ergebnisse korrelative Analysen zur Untersuchung der Fragestellung vorgestellt werden. Der letzte Abschnitt untersucht Gruppenunterschied in klinischen und psychopathologischen Parametern zwischen neuropsychologischen Clustern.

##### **IV.4.1 Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation: Psychopathologische Parameter (PANSS) der Patienten**

Zur Reduktion der psychopathologischen Datenstruktur (PANSS) auf wenige untereinander unabhängige Beschreibungs-komponenten wurde eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. Dieser lagen die Ratings auf den Items des Positiv- und Negativscores der PANSS (z-transformierte Werte, vgl. Kapitel III, Abschnitt 9.1) von 52 Patienten zugrunde. Das PANSS-Positivitem „Feindseligkeit“ (P7) wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da dieses Merkmal bei allen Patienten als „nicht vorhanden“ beurteilt wurde. Die Prüfgröße des Kaiser-Meyer-Olkin-Kriteriums (MSA-Kriterium) liegt mit .623 über dem geforderten Cut-off-Wert ( $> 0.5$ ; Backhaus et al, 2003). Die Korrelationsmatrix kann somit als „mittelmäßig“ geeignet bewertet werden. Aufgrund „untragbarer“ variablen-spezifischer MSA-Werte wurden schrittweise die Items „Größenwahn (P5)“ und „Erregung (P4)“ aus der weiteren Analyse ausgeschlossen (MSA = .294 und .430). Zur Faktorextraktion wurde entsprechend die Hauptkomponenten-Methode verwendet. Zur Bestimmung der Faktorenanzahl wurden verschiedene Extraktionskriterien (Kaiser-Kriterium, Scree-Test, kumuliertes Varianzkriterium - vgl. Abbildung 52 und Tabelle 80 im Anhang L) herangezogen. Die Rotation erfolgte orthogonal (Varimax-Kriterium). Zur Interpretation der Faktoren wurden ausschließlich Faktorladungen  $> 0.5$  herangezogen. Die Faktorwerte wurden über eine multiple Regressionsschätzung bestimmt.

In Tabelle 31 ist die varimaxrotierte Komponentenmatrix mit den Ladungen der Variablen mit einem Betrag  $> 0.5$  abgebildet. Die Faktoranzahl wurde mit 3 bestimmt (Scree-Test: vgl. Abbildung 52 im Anhang L): Auf den unipolaren *ersten Faktor* laden vier Items der PANSS-Negativskala, nämlich emotionaler Rückzug, Affektverflachung, Apathie und Affektiver Rapport. Die Faktorladungen variieren zwischen .87 (Emotionaler Rückzug) und .67 (Soziale Passivität/Apathie). Der Eigenwert beträgt 2.51, der erklärte Varianzanteil beträgt 22.79 Prozent. Die auf den ersten Faktor hoch ladenden Variablen wurden unter der

Komponente „negativer schizophrener Psychopathologie“ zusammengefasst. Auf den unipolaren *zweiten Faktor* laden drei Items der PANSS-Negativskala (Sprachflüssigkeit/ Mangel an Spontantität, Stereotype Gedanken, Abstraktes Denkvermögen) und ein Item der PANSS-Positivskala (Formale Denkstörungen). Die Faktorladungen variieren zwischen .81 (Stereotype Gedanken) und .66 (Abstraktes Denkvermögen). Der Eigenwert beträgt 2.24, der erklärte Varianzanteil liegt bei 20.35 Prozent. Die Ladungen auf dem zweiten Faktor wurden sprachlich als „Desorganisationsdimension“ zusammengefasst. Insgesamt drei Items der PANSS-Positivskala laden auf den bipolaren *dritten Faktor*, welcher als Dimension „positiver schizophrener Psychopathologie: wahnhaftes vs. halluzinatorisches Erleben“ interpretiert wurde. Die stärkste positive Faktorladung weist das PANSS-Positivitem „Wahn“ mit .92 auf, gefolgt vom Item „Verfolgungswahn“ mit .76. Das PANSS-Item „Halluzinationen“ lädt negativ mit .77 auf diesen Faktor. Der Eigenwert liegt bei 2.08 und der erklärte Varianzanteil bei 18.87 Prozent. Abbildung 35 enthält das Komponentendiagramm im rotierten Raum.

Tabelle 31: Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation: psychopathologische Parameter (PANSS) der Patienten

Testparameter	Faktoren		
	I Negativ	II Desorganisation	III Positiv
PANSS: Emotionaler Rückzug (N2)	.87		
PANSS: Affektverflachung (N1)	.78		
PANSS: Affektiver Rapport (N3)	.73		
PANSS: Soziale Passivität / Apathie (N4)	.67		
PANSS: Stereotype Gedanken (N7)		.81	
PANSS: Mangel an Spontantität / Sprachflüssigkeit (N6)		.73	
PANSS: Formale Denkstörungen (P2)		.66	
PANSS: Abstraktes Denken (N5)		.66	
PANSS: Wahnideen (P1)			.92
PANSS: Halluzinationen (P3)			-.77
PANSS: Verfolgungswahn (P6)			.76
<b>Eigenwert</b>	2.51	2.24	2.08
<b>% Varianz</b>	22.79	20.35	18.87

Legende: % = Prozent, PANSS = Positive and Negative Syndrom Scale

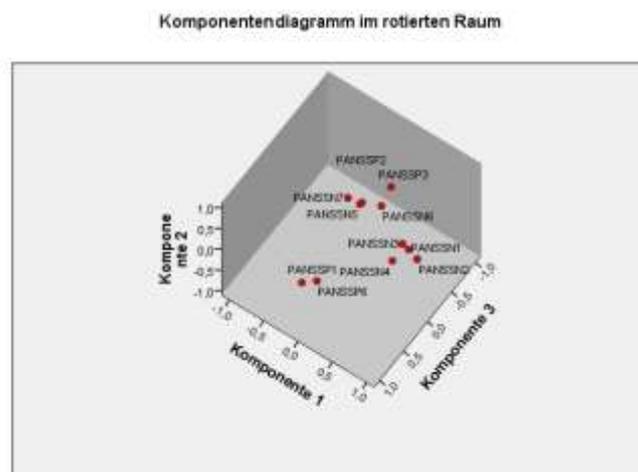


Abbildung 35: Komponentendiagramm im rotierten Raum (PANSS Dimensionen)

#### IV.4.2 Korrelationsanalysen in der klinischen Stichprobe

Über die Berechnung des Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder bei Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzungen der Rangkorrelation nach Spearman (Spearman Rho) wurden Zusammenhänge der klinischen (Rohwerte) und psychopathologischen Parameter (Faktorwerte, Rohwerte) mit neuropsychologischen Leistungen (Faktorwerte, z-Werte) in der Patientengruppe überprüft. Aufgrund der multiplen Vergleiche wird im Nachfolgenden ausschließlich auf hoch und höchst signifikante Korrelationen ( $p \leq .01$  bzw.  $p \leq .001$ ) näher eingegangen. Die nachfolgenden Tabellen 32 und 33 sowie die Tabellen 58 bis 62 im Anhang I beinhalten übersichtsartig Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen aller berechneten Zusammenhänge.

*Demografische Parameter.* Die Korrelationen des demografischen Parameters „Schuljahre“ mit den neuropsychologischen Beeinträchtigungen auf Funktions- und Einzelparameterniveau verfehlten ein statistische Signifikanz ( $p \leq .01$ , vgl. Tabellen 59 und 61 im Anhang I).

*Klinische Parameter.* Hinsichtlich der klinischen Parameter „Erkrankungsalter“ und „Dauer bisheriger stationärer Behandlungen“ ergaben sich unter Berücksichtigung von Extremwerten (NP: vgl. Kapitel IV, Abschnitt 1 / Erkrankungsalter: Ausschluss einer Patientin mit einem Erkrankungsbeginn von 56 Jahren) keine hoch oder höchst bedeutsamen Zusammenhänge mit der neuropsychologischen Beeinträchtigung. Den Tabellen 59 und 61 im Anhang I können alle Korrelationskoeffizienten und Signifikanztests entnommen werden.

*Chlorpromazinäquivalenz.* Die mittlere Dosis Chlorpromazinäquivalenz korreliert hoch signifikant mit dem neuropsychologischen Faktor „Lernen und Gedächtnis“ ( $r = -.423$ ,  $p = .005$ , vgl. Abbildung 36).

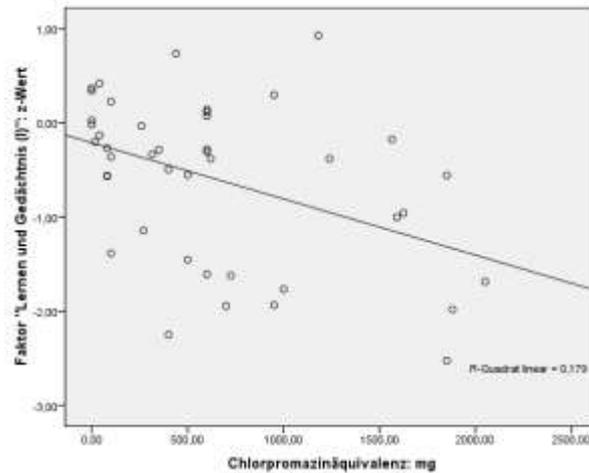


Abbildung 36: Hoch signifikanter Zusammenhang der mittleren Dosis Chlorpromazinäquivalenz mit Lern- und Gedächtnisleistungen

Auf neuropsychologischem Einzelparameterniveau ergeben sich hoch signifikante Korrelationen mit der Leistung im BZT ( $r = -.408$ ,  $p = .006$ , vgl. Abbildung 37) und mit den Faktoren „Lernen“ und „Wiedererkennen“ des VLMT (Faktor „Lernen“:  $r = -.453$ ,  $p = .002$ , Faktor „Wiedererkennen“:  $r = -.394$ ,  $p = .007$  - vgl. Abbildung 38 und 39). Den Tabellen 59 und 61 im Anhang I können alle Korrelationskoeffizienten und Signifikanztests entnommen werden.

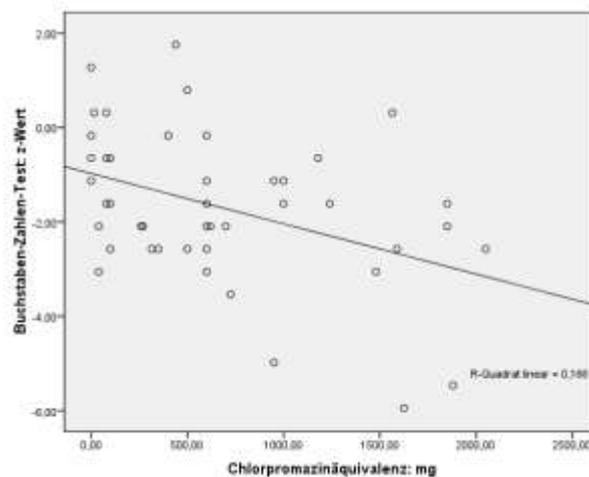


Abbildung 37: Hoch signifikanter Zusammenhang der mittleren Dosis Chlorpromazinäquivalenz mit dem Buchstaben-Zahlen-Test

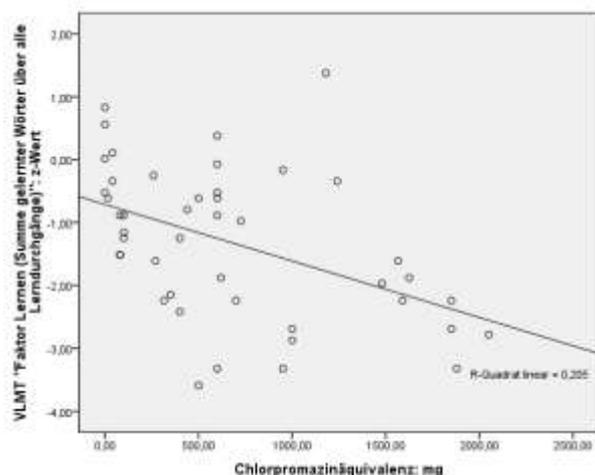


Abbildung 38: Hoch signifikanter Zusammenhang der mittleren Dosis Chlorpromazinäquivalenz mit dem Faktor „Lernen“ des VLMT

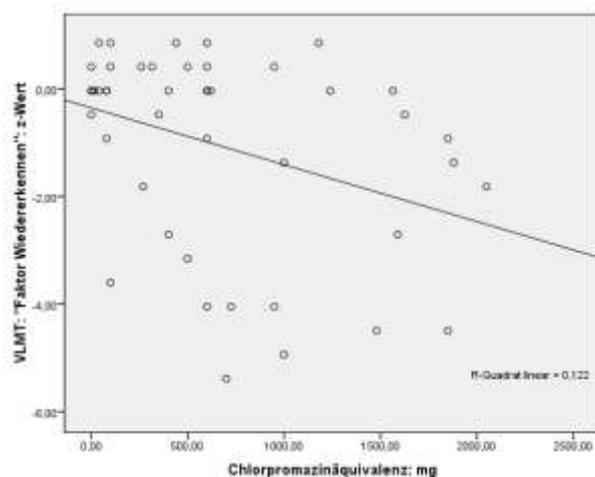


Abbildung 39: Hoch signifikanter Zusammenhang der mittleren Dosis Chlorpromazinäquivalenz mit dem Faktor „Wiedererkennen“ des VLMT

*Psychopathologische Parameter.* Korrelationsanalysen der neuropsychologischen Funktionsbereiche mit psychopathologischen Parametern ergaben unter Ausschluss von Extremwerten folgenden hoch signifikanten Zusammenhang, welcher in der nachfolgenden Abbildung 40 grafisch veranschaulicht wird: Die Ausprägung auf der faktorenanalytisch gewonnenen PANSS-Dimension „Desorganisation“ korreliert hoch signifikant negativ mit dem neuropsychologischen Faktor „Exekutive Funktionen (IV)“ ( $r = -.373$ ,  $p = .008$ ). Eine stärkere Desorganisation geht somit mit einer geringeren Funktionsfähigkeit exekutiver Prozesse einher. Die Korrelationskoeffizienten der neuropsychologischen Faktoren mit den Wahn- und Halluzinationsitem der PANSS verfehlten eine statistische Signifikanz (vgl. Tabelle 58, Anhang I).

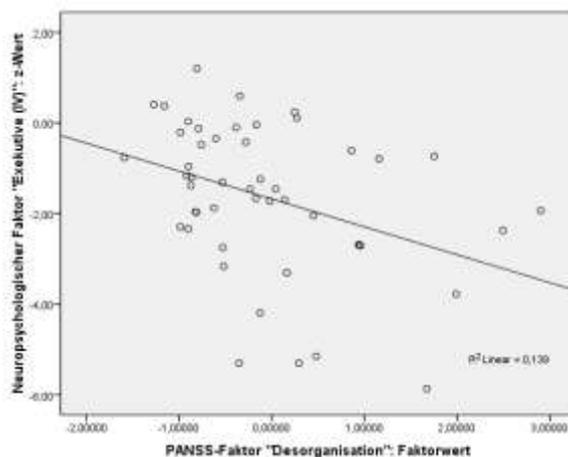


Abbildung 40: Hoch signifikanter Zusammenhang der Desorganisation mit dem Faktor „Exekutive Leistungen“

Nachstehende Tabelle 32 gibt eine Übersicht über alle Korrelationen und Signifikanztests neuropsychologischer Faktoren mit psychopathologischen Parametern.

Tabelle 32: Korrelationen (Pearson) neuropsychologischer Faktoren mit psychopathologischen Parametern (PANSS)

Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS
	Positivscore	Negativscore	Positivfaktor	Negativfaktor	Desorganisation
<b>Faktor I</b>	.007	.020	.052	.134	-.184
<b>Lernen und Gedächtnis</b> (N = 50)	.961	.891	.719	.355	.202
<b>Faktor II</b>	-.114	.076	.023	.249	-.278
<b>Arbeitsgedächtnis</b> (N = 48)	.439	.609	.878	.087	.056
<b>Faktor III</b>	-.137	-.236	.055	-.112	-.356
<b>Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit</b> (N = 48)	.352	.106	.712	.449	.013
<b>Faktor IV</b>	-.223	-.163	.109	-.056	-.373
<b>Exekutive</b> (N = 49)	.123	.264	.455	.701	.008
<b>Faktor V</b>	-.097	-.332	-.073	-.335	-.231
<b>Aufmerksamkeit</b> (N = 47)	.517	.022	.627	.021	.118

Legende: # = Korrelation Spearman Rho; PANSS = Positive and Negative Syndrom Scale

Im Rahmen der Korrelationsanalysen neuropsychologischer Einzelparameter mit psychopathologischen Parametern ergaben sich folgende hoch signifikante Korrelationen: Der PANSS-Negativscore korreliert hoch signifikant negativ mit dem z-Wert des ZST ( $r = -.368$ ,  $p = .008$ ; siehe Abbildung 41). Demnach geht eine stärkere Ausprägung auf dem Negativscore (je höher der Rohwert, desto stärker die Symptomausprägung) mit einer geringeren Leistung im ZST einher (je geringer der z-Wert, desto geringer die Testleistung im Vergleich zu Gesunden). Das Signifikanzniveau dieses Zusammenhangs ( $r = -.305$ ) sinkt nach Extraktion der Desorganisations-Items aus der Negativskala der PANSS auf  $p = .030$ .

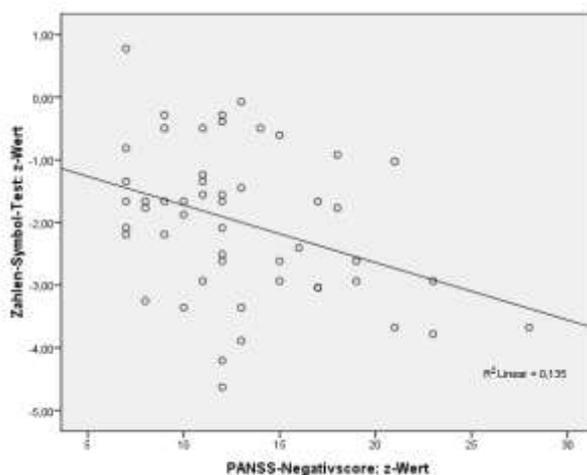


Abbildung 41: Hoch signifikanter Zusammenhang des PANSS-Negativscores mit dem Zahlen-Symbol Test

Der PANSS-Negativfaktor korreliert hoch signifikant negativ mit dem z-Wert der Version A des TMT ( $r = -.371$ ,  $p = .009$ ; siehe Abbildung 42). Demnach geht eine stärkere Ausprägung auf dem Negativscore (je höher der Rohwert, desto stärker die Symptomausprägung) mit einer geringeren Leistung im TMT A, respektive einer signifikant längeren Bearbeitungszeit im Vergleich zu Gesunden einher (je geringer der z-Wert, desto geringer die Testleistung im Vergleich zu Gesunden). Der PANSS-Faktor „Desorganisation“ korreliert hoch signifikant negativ mit der Merkspanne rückwärts ( $r = -.358$ ,  $p = .009$ ), der formallexikalischen Wortflüssigkeit ( $r = -.416$ ,  $p = .002$ ) und dem Faktor „Lernen“ des VLMT ( $r = -.394$ ,  $p = .004$ ). Demnach zeigen Patienten mit einer stärkeren Ausprägung der Desorganisation geringere Leistungen (je geringer der z-Wert, desto geringer die Testleistung im Vergleich zu Gesunden) in vorgenannten Testparametern. In den Abbildungen 43 bis 45 sind die geschilderten Zusammenhänge grafisch veranschaulicht.

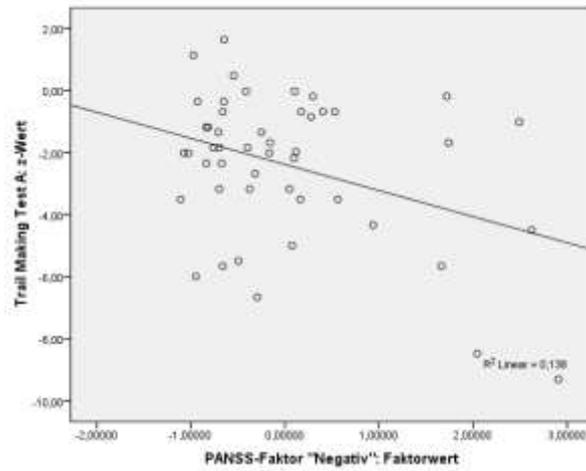


Abbildung 42: Hoch signifikanter Zusammenhang des PANSS-Faktor „Negativ“ mit dem Trail Making Test A

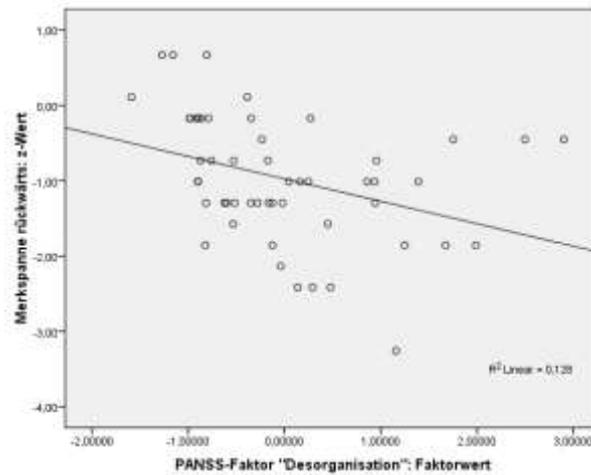


Abbildung 43: Hoch signifikanter Zusammenhang der Desorganisation mit der Merkspanne rückwärts

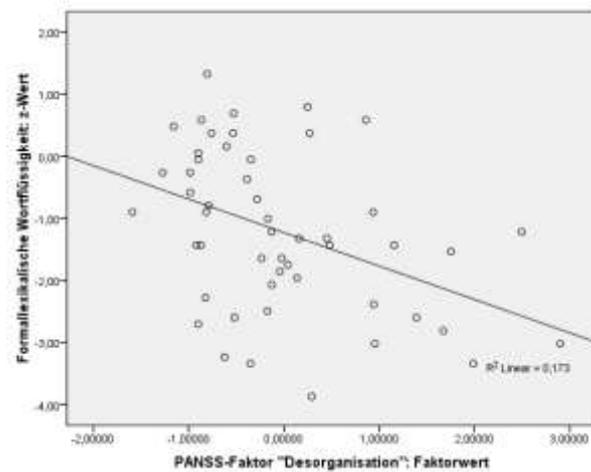


Abbildung 44: Hoch signifikanter Zusammenhang der Desorganisation mit der formallexikalischen Wortflüssigkeit

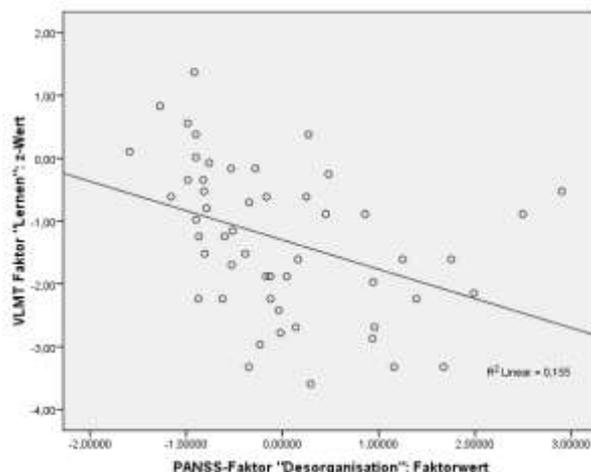


Abbildung 45: Hoch signifikanter Zusammenhang der Desorganisation mit dem VLMT-Faktor „Lernen“

Die zuvor geschilderten Zusammenhänge können nicht auf Extremwerte in den Testleistungen und/oder in den Symptomausprägungen der Patienten zurückgeführt werden. Nachstehende Tabelle 33 gibt eine Übersicht über alle Korrelationen und Signifikanztests neuropsychologischer mit psychopathologischen Parametern.

Tabelle 33: Korrelationen (Pearson) neuropsychologischer Variablen mit psychopathologischen Parametern (PANSS)

Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS
	Positivscore	Negativscore	Positivfaktor	Negativfaktor	Desorganisation
<b>Zahlen-Symbol-Test</b> (N = 51)	-0.209	-0.368	.072	-0.305	-0.339
	.140	.008	.616	.030	.015
<b>CPT-IP: Hits</b> (N = 48)	-0.117	-0.040	-0.030	.016	-0.201
	.427	.787	.837	.912	.171
<b>CPT-IP: D`Prime</b> (N = 48)	.021	-0.114	.077	.038	-0.300
	.889	.442	.602	.797	.039
<b>CPT-IP: LogBeta</b> (N = 48)	-0.166	.210	-0.091	.217	.034
	.260	.151	.540	.138	.817
<b>TMT A</b> (N = 48)	-0.048	-0.279	.054	-0.371	-0.142
	.747	.055	.717	.009	.337
<b>TMT B</b> (N = 48)	-0.217	-0.092	.065	-0.038	-0.273
	.130	.524	.655	.795	.055

Legende: CPT-IP = Continuous Performance Test, TMT = Trail Making Test

Fortsetzung

Tabelle 33: Korrelationen (Pearson) neuropsychologischer Variablen mit psychopathologischen Parametern (PANSS)

Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS
	Positivscore	Negativscore	Positivfaktor	Negativfaktor	Desorganisation
<b>Merkspanne:</b>	.022	.159	.105	.116	-.042
<b>vorwärts</b> (N = 52)	.875	.260	.459	.413	.766
<b>Merkspanne:</b>	-.062	-.053	.177	.240	-.358
<b>rückwärts</b> (N = 48)	.665	.709	.210	.086	.009
<b>Buchstaben-Zahlen-Test</b> (N = 51)	-.190	-.028	-.109	.133	-.306
	.181	.845	.448	.351	.029
<b>Wortflüssigkeit</b>	-.135	-.227	.132	-.051	-.416
(N = 51)	.345	.110	.356	.724	.002
<b>VLMT: Faktor „Lernen“</b> (N = 52)	.048	-.218	.089	-.008	-.394
	.733	.120	.532	.955	.004
<b>VLMT: Faktor</b>	.006	.340	-.111	.275	.151
<b>„Konsolidierung“</b>	.968	.015	.436	.051	.292
(N = 51)					
<b>VLMT: Faktor</b>	.175	-.047	.186	.147	-.240
<b>„Wiedererkennen“ #</b>	.214	.741	.188	.297	.086
(N = 52)					
<b>VLMT: Falsch positive</b>	-.224	-.087	.035	-.104	-.190
<b>Nennungen #</b>	.114	.546	.806	.466	.182
<b>VLMT: Perseverationen #</b>	-.130	-.016	-.264	-.008	-.048
(N = 51)	.365	.909	.061	.958	.736
<b>VLMT: falsch positive</b>	-.149	.197	-.287	.008	.317
<b>Wiedererkennensentscheidung #</b>	.303	.170	.043	.956	.025
(N = 51, Rohwert: je negativer, desto mehr falsch positive Entscheidungen)					

Legende: TMT = Trail Making Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, # = Spearman Rho

Die Korrelationskoeffizienten der neuropsychologischen Einzelparameter mit dem Wahn- und Halluzinationsitem der PANSS verfehlten mit nachfolgender Ausnahme eine statistische Signifikanz (vgl. Tabelle 60 im Anhang I): Die Perseverationsneigung im VLMT korreliert hoch signifikant positiv mit dem Halluzinationsitem der PANSS ( $r = .383$ ;  $p = .006$ ). Demnach weisen Patienten mit einer stärkeren halluzinatorischen Symptomatik (je höher der Wert, desto ausgeprägter die Symptomatik) eine geringere Perseverationsneigung auf (je positiver der z-Wert, desto weniger Perseverationen im Vergleich zu Gesunden).

#### IV.4.3 Hierarchische Clusteranalyse zur Klassifizierung neuropsychologischer Fälle

Die Bildung neuropsychologischer Cluster anhand der kognitiven Leistungen der schizophrenen Patienten erfolgte mittels der hierarchischen Clusteranalyse (vgl. Absatz III.12). Die neuropsychologischen Dimensionen (vgl. Kapitel II, Absatz 3.4) wurden als Daten zur Gruppenbildung verwendet. Im ersten Schritt wurden sechs Datensätze über das Single-Linkage-Verfahren als Ausreißer identifiziert und infolge aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Als Maß zur Quantifizierung der Unähnlichkeit zwischen den Objekten wurde das Distanzmaß der Quadrierten Euklidischen Distanz, als Methode zur Berechnung der Unähnlichkeit zwischen den Clustern die Ward-Methode gewählt.

Tabelle 34 enthält den für die Beurteilung der günstigsten Clusteranzahl relevanten Ausschnitt der Zuordnungsübersicht. Die günstigste Clusteranzahl wurde mit 3 beurteilt. Dies begründet sich aus dem verhältnismäßig ersten größeren Anstieg des Koeffizienten (Abstand der jeweiligen beiden Cluster im gewählten Abstandsmaß) zwischen dem Schritt 43 und 44 von 177.57 auf 229.15. Die optimale Clusteranzahl entspricht somit der Differenz zwischen den zu clusternden Fällen ( $N = 46$ ) und der Schrittzahl, hinter der sich der Koeffizient erstmals deutlicher erhöht, d. h. hier dem Schritt 43. Die grafische Darstellung des Fusionierungsablaufs kann dem Dendrogram entnommen werden (siehe Anhang J).

Tabelle 34: Zuordnungsübersicht der hierarchischen Clusteranalyse

Schritt	Zusammengeführte Cluster		Koeffizienten	Erstes Vorkommen des Clusters		Nächster Schritt
	Cluster 1	Cluster 2		Cluster 1	Cluster 2	
1	15	61	.100	0	0	14
2	14	35	.221	0	0	34
3	17	43	.449	0	0	17
4	38	55	.778	0	0	20
5...	67	77	1.133	0	0	20
....40	1	14	125.703	36	34	42
41	2	3	140.222	37	28	45
42	1	16	158.806	40	31	44
43	10	11	177.574	39	33	44
44	1	10	229.153	42	43	45
45	1	2	325.781	44	41	0

In nachfolgender Abbildung 46 wurden zur optischen Unterstützung der Entscheidung die Fehlerquadratsummen gegen die entsprechende Clusterzahl in einem Koordinaten-

system abgetragen. Der Übergang von der Zwei- auf die Ein-Clusterlösung blieb unberücksichtigt, da hier immer der größte Sprung in der Heterogenitätsentwicklung liegt. Das Diagramm zeigt einen Elbow beim Übergang auf die Drei-Clusterlösung.

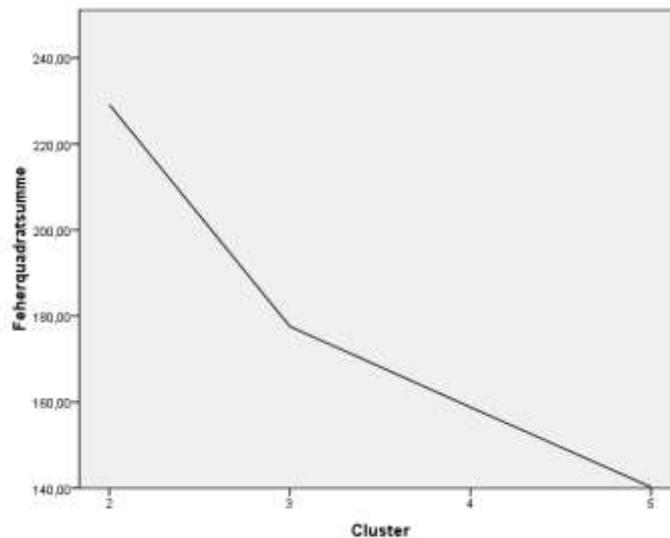


Abbildung 46: Entwicklung des Heterogenitätsmaßes (Elbow-Kriterium)

Zur Beurteilung der Verteilung der Fälle auf die Cluster wurden zunächst die Fälle entsprechend der Fallzugehörigkeitstabelle den Clustern zugeordnet. Dem Cluster I wurden 17, dem Cluster II 13 und dem Cluster III 16 Patienten zugeordnet. Die inhaltliche Interpretation der drei Cluster und der Gruppenvergleich in Bezug auf demografische, klinische und psychopathologische Charakteristika sind in den nachfolgenden Absätzen dargestellt.

#### IV.4.3.1 Neuropsychologisches Profil der Cluster

*Cluster I.* Das erste Cluster zeigt weitgehend erhaltene kognitive Funktionen in allen fünf neuropsychologischen Dimensionen. Die z-Werte der neuropsychologischen Faktoren „Arbeitsgedächtnis“, „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“, „Exekutive Funktionen“ und „Aufmerksamkeit“ variieren innerhalb einer Standardabweichung unter der Leistung Gesunder (z-Werte:  $-0.97 < z < -0.25$ ). Die verbale Lern- und Gedächtnisleistung liegt mit einem mittleren z-Wert von  $.04$  geringfügig über der Gesunder.

*Cluster II.* Das zweite Cluster zeigt mit einem mittleren z-Wert von  $-2.42$  ein schwergradiges Defizit (z-Wert  $> -2.0$ ) in exekutiven Prozessen. Weiterhin ist eine mittelgradige Leistungsminderung (z-Wert  $-2.0 \leq z < -1.5$ ) bei Aufmerksamkeitsprozessen (z-Wert =  $-1.67$ ) und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (z-Wert =  $-1.98$ ) erkennbar. Eine leichtgradiges Defizit (z-Wert  $-1.50 \leq z < -1.0$ ) weisen die Patienten dieses Clusters bei den Arbeitsgedächtnisleistungen auf (z-Wert =  $-1.26$ ). Die verbalen Lern- und

Gedächtnisleistungen (z-Wert =  $-.26$ ) liegen innerhalb einer Standardabweichung unter der Leistung Gesunder. Das schwergradige Defizite exekutiver Prozesse weicht signifikant vom mittleren Defizitgrad über alle anderen Funktionsbereiche ab ( $t_{(12)} = -3.696$ ,  $p = .003$  [Konfidenzintervall:  $-1.79$  bis  $-0.46$ ]; mittlere Defizitprägung über die anderen Dimensionen:  $z = -1.2925$ ).

*Cluster III.* Das dritte Cluster weist mit mittleren z-Werten zwischen  $-1.20$  und  $-1.55$  leicht- bis mittelgradige Leistungsbeeinträchtigungen in vier der fünf neuropsychologischen Dimensionen auf (verbales Lernen und Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen). Die Fähigkeit zur selektiv-fokussierten Aufmerksamkeitsausrichtung liegt mit einem mittleren z-Wert von  $-.79$  innerhalb einer Standardabweichung der Leistung Gesunder.

Nachfolgende Tabelle 35 und Abbildung 47 geben einen Überblick über das kognitive Profil zuvor vorgestellter neuropsychologischer Cluster.

Tabelle 35: Kognitives Profil der neuropsychologischen Cluster

<i>z-Wert</i> <i>M (SD)</i> <i>[Min /Max]</i>	<b>Cluster I</b> „normales Leistungsprofil“ (N = 17)	<b>Cluster II</b> „ausgeprägtes Exekutivdefizit“ (N = 13)	<b>Cluster III</b> „diffuses Defizitprofil“ (N = 16)
<b>Faktor I</b> „Lernen / Gedächtnis“	.04 (.42) [-.56 / .93]	-.26 (.34) [-.73 / .23]	-1.55 (.79) [-3.72 / -.27]
<b>Faktor II</b> „Arbeitsgedächtnis“	-.61 (.79) [-2.01 / .92]	-1.26 (.41) [-1.99 / -.74]	-1.27 (.68) [-3.17 / -.62]
<b>Faktor III</b> „Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit“	-.97 (.93) [-2.46 / 1.21]	-1.98 (.54) [-2.71 / -.1.02]	-1.51 (.64) [-3.41 / -.73]
<b>Faktor IV</b> „Exekutive Funktionen“	-.25 (.86) [-1.96 / -1.21]	-2.42 (1.10) [-5.15 / -1.20]	-1.20 (1.13) [-2.71 / 1.72]
<b>Faktor V</b> „Aufmerksamkeit“	-.42 (.80) [-2.03 / 1.23]	-1.67 (1.04) [-3.46 / .28]	-.79 (.69) [-1.84 / .79]

Legende: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, N = Anzahl

Der mittlere Defizitgrad über alle kognitiven Funktionsbereiche lag beim Cluster 1 („normales Leistungsprofil“ bei  $z = -0.44$ ). Das Cluster II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) wies einen mittleren z-Wert über alle kognitiven Funktionsbereiche von  $-1.52$ , das Cluster III („diffuses Defizitprofil“) von  $-1.26$  auf.

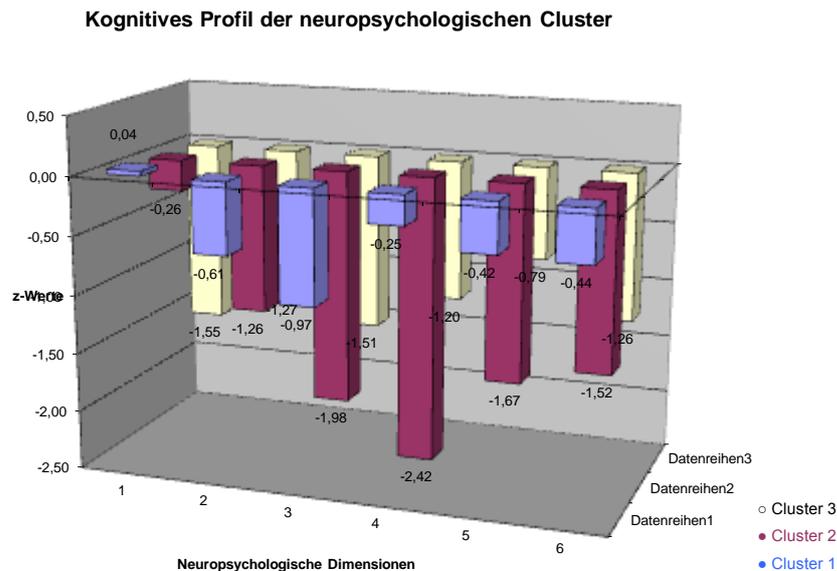


Abbildung 47: Kognitives Profil der neuropsychologischen Cluster

#### IV.4.3.2 Häufigkeits- und Mittelwertvergleich: Demografische Parameter

*Geschlecht.* Innerhalb der drei neuropsychologischen Cluster besteht eine Gleichverteilung der Geschlechter. Das Cluster I („normales kognitives Profil“) enthält 9 Frauen und 8 Männer ( $\chi^2_{(1)} = .059$ ,  $p = .808$ ), während sich in dem Cluster II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) 5 Frauen und 8 Männer ( $\chi^2_{(1)} = .692$ ,  $p = .405$ ) und im Cluster III („diffuses Defizitprofilprofil“) 7 Frauen und 9 Männer befinden ( $\chi^2_{(1)} = .250$ ,  $p = .617$ ). Ebenso ist der Verteilungsunterschied der Geschlechter zwischen den drei Untergruppen statistisch nicht signifikant ( $\chi^2_{(2)} = .658$ ,  $p = .720$ ).

*Alter.* Das mittlere Alter der Patienten im Cluster II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) beträgt 43.69 Jahre (SD = 10.63) mit einer Spannweite von 34 Jahren (Range 24 - 58) und liegt damit über dem der beiden anderen neuropsychologischen Cluster (Cluster I: M = 35.71, SD = 10.10, Range 21 - 58 / Cluster III: M = 38.50, SD = 11.10, Range 22 - 55). Der mittlere Altersunterschied zwischen den Clustern ist statistisch nicht signifikant ( $F_{(2, 43)} = 2.112$ ,  $p = .133$ ).

*Prä-morbide Intelligenz.* Die Patienten aller drei Cluster weisen im Mittel eine durchschnittliche Intelligenz auf (IQ 91 - 109). Die Abweichung der mittleren Rohwerte des MWT-B zwischen den Gruppen ist statistisch marginal signifikant ( $F_{(2, 43)} = 2.721$ ,  $p = .077$ ; siehe Abbildung 48). Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten aller drei neuropsychologischen Cluster können Tabelle 36 entnommen werden.

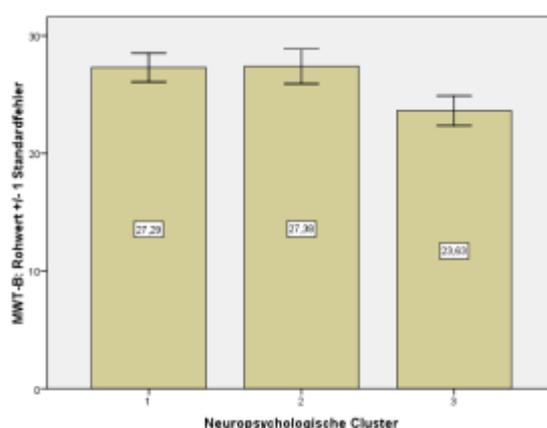


Abbildung 48: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der neuropsychologischen Cluster: MWT-B

**Bildungsniveau.** Bei den durchschnittlich absolvierten Schuljahren unterscheiden sich die neuropsychologischen Cluster nicht signifikant ( $F_{(2,43)} = .309$ ,  $p = .736$ ). Die Patienten des zweiten Clusters („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) weisen mit einem Mittelwert von 10.54 (SD = 1.66) und einer Variationsbreite von 9 bis 14 Jahren die geringste Anzahl Schuljahre auf. Die Patienten des ersten Clusters („normales kognitives Profil“) gingen mit im Mittel 10.94 Jahren (SD = 1.39, Range 10 - 13) am längsten zur Schule.

Nachfolgende Tabelle 36 gibt eine Übersicht über die demografischen Daten mit Signifikanztests der neuropsychologischen Cluster. Post-Hoc-Vergleiche (Tukey-Test) ergaben bei keiner der demografischen Daten bedeutsame Gruppenunterschiede zwischen den einzelnen Clustern (vgl. Tabellen 63 bis 65 im Anhang K). Homogenität der Varianzen war in allen Fällen gegeben (vgl. Tabelle 50a im Anhang E).

Tabelle 36: Demografische Daten der Neuropsychologischen Cluster

		Cluster I „normales Leistungsprofil“ (N = 17)	Cluster II „ausgeprägtes Exekutivdefizit“ (N = 13)	Cluster III „diffuses Defizitprofil“ (N = 16)	Signifikanz
<b>Geschlecht</b>	weiblich:	9	5	7	Chi <sup>2</sup> = 0.658 df = 2 p = .720
	männlich:	8	8	9	
<b>Alter Ø (SD)</b>		35.71 (10.10)	43.69 (10.63)	38.50 (11.10)	F <sub>(2,43)</sub> = 2.112 p = .133
<b>[Minimum - Maximum]</b>		[21 - 58]	[24 - 58]	[22 - 55]	
<b>Allgemeines Intelligenzniveau Ø (SD)</b>		27.29 (5.06)	27.38 (5.03)	23.63 (5.08)	F <sub>(2,43)</sub> = 2.721 p = .077
<b>[Minimum - Maximum]</b>		[14 - 35]	[19 - 35]	[14 - 33]	
<b>Schuljahre Ø (SD)</b>		10.94 (1.39)	10.54 (1.66)	10.69 (1.25)	F <sub>(2,43)</sub> = .309 p = .736
<b>[Minimum - Maximum]</b>		[10 - 13]	[9 - 14]	[10 - 13]	

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung

#### IV.4.3.3 Mittelwertvergleich: Psychopharmakologische und klinische Parameter

**Chlorpromazinäquivalenz.** Die mittlere Dosis Chlorpromazinäquivalenz variiert zwischen den neuropsychologischen Clustern. Die geringste tägliche Dosis erhalten die Patienten des ersten Clusters („normales kognitives Profil“) mit 272.21 (SD = 353.84) mg, die zweithöchste Dosis die Patienten des zweiten Clusters („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) mit

667.27 (SD = 554.05) mg und die höchste Dosis die Patienten des dritten Clusters („diffuses Defizitprofil“) mit 979.69 (SD = 711.78) mg (vgl. Abbildung 49). Diese Gruppenunterschiede erweisen sich als statistisch hoch signifikant ( $F_{(2,38)} = 5.778$ ;  $p = .006$ ). Post-Hoc-Vergleiche ergaben einen hoch signifikanten Gruppenunterschied in den mittleren Dosen Chlorpromazinäquivalenz zwischen den Patienten des Clusters I und III (paarweise Vergleiche Games & Howell Test: mittlere Differenz = -707.47,  $p = .005$ ), wobei das Cluster III, wie zuvor beschrieben, die höhere Dosis erhält (vgl. Tabelle 68 im Anhang K).

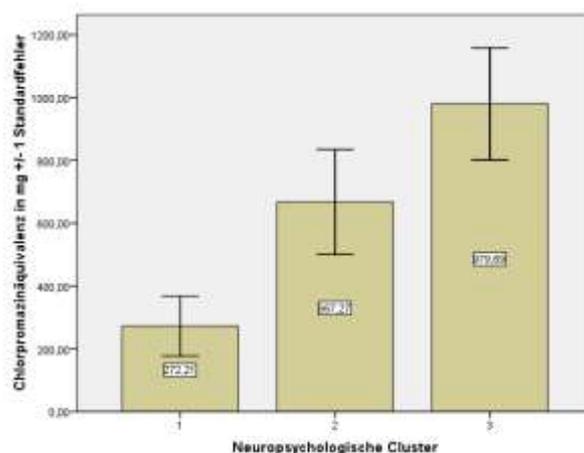


Abbildung 49: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der neuropsychologischen Cluster: Dosis Chlorpromazinäquivalenz

*Erkrankungsalter.* Das mittlere Erkrankungsalter variiert zwischen den neuropsychologischen Clustern mit einem frühesten mittleren Alter von 22.25 Jahren (SD = 6.89) bei den Patienten des Clusters III („diffuses Defizitprofil“) und einem spätesten mittleren Erkrankungsbeginn in einem Alter von 26.00 Jahren (SD = 9.53) im Cluster I („normales kognitives Profil“). Die Spannweite ist mit 39 Jahren bei den Patienten des ersten Clusters am höchsten (Range 17 - 56). Diese Gruppenunterschiede sind statistisch nicht signifikant ( $F_{(2,43)} = .829$ ,  $p = .443$ ).

*Stationäre Behandlungsdauer.* Die im Mittel längste bisherige stationäre Behandlungsdauer weisen die Patienten des zweiten Clusters („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) mit 22.18 Monaten (SD = 25.51) und einer Variationsbreite von 0 bis 90 Monaten auf. Die mittlere stationäre Behandlungsdauer der beiden anderen neuropsychologischen Cluster ist mit 19.47 Monaten (SD = 19.51, Range 0 - 60) im Cluster I („normales kognitives Profil“) und 15.57 (SD = 13.37) im Cluster III („diffuses Defizitprofil“) geringer, diese Gruppenunterschiede erreichen statistisch keine Signifikanz ( $F_{(2,43)} = .364$ ,  $p = .697$ ).

Nachfolgende Tabelle 37 gibt eine Übersicht über die klinischen Daten mit Signifikanztests der neuropsychologischen Cluster. Post-Hoc-Vergleiche (Tukey Test) ergaben keine weiteren bedeutsamen Gruppenunterschiede zwischen den einzelnen

Clustern (vgl. Tabellen 66 und 67 im Anhang K). Homogenität der Varianzen war in allen klinischen Fällen gegeben, der psychopharmakologische Parameter wies eine Varianzhomogenität auf (vgl. Tabelle 50a im Anhang E).

Tabelle 37: Klinische Daten der neuropsychologischen Cluster

	Cluster I „normales Leistungsprofil“ (N = 17)	Cluster II „ausgeprägtes Exekutivdefizit“ (N = 13)	Cluster III „diffuses Defizitprofil“ (N = 16)	Signifikanz
Chlorpromazinäquivalenz in mg Ø (SD) [Minimum - Maximum]	272.21 (353.84) [0 - 1.18]	667.27 (554.05) [100 - 1.63]	979.69 (711.78) [80 - 2.10]	$F_{(2,38)} = 5.778$ $p = .006$
Erkrankungsalter in Jahren Ø (SD) [Minimum - Maximum]	26.00 (9.53) [17 - 56]	24.62 (8.59) [8 - 44]	22.25 (6.89) [15 - 36]	$F_{(2,43)} = .829$ $p = .443$
Bisherige stationäre Behandlung in Monaten Ø (SD) [Minimum - Maximum]	19.47 (19.51) [0 - 60]	22.18 (25.51) [0 - 90]	15.57 (13.37) [0 - 48]	$F_{(2,43)} = .364$ $p = .697$

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung

#### IV.4.3.3 Mittelwertvergleich: Psychopathologische Parameter

**BPRS.** Die Patienten des Clusters II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) wiesen im Mittel die höchste Ausprägung mit 16.46 (SD = 5.78, Range 8 - 29) Punkten auf der BPRS auf, während solche des Clusters I („normales kognitives Profil“) die geringste Ausprägung (M = 12.06, SD = 4.19, Range 6 - 19) verzeichnen konnten (siehe Abbildung 50). Die Gruppenunterschiede erreichen eine marginal statistische Signifikanz ( $F_{(2,43)} = 2.638$ ,  $p = .083$ ). Post-Hoc-Vergleiche ergaben einen marginal signifikanten Gruppenunterschied zwischen den mittleren BPRS-Scores der Patienten des Clusters I („normales kognitives Profil“) und II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) - paarweise Vergleiche Tukey Test: mittlere Differenz = 4.40,  $p = .082$ ).

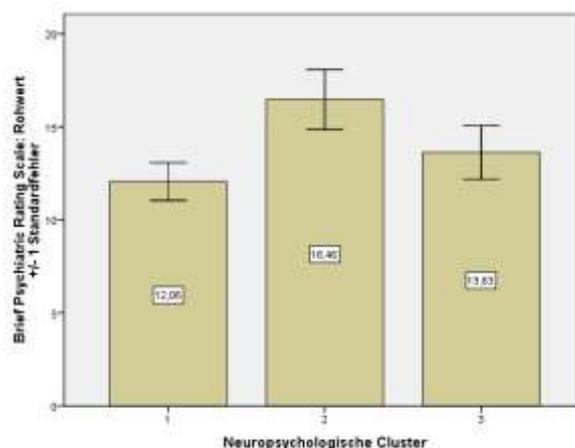


Abbildung 50: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte aller drei neuropsychologischen Cluster: BPRS

**CGI.** Die Ausprägungen auf der CGI variieren nur sehr gering zwischen einem Mittelwert von 4.94 (SD = 0.75) in Cluster I („normales kognitives Profil“) und 5.31 (SD = 0.48) Punkten in Cluster III („diffuses Defizitprofil“) und erreichen keine statistische Signifikanz ( $F_{(2,43)} = 1.436$ ,  $p = .249$ ).

**GAF-S.** Der mittlere GAF-S Score beträgt bei den Patienten des ersten Clusters („normales kognitives Profil“) 52.88 (SD = 7.13) Prozent und bei denen des Clusters II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) 50.92 (SD = 8.13) Prozent. Das aktuelle psychische, soziale und berufliche Funktionsniveau ist bei den Patienten des dritten Clusters („diffuses Defizitprofil“) am geringsten ( $M = 49.69$ ,  $SD = 4.87$ ). Auch ist in diesem Cluster die Variationsbreite mit 15 Prozent (Range 40 - 55) am geringsten. Die Gruppenunterschiede erreichen keine statistische Signifikanz ( $F_{(2,43)} = .939$ ,  $p = .399$ ).

**CDSS-G.** Der CDSS-G Summenscore variiert zwischen einem Mittel von 3.31 (SD = 4.03, Range 0 - 14) in Cluster III („diffuses Defizitprofil“) und 4.46 (SD = 4.22, Range 0 - 14) in Cluster II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“). Cluster I („normales kognitives Profil“) liegt mit einem Mittelwert von 3.76 (SD = 3.36, Range 0 - 12) zwischen den Ausprägungen der anderen Cluster. Die Gruppenunterschiede erreichen keine statistische Signifikanz ( $F_{(2,43)} = .321$ ,  $p = .727$ ). Die Gruppenmittelwerte sprechen in allen drei neuropsychologischen Clustern im Mittel nicht für eine depressive Symptomatik.

Nachfolgende Tabelle 38 gibt eine Übersicht über die zuvor dargestellten psychopathologische Daten (BPRS, CGI, GAF-S, CDSS) mit Signifikanztests der neuropsychologischen Cluster. Post-Hoc-Vergleiche (Tukey Test / Games & Howell bei der Variablen GAF-S) ergaben keine weiteren bedeutsamen Gruppenunterschiede zwischen den einzelnen Clustern (vgl. Tabellen 69 bis 72 im Anhang K). Homogenität der Varianzen war mit Ausnahme der Variablen GAF-S ( $F_{(2,43)} = 3.449$ ,  $p = .041$ ) in allen Fällen gegeben (vgl. Tabelle 50a im Anhang E). Aufgrund vorliegender Normalverteilung dieses Parameters (Kolmogorov-Smirnov-Z = 1.119,  $p = .163$ ) wurde die Varianzheterogenität in den mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalysen vernachlässigt (vgl. Kapitel II, Absatz 1).

Tabelle 38: Psychopathologische Daten (BPRS, CGI, GAF-S, CDSS) der neuropsychologischen Cluster

	<b>Cluster I</b> „normales Leistungsprofil“ (N = 17)	<b>Cluster II</b> „ausgeprägtes Exekutivdefizit“ (N = 13)	<b>Cluster III</b> „diffuses Defizitprofil“ (N = 16)	<b>Signifikanz</b>
<b>BPRS Ø (SD)</b> [Minimum - Maximum]	12.06 (4.19) [6 - 19]	16.46 (5.78) [8 - 29]	13.63 (5.73) [4 - 22]	$F_{(2,43)} = 2.638$ $p = .083$
<b>CGI Ø (SD)</b> [Minimum - Maximum]	4.94 (0.75) [4 - 6]	5.23 (0.73) [4 - 6]	5.31 (0.48) [5 - 6]	$F_{(2,43)} = 1.436$ $p = .249$
<b>GAF-S Ø (SD)</b> [Minimum - Maximum]	52.88 (7.13) [45 - 65]	50.92 (8.13) [39 - 60]	49.69 (4.87) [40 - 55]	$F_{(2,43)} = .939$ $p = .399$
<b>CDSS Ø (SD)</b> [Minimum - Maximum]	3.76 (3.36) [0 - 12]	4.46 (4.22) [0 - 14]	3.31 (4.03) [0 - 14]	$F_{(2,43)} = .321$ $p = .727$

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CGI = Clinical Global Impression, GAF-S = Global Assessment of Functioning Scale, CDSS = Calgary Depression Scale of Schizophrenia

*PANSS Positiv- und Negativscore.* Die stärkste Ausprägung im PANSS-Positivscore weist mit einem Mittelwert von 19.31 (SD = 5.92) Punkten das Cluster II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) auf, die geringste Ausprägung das Cluster III („diffuses Defizitprofil“) mit 15.56 (SD = 4.07) Punkten (siehe Abbildung 51). Die maximale Variationsbreite beträgt 23 Punkte (Range 13 - 36) und liegt ebenfalls bei Cluster II vor. Die Gruppenunterschiede erreichen eine marginal statistische Signifikanz ( $F_{(2,43)} = 2.951$ ,  $p = .063$ ). Post-Hoc-Vergleiche ergaben einen marginal signifikanten Gruppenunterschied zwischen den mittleren Ausprägungen im PANSS-Positivscore zwischen den Patienten des Clusters II und III (paarweise Vergleiche Tukey Test: mittlere Differenz = 3.75,  $p = .060$ ), wobei das Cluster II die im Mittel höhere Ausprägung aufweist. Der PANSS-Negativscore variiert nur sehr gering zwischen den drei neuropsychologischen Clustern. Das Cluster I („normales kognitives Profil“) weist im Mittel mit 11.94 (SD = 4.18, Range 7 - 21) Punkten die geringste und Cluster II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) mit 13.23 (SD = 6.03, Range 7 - 28) Punkten die stärkste Ausprägung auf. Der Mittelwert des Cluster III („diffuses Defizitprofil“) beträgt 13.06 (SD = 4.06, Range 7 - 23) Punkte. Die Mittelwertunterschiede zwischen den Clustern erreichen keine statistische Signifikanz ( $F_{(2, 43)} = .348$ ,  $p = .708$ ).

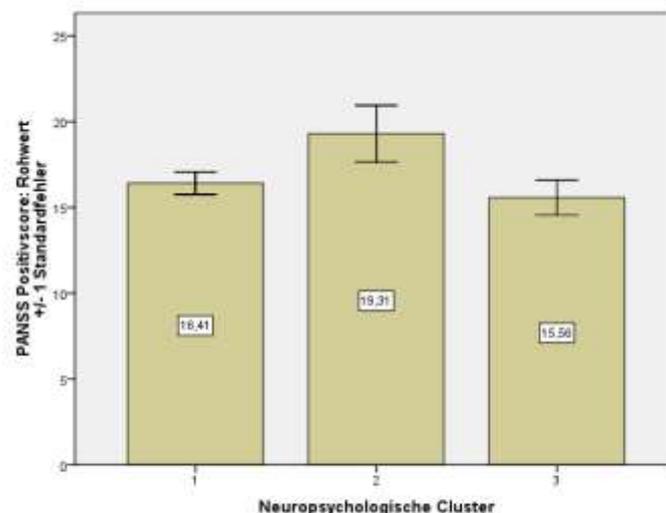


Abbildung 51: Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte aller drei neuropsychologischen Cluster: PANSS-Positivscore

*PANSS-Items „Wahn“ und „Halluzinationen“.* Die stärksten Ausprägungen auf den PANSS-Items „Wahn“ und „Halluzinationen“ weisen im Mittel die Patienten des Clusters II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) auf (Wahn:  $M = 4.62$ ,  $SD = 1.45$  / Halluzinationen:  $M = 3.15$ ,  $SD = 2.15$ ). Die geringste Ausprägung wahnhaften Erlebens zeigt sich bei den Patienten des Clusters III („diffuses Defizitprofil“) mit einem Mittelwert von 4.13 ( $SD = 1.71$ ), während Patienten des Clusters I („normales kognitives Profil“) durchschnittlich die geringste Ausprägung halluzinatorischen Erlebens aufweisen ( $M = 2.88$ ,  $SD = 2.00$ ). Insgesamt

besteht über alle drei Cluster und in beiden PANSS-Items eine Tendenz zu einer hohen Streuung der Werte. Die Gruppenmittelwertunterschiede in beiden Items der PANSS erreichen keine statistische Bedeutsamkeit (Wahn:  $F(2,43) = .373$ ,  $p = .691$ , Halluzinationen:  $F(2,43) = .073$ ,  $p = .930$ ).

*PANSS-Dimensionen „Positiv“, „Negativ“ und „Desorganisation“.* Die Patientengruppe des Cluster II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) weist im Vergleich zu den anderen Clustern die stärkste Ausprägung auf dem Faktor „Positiv“ ( $M = 12.00$ ,  $SD = 2.89$ , Range 7 - 17) und „Negativ“ ( $M = 7.23$ ,  $SD = 3.83$ , Range 4 - 17) auf. Die Mittelwerte des Clusters III („diffuses Defizitprofil“) sind auf diesen beiden psychopathologischen Dimensionen am geringsten ausgeprägt (Faktor „Positiv“:  $M = 9.75$ ,  $SD = 2.91$ , Range 6 - 16 / Faktor „Negativ“:  $M = 6.50$ ,  $SD = 2.99$ , Range 4 - 15). Die Schwere der Desorganisation ist hingegen in diesem Cluster am stärksten ausgeprägt ( $M = 8.88$ ,  $SD = 2.99$ , Range 4 - 14). Cluster I („normales kognitives Profil“) zeigt auf dieser Dimension die geringste Ausprägung ( $M = 6.71$ ,  $SD = 3.70$ , Range 4 - 17). Die Unterschiede der Gruppenmittelwerte in den Clustern erreichen auf keiner der Dimensionen eine statistische Bedeutsamkeit (Faktor „Positiv“:  $F(2,43) = .718$ ,  $p = .493$  / Faktor „Negativ“:  $F(2,43) = .545$ ,  $p = .584$  / Faktor „Desorganisation“:  $F(2,43) = 2.194$ ,  $p = .124$ ).

Nachfolgende Tabelle 39 gibt eine Übersicht über die zuvor dargestellten psychopathologischen Daten (PANSS) mit Signifikanztests der neuropsychologischen Cluster. Post-Hoc-Vergleiche (Tukey Test) ergaben bei keiner der vorgestellten psychopathologischen Daten der PANSS bedeutsame Gruppenunterschiede zwischen den einzelnen Clustern. Eine Ausnahme stellt der zuvor beschriebene marginal signifikante Gruppenunterschied zwischen Cluster II („ausgeprägtes Exekutivdefizit“) und III („diffuses Defizitprofil“) bei dem PANSS-Positivscore dar (vgl. Tabellen 73 bis 79 im Anhang K). Homogenität der Varianzen war in allen Fällen gegeben (vgl. Tabelle 50a im Anhang E).

Tabelle 39: Psychopathologische Daten (PANSS) der neuropsychologischen Cluster

	Cluster I „normales Leistungsprofil“ (N = 17)	Cluster II „ausgeprägtes Exekutivdefizit“ (N = 13)	Cluster III „diffuses Defizitprofil“ (N = 16)	Signifikanz
<b>PANSS Positivscore <math>\bar{x}</math> (SD)</b> [Minimum - Maximum]	16.41 (2.72) [11 - 21]	19.31 (5.92) [13 - 36]	15.56 (4.07) [10 - 25]	$F(2,43) = 2.951$ $p = .063$
<b>PANSS Negativscore <math>\bar{x}</math> (SD)</b> [Minimum - Maximum]	11.94 (4.18) [7 - 21]	13.23 (6.03) [7 - 28]	13.06 (4.06) [7 - 23]	$F(2,43) = .348$ $p = .708$
<b>PANSS Item Wahn <math>\bar{x}</math> (SD)</b> [Minimum - Maximum]	4.47 (1.59) [1 - 6]	4.62 (1.45) [1 - 6]	4.13 (1.71) [1 - 6]	$F(2,43) = .373$ $p = .691$
<b>PANSS Item Halluzinationen <math>\bar{x}</math> (SD)</b> [Minimum - Maximum]	2.88 (2.00) [1 - 6]	3.15 (2.15) [1 - 6]	2.94 (1.88) [1 - 6]	$F(2,43) = .073$ $p = .930$
<b>PANSS Faktor „Positiv“ <math>\bar{x}</math> (SD)</b> [Minimum - Maximum]	10.82 (2.40) [7 - 14]	12.00 (2.89) [7 - 17]	9.75 (2.91) [6 - 16]	$F(2,43) = .718$ $p = .493$
<b>PANSS Faktor „Negativ“ <math>\bar{x}</math> (SD)</b> [Minimum - Maximum]	7.06 (2.84) [4 - 12]	7.23 (3.83) [4 - 17]	6.50 (2.99) [4 - 15]	$F(2,43) = .545$ $p = .584$
<b>PANSS Faktor „Desorganisation“</b> [Minimum - Maximum]	6.71 (3.70) [4 - 17]	8.00 (4.32) [4 - 18]	8.88 (2.99) [4 - 14]	$F(2,43) = 2.194$ $p = .124$

Legende: N = Anzahl,  $\bar{x}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

## **V                    Diskussion**

### **V.1                  Hypothesendiskussion**

Die Thematik der vorliegenden Arbeit umfasst die Evaluation neuropsychologischer Defizite bei schizophrenen Patienten mit persistierender Positivsymptomatik, die Erstellung des kognitiven Defizitprofils auf neuropsychologischer Dimensions- und Parameterebene sowie die Untersuchung der Beziehung kognitiver Leistungsdefizite mit produktiv schizophrener Symptomatik. In Abgrenzung zu vorherigen Untersuchungen an Stichproben mit Mischsymptomatik oder ausgeprägter Negativsymptomatik (Albus et al., 2002; Aleman et al., 1999; Beatty et al., 1993; Bilder et al., 2000; Bora et al., 2010; Caley et al., 1991; Cannon et al., 1994; De Gracia Dominguez et al., 2009; Dickinson et al., 2007; Elliot et al., 1995; Fioravanti et al., 2005; Friis et al., 2002; Galderisi et al., 2009; Gold et al., 2000; Heaton et al., 2001; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Henry & Crawford, 2005; Hoff et al., 1992, 1999; Lee & Park, 2005; Mohamed et al., 1999; Moritz et al., 2001; Mueller et al., 2004; Nathaniel-James et al., 1996; Paulsen et al., 1995; Perry et al., 2000; Pietrzak et al., 2009; Reichenberg et al., 2008; Rund & Borg, 1999; Sartory et al., 2001; Saykin et al., 1991, 1994; Simonsen et al., 2009; Snitz & Daum, 2001; Schroeder et al., 1996; Thoma & Daum, 2005, 2008; Zakzanis et al., 2000) wurden für die vorliegende Arbeit Patienten mit persistierendem Wahn und/oder Halluzinationen in einem klinisch relevanten Ausmaß selektiert. Alle Patienten wiesen diese Positivsymptomatik über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten in einem mindestens mäßigen Schweregrad (PANSS-Items „Wahnideen [P1]“ oder „Halluzinationen [P3]“  $\geq 4$ ) auf (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.3; Kapitel III, Abschnitt 4 und Kapitel IV, Abschnitt 2). Sekundär zielt die vorliegende Untersuchung auf die Identifizierung einer effizienten Typologie zur Reduktion schizophrener Heterogenität. Hierzu wurde mittels clusteranalytischer Methode das Vorhandensein neuropsychologischer Untergruppen der Patienten untersucht. Ein weiteres Anliegen bezog sich auf die Untersuchung der Bedeutung von Denkfehlern („cognitive bias“) bei schizophrener Positivsymptomatik.

*Hypothese 1: Gruppenvergleich neuropsychologischer Leistungen.* Im Einklang mit der ersten Hypothese weist die schizophrene Patientengruppe mit persistierender Positivsymptomatik eine bedeutsam reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Gesunden auf (vgl. Kapitel IV, Abschnitte 3.1 und 3.2). Die kognitive Leistungsminderung bezieht sich auf unterschiedliche Subkomponenten verschiedener neuropsychologischer Funktionsbereiche:

*Aufmerksamkeit.* Im Einklang mit der Unterhypothese 1.1 (vgl. Kapitel II, Abschnitt 7) zeigt die schizophrene Patientengruppe in basalen und höheren Subkomponenten der Aufmerksamkeit Leistungsminderungen im Vergleich zu Gesunden, welche im Konsens mit

der empirische Befundlage stehen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1.1): Das quantitative basale Aufmerksamkeitsfunktionsdefizit kommt in einer reduzierten psychomotorischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (ZST; vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.7) zum Ausdruck. Eine bedeutsame Verlangsamung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde in einer Vielzahl neuropsychologischer Untersuchungen unterschiedlicher Stichproben von Erkrankten des schizophrenen Spektrums repliziert (Albus et al., 1999; Dickinson et al., 2007; Gold et al., 2009; Mohamend et al., 1999; Reichenberg et al., 2008; Riley et al., 2000; Rund & Borg, 1999; Simonsen et al., 2009). Eine substanzuell reduzierte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gilt neben verbalen Lern- und Gedächtnisdefiziten als der reliabelste Befund in der klinisch neuropsychologischen Forschung bei Schizophrenie (Dickinson et al., 2007). Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit spiegelt die Schnelligkeit wider, mit der unterschiedliche kognitive Operationen durchgeführt werden können. Das typische psychometrische Paradigma der „coding task“, nach dem auch der ZST konzipiert wurde, spricht eine Vielzahl grundlegender kognitiver Funktionsbereiche (visuelle Überblickgewinnung, Zuordnungs-, Umstellungs- und visuell-motorische Koordinationsprozesse) an. Hierin begründet sich seine geringe Sensibilität für umschriebene neuronale Substrate (Dickinson et al., 2007, 2008; Lezak et al., 2004). Erfasst werden eher Integrations- und Koordinationsprozesse verteilter neuronaler Netzwerke als gestörte Verschaltungen spezifischer neuronaler Substrate. Sanfilipo et al. (2002) brachten eine geringere Leistung im „digit-symbol coding“ schizophrener Patienten mit einer stärkeren Volumenreduktion grauer Hirnsubstanz im präfrontalen und links superior temporalen Cortex sowie in hippocampalen Strukturen in Zusammenhang.

Die defizitäre Merkspanne vorwärts (verbale und visuell-räumliche Modalität) spricht für eine reduzierte allgemeine Aufmerksamkeitskapazität als qualitative Basiskomponente der Aufmerksamkeit. Reduzierte verbale und visuelle Merkspannen wurden unter Einsatz der „forward digit and spatial span“-Paradigmen vielfach bei Erkrankungen des schizophrenen Spektrums repliziert (Aleman et al., 1999; Beatty et al., 1993; Bilder et al., 2000; Fleming et al., 1997; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Pantelis et al., 1997; Rizzo et al., 1996; Salamè et al., 1998; Szöke & Trandafir, 2008). Aufgrund der konzeptuellen Nähe zu den Kurzzeitspeichersystemen des Arbeitsgedächtnisses reflektiert dieser Befund ebenfalls eine Dysfunktion der „phonologisch-artikulatorischen Schleife“ und des „visuell-räumlichen Skizzenblock“ (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.3). In der verbalen Modalität wird die Subkomponente des artikulatorischen Haltemechanismus der phonologischen Schleife mit linkshemisphärisch frontalen Arealen (Gyrus precentralis, präsupplementär motorischem Cortex, Broca-Area), linkem intraparietalen Cortex und dem rechtem Cerebellum in Verbindung gebracht, während die Subkomponente des phonologischen Speichers mit bilateral anterior-präfrontalen und inferior-parietalen Arealen assoziiert scheint (Gruber & von Cramon, 2001, 2003; Paulesu et

al., 1993). Als neuronale Implementierung des „visuell-räumlichen Skizzenblocks“ zur Verarbeitung non-verbaler Informationen nach Baddeley (1986, 2000, 2003) wird ein bilaterales Netzwerk mit Beteiligung des posterioren präfrontalen und intraparietalen Cortex diskutiert (Gruber & von Cramon, 2001, 2003; Jonides et al., 1993).

In Bezug auf betroffene höhere Teilprozesse der Aufmerksamkeit weist die verlängerte Bearbeitungszeit der Patientengruppe im TMT A primär auf eine bedeutsame Verlangsamung bei der visuellen Überblickgewinnung, sekundär auf eine Verlangsamung der motorischen Reaktion und auf eine reduzierte Symbolerfassungsfähigkeit hin. Der Testteil A des TMT wird in der Literatur häufig auch mit einer geforderten Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung assoziiert (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.3). Eine beeinträchtigte selektiv-fokussierte Aufmerksamkeit wurde ebenso in Quer- und Längsschnittstudien wie auch metaanalytisch bei Schizophrenie aufgezeigt (Bilder et al., 2000; Binder et al., 1998; Heinrich & Zakzanis, 1998; Hoff et al., 1992; 1999; Mohamed et al., 1999; Moritz et al., 2002; Mueller et al., 2004; Nopoulos et al., 1994; Pukrop et al., 2003; Riley et al., 2000; Rund & Borg, 1999; Saykin et al., 1994; Snitz & Daum, 2001; Szöke & Trandafir, 2008; Townsend et al., 2001). Die beeinträchtigte Zuwendung der Aufmerksamkeit hin zu einem ausgewählten Reiz unter gleichzeitiger Ausblendung irrelevanter Stimuli wird mit Minderaktivierungen des orbitofrontalen Cortex, posterioparietaler Areale, dem posterioren Thalamus und der Insula in Zusammenhang gebracht (Corbetta et al., 1991; Fan et al., 2005). Funktionell bildgebende Befunde stützen im Rahmen neuropsychologischer Paradigmen zur selektiven Aufmerksamkeit die Annahme einer Minderaktivierung im inferior-frontalen Cortex, im anterioren und posterioren Gyrus Cinguli und anderen limbischen Strukturen (Amygdala-Hippocampus-Komplex) sowie in subkortikalen Strukturen (Thalamus, ventrales Striatum, Cerebellum; Eyler et al., 2004; Liddle, Laurens, Kiehl & Ngan, 2006) bei schizophrenen Patienten. Dysfunktionen in diesem kortikosub-kortikalen Netzwerk bedingen nach Liddle et al. (2006) die mangelnde Fähigkeit, Aufmerksamkeit an bestimmte Stimuli zu binden. Dies führe vermutlich zur Unterbrechung einer Informationsschleife mit der Konsequenz, dass eine rasche Auswahl von Zielreizen nicht mehr erfolgen kann. Solche gestörten Auswahlprozesse von Zielreizen können ebenso wie eine herabgesetzte Fähigkeit zur Unterdrückung der Aufmerksamkeitsablenkung mit einer erhöhten Ablenkbarkeit in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden. Eine erhöhte Ablenkbarkeit wird mit einer stärkeren Tendenz zu Auslassungsfehlern und einer erhöhten Anzahl inkorrektur Antworten in neuropsychologischen Testverfahren assoziiert (Levin et al., 1989). Im Einklang hiermit zeigt die untersuchte Patientengruppe eine höchst signifikant geringere Diskriminabilitätsleistung (CPT-IP D'Prime). Eine reduzierte Sensibilität targets und non-target trials zu unterscheiden geht mit einer erhöhten Anzahl von Auslassungsfehlern (geringere Anzahl korrekter Antworten auf Zielreize) und inkorrekten Reaktionen auf non-targets (falsch positive

Antworten) einher. Eine mangelnde Diskriminabilität wird zudem mit einer begrenzten Aufmerksamkeitskapazität unter High-Speed-Bedingung in Zusammenhang gebracht (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.2).

Mit höchst signifikant weniger Reaktionen auf Zielreize im CPT- IP (Hits) ergab sich zudem eine reduzierte Fähigkeit zur längerfristigen Aufrechterhaltung der verbalen und visuell-räumlichen Aufmerksamkeit (Daueraufmerksamkeit) als weitere betroffene höhere Aufmerksamkeitsfunktion. Dieser Befund steht im Einklang mit der Empirie (Chen & Faraone, 2000; Cornblatt & Keilp, 1994; Cornblatt & Malhotra, 2001; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Nuechterlein et al., 1994; Rund & Borg, 1999; Suslow & Arolt, 1996). Normabweichungen in dieser Funktion wurde mittels der „Identical Pairs“-Version der CPT in zahlreichen vorherigen Untersuchungen an schizophrenen Patientengruppen ohne das Charakteristikum einer vorherrschenden produktiven Symptomatik aufgezeigt (Appels et al., 2003; Cornblatt et al., 1989, 1997; Franke et al., 1994; Laurent et al., 1999). Mechanismen längerfristiger Aufmerksamkeit werden mit einem rechtshemisphärischen frontoparietalen Netzwerk assoziiert (Benedict et al., 2002; Lewine et al., 1996; Pardo et al., 1991; Paus et al., 1997, 2000). Funktionelle Magnetresonanztomographiestudien mit Daueraufmerksamkeitsparadigmen stützen bei schizophrenen Patienten Minderaktivierungen im assoziierten rechtshemisphärischen frontoparietalen Netzwerk, subkortikalen Strukturen (anteriorer Thalamus) und anteriorem Gyrus Cinguli (Furtner et al., 2010; Volz et al., 1999; Volz & Häger, 1999; Weiss et al., 2007). Volz & Häger (1999) konnten zeigen, dass diese Minderaktivierungen nicht auf einer motivationsbedingten schlechteren Verhaltensleistung zu beruhen scheinen. Die Autoren replizierten die Aktivierungsunterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden unter besonderer Berücksichtigung der Testleistung, indem sie ausschließlich Patienten mit gleich guter Verhaltensleistung in der Subgruppenanalyse berücksichtigten. Sowohl bei frontalen Arealen als auch beim Gyrus Cinguli und in subkortikalen Strukturen (Thalamus) wurden wiederholt Volumenminderungen bei schizophrenen Patienten repliziert (Buchsbaum et al., 1996; Gilbert et al., 2001; Glanz & Lewis, 2000; Goldstein et al., 1999; Gur et al., 2000; Kalus et al., 2000; Konick & Friedman, 2001; Lawrie et al., 1999; Rajkowska et al., 1998; Schlaepfer et al., 1994; Sowell et al., 2000; Szeszko et al., 1999; Wright et al., 1999), welche größtenteils auf einem Verlust grauer Hirnsubstanz zu beruhen scheinen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 3.5). Die angesprochenen Hirndysfunktionen sind vermutlich durch diese strukturellen Veränderungen erklärbar. Strukturveränderungen können funktionelle Störungen einer spezifischen Hirnstruktur und/oder eine Dyskonnektivität bedingen. Insbesondere die thalamische Volumenreduktion (Buchsbaum et al., 1996; Gilbert et al., 2001; Konick & Friedman, 2001; Lawrie et al., 1999) wird mit dem Befund einer reduzierten frontosubkortikalen Konnektivität ursächlich in Zusammenhang gebracht. Die „Identical Pairs“-Version zählt zu den kontingenten Varianten des CPT mit konzeptueller Nähe zu N-

back-Tasks (vgl. Kapitel III; Abschnitt 10.2). Solche Varianten des CPT (1-back-Task) erfordern eine Impulskontrolle, welche jedoch in der eingesetzten „Identical Pairs“-Version ohne inkongruente Distraktorbedingung vergleichsweise schwächer angesprochen wird. Vor diesem Hintergrund weist die beobachtete Minderleistung der Patienten zudem auf ein Arbeitsgedächtnisdefizit hin. Als neuronale Implementierungen werden dorsolateral-präfrontale Areale und der Gyrus Cinguli gesehen (Barch et al., 2001; Volz et al., 1999). Hierauf wird in einem späteren Absatz zu Arbeitsgedächtnisfunktionen nochmals näher eingegangen.

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass die in der vorliegenden Arbeit beobachteten defizitären basalen und höheren Aufmerksamkeitskomponenten mit Forschungsbefunden zu neuropsychologischen, hirnstrukturellen und -funktionellen Anomalien bei Schizophrenie im Einklang stehen. Eine Funktionsbeeinträchtigung verschiedener Aufmerksamkeitskomponenten bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises unabhängig von klinisch phänomenologischen Charakteristika wird hiermit gestützt. Die verschiedenen betroffenen Aufmerksamkeitsbereiche legen Dysfunktionen inferior-frontaler und frontoparietaler Cortexareale nahe, welche in kortikosubkortikale Netzwerke eingebunden sind.

*Lernen und Gedächtnis.* Mit der bedeutsam verminderten Lern- und Wiedererkennensleistung und der unauffälligen Behaltensleistung beim verbalen Listenlernen (VLMT Hauptfaktoren „Lernen, Konsolidierung, Wiedererkennen“; vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.1 und 3.2) ergeben sich unter dem Aspekt des zeitlichen Verlaufs der verbal deklarativ-episodischen Gedächtnisbildung Hinweise auf eine Störung im Prozess der Enkodierung von Informationen. Hierbei kommt es zu einer unzureichenden und/oder fehlerhaften Verarbeitung aus dem Wahrnehmungsstrom aufgenommener Informationen. Dieser gestörte Teilprozess der Gedächtnisbildung ist im weitesten Sinne dem Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis zuzuordnen. Er geht mit einer verminderten kurzfristigen Aufrechterhaltung von Informationen einher. Dies kann sowohl den Inhalt als auch den Umfang von Informationen betreffen. Bewusstseinsinhalte werden somit nur reduziert einer kognitiven Weiterverarbeitung zugänglich gemacht. Eine verminderte initiale Lernleistung und eine reduzierte Überführung von Informationen in das Langzeitgedächtnis trotz intakter Konsolidierungsprozesse stellen eine Konsequenz dar. Eine im Vergleich zu Gesunden unauffällige Anzahl verlorener Wörter über die Zeit (Behaltensleistung: Verhältnis der Lernleistung im letzten Listendurchgang zur verzögerten freien Abrufleistung) spricht dafür, dass nach erfolgreicher Enkodierung der Prozess der Konsolidierung ebenso ungestört erfolgt wie die längerfristige Speicherung und die freien Abrufprozesse aus dem Langzeitgedächtnis. Demnach scheinen die Informationsverarbeitungsprozesse, welche dem Langzeitgedächtnis zuordbar sind, intakt. Die reduzierte Wiedererkennensleistung kann in der höheren Anzahl erfolglos

enkodierter Informationen und/oder in einem vermehrten falsch positiven Wiedererkennen semantisch oder phonematisch ähnlicher bzw. unähnlicher Reize begründet sein. Im Vorgriff auf die vierte Hypothese ist festzuhalten, dass ein tendenzieller Gruppeneffekt zu Ungunsten der Patienten in diesem Fehlerparameter besteht. Ein Profilvergleich zeigt, dass die Patienten im fünften Lerndurchgang durchschnittlich ungefähr zehn Wörter lernen. Der mittlere Wert des Faktors „Wiedererkennen (Anzahl wiedererkannter Wörter abzüglich falsch positiver Antworten)“ ist vergleichbar hoch. Dieser Aspekt spricht nicht dafür, dass die tendenzielle Veränderung im Entscheidungsprozess in Richtung eines liberalen Antwortstils der schlechteren Wiedererkennensleistung zugrundeliegt. Der statistisch signifikante Gruppeneffekt beim Wiedererkennen lässt sich in erster Linie durch die verringerte Anzahl enkodierter Wörter erklären. Das zuvor geschilderte Leistungsprofil im Bereich der Lern- und Gedächtnisfunktionen steht nur teilweise im Einklang mit der Unterhypothese 1.2 (vgl. Kapitel II, Abschnitt 8): Eine geringere Enkodierungsfähigkeit im Rahmen der verbal deklarativ episodischen Gedächtnisbildung konnte gestützt werden. Die Annahme defizitärer Langzeitkomponenten (Konsolidierung und Speicherung, Abruf) muss verworfen werden.

Das initiale Lernprofil der untersuchten Patientenstichprobe mit persistierender Positivsymptomatik konvergiert mit zahlreichen Befunden zu einer reduzierten initialen Lernleistung bei Patienten mit schizophrener Mischsymptomatik (Beatty et al., 1993; Bilder et al., 2000; Gold et al., 2000; Moritz et al., 2001; Mueller et al., 2004; Saykin et al., 1991). Die Enkodierungsdefizite beruhen vermutlich auf einer reduzierten Fähigkeit zur Generierung und Anwendung semantisch orientierter Strategien für eine tiefere Informationsverarbeitung bei der Einspeicherung von Lernmaterial (Brébion et al., 2004). Eine Kombination ausgeprägter Enkodierungs- und Abrufdefizite mit einer moderat verringerten Behaltensleistung als Ursache der Gedächtnisstörungen kann bei der Subgruppe von Patienten mit persistierender Positivsymptomatik nicht bestätigt werden. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem derzeit relativ stabil replizierten Lern- und Gedächtnisprofil heterogener schizophrener Stichproben (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1.2). Hierauf wird im Diskussionsabschnitt zur zweiten Hypothese näher eingegangen (siehe Seite 234ff.). Einschränkend soll darauf hingewiesen werden, dass dieses Defizit des Kurzzeitspeichers nicht unabhängig von den Minderleistungen in basalen Aufmerksamkeitsfunktionskomponenten betrachtet werden darf (Hartman et al., 2003).

Eine linkshemisphärische Aktivität des Cortex prefrontalis dorsolateralis und des Gyrus frontalis inferior bei der Enkodierung verbaler Informationen wurde vielfach gestützt (Casasanto et al., 2002; Dolan & Fletcher, 1997; Fletcher & Henson, 2001; Jonides et al., 1998; Kirchhoff et al., 2000; Lee et al., 2000; Lepage et al., 2000; Tulving et al., 1994; Wagner et al., 1998). Frontalen Cortexarealen wird im Rahmen von Enkodierungsprozessen neben kurzfristigen Aufrechterhaltungsprozessen eine initial sortierende und ordnende

Funktion für die weitere Verarbeitung zugesprochen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.3). Funktionell bildgebende Verfahren stützen Minderaktivierungen schizophrener Patienten in diesen neuronalen Strukturen (Achim & Lepage, 2005; Hofer et al., 2003; 2003a), welche nicht durch Leistungsunterschiede, krankheits- oder behandlungsbedingte Faktoren (Krankheitsstadium, Medikation) erklärbar waren. Die in dieser Arbeit vorliegende Betonung der Gedächtnisstörung in Aspekten, die dem Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden können (Helmstaedter et al., 2001; vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.8), deckt sich mit klinischen Befunden bei isolierter Läsion temporal kortikaler Areale ohne Mitbeteiligung temporomesialer Strukturen (Helmstaedter & Elger, 1996; Helmstaedter, Gleissner, Di Perna & Elger, 1997). Eine Mitbeteiligung mesialer Anteile des Temporallappens (Hippocampus, entorhinaler und parahippocampaler Cortex) führt über die Lernstörung hinaus zu Schwierigkeiten bei der Konsolidierung von Informationen und deren Abruf aus dem Langzeitgedächtnis. Funktionell wird dem Gyrus temporalis medius die kontextuelle Herstellung einer zeitlichen und örtlichen assoziativen Verknüpfung der Information zugesprochen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.3). In dieser Verknüpfung neuer und abgespeicherter Gedächtnisspuren erklärt sich die zentrale Rolle des medialen Temporallappens bei der Konsolidierung neuer Informationen, wobei das hippocampale System für die Integration aller an verschiedenen neokortikalen Orten repräsentierten Teilaspekte einer Informationen bedeutsam zu sein scheint (Squire, 1983). Patienten mit Temporallappenepilepsie unter Beteiligung mesialer Strukturen zeigen neben Beeinträchtigungen in diesen Funktionen auch eine im Vergleich zur Lernleistung schwächere Wiedererkennensleistung. Diese ist Ausdruck einer längerfristigen Speicherstörung, vermutlich bedingt durch einen vorzeitigen Verfall von Gedächtnisspuren (Benke et al., 2007; Helmstädter et al., 2001). Als pathologisch-anatomisches Substrat gilt eine Hippocampussklerose, eine Hippocampusathrophie und der Verlust der hippocampalen Binnenstruktur (Baumgartner, 2008). Da die vorliegenden Befunde insgesamt nicht für eine Beeinträchtigungen der Langzeitkomponenten des Gedächtnisses sprechen, besteht der Hinweis, dass diese pathologischen Substrate bei dem Gedächtnisdefizit der Patienten mit persistierender Positivsymptomatik nicht zutreffen (vgl. auch Absatz zur vierten Hypothese). Bei schizophrenen Patientenstichproben ohne dieses selektive psychopathologische Merkmal wurden hingegen vielfach Konsolidierungs- und Abrufdefizite im Vergleich zu Gesunden repliziert (Aleman et al., 1999; Beatty et al., 1993; Bilder et al., 2000; Calev et al., 1991; Gold et al., 2000; Moritz et al., 2001; Mueller et al., 2004, Nathaniel-James et al., 1996; Paulsen et al., 1995; Perry et al., 2000; Rund & Borg, 1999; Saykin et al., 1991; Schroeder et al., 1996) und mit mediotemporalen Dysfunktionen in Zusammenhang gebracht (Brewer et al., 1998; Daum & Schugens, 2002; Dolan & Fletcher, 1997; Fernandez & Tendolkar, 2001; Fernandez et al., 1998; Kirchhoff et al., 2000; Wagner et al., 1998; Weis et al., 2004). Eine Kombination von verminderter Enkodierungsfähigkeit mit reduzierten

Fähigkeiten, neue Informationen mit bestehenden Gedächtnisinhalten zu verknüpfen (Konsolidierung) und längerfristig gespeicherte Informationen abzurufen, wird in diesen Untersuchungen als zentrale Ursache der Gedächtnisstörungen bei Schizophrenie diskutiert (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.2). Die Spezifität des beobachteten reinen Lerndefizits bei Patienten mit persistierender Positivsymptomatik bleibt offen. Befunde aus Untersuchungen mit vergleichbaren selektiven Stichproben liegen nicht vor. Befunde aus Gruppenvergleichen schizophrener Patienten mit und ohne produktive Symptomatik sind aufgrund differierender Test- und Stichprobencharakteristika nicht vergleichbar. Die Arbeitsgruppen um Kremen (1994) und Waters (2009) verwendeten unterschiedliche Untersuchungsverfahren des Gedächtnisses (Geschichten vs. Wortlistenlernen), unterschiedliche Auswertungsparameter (absoluter Abruf vs. Behalten prozentual zur Lernleistung) und Kategorisierungskriterien der Stichprobe. Kremen et al. (2004) setzten für den Einschluss das Vorliegen eines systematisierten Wahns im Krankheitsverlauf, nicht jedoch zum Untersuchungszeitpunkt, voraus. Bei Waters et al. (2009) wiesen die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt Ich-Störungen und/oder auditorisch-verbale Halluzinationen auf. Die Psychopathologie des nicht bizarren Wahns blieb unberücksichtigt. Im Rahmen des benötigten weiteren Forschungsbedarfs sollte der Homogenität untersuchter Stichproben und der Verwendung standardisierter Testparameter von Listlernverfahren Rechnung getragen werden.

Hinsichtlich des Zusammenhangs neuroleptischer Medikation mit kognitiven Defiziten assoziiert eine höhere Dosis Chlorpromazinäquivalenz im Wesentlichen mit geringeren Lern- und Gedächtnisleistungen (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.2). Das Korrelationsausmaß ist jedoch als gering zu erachten. Das korrelative Befundprofil spricht nach Alpha-Korrektur insgesamt für einen sehr geringen Zusammenhang der neuroleptischen Behandlung mit den kognitiven Defiziten (vgl. Tabelle 59 und 61 im Anhang I). Letztlich muss die Zusammenhangsbegründung aufgrund des Studiendesigns ohne randomisiert kontrollierte neuroleptische Behandlung offen bleiben (Bilder, Turkel, Lipschutz-Broch & Lieberman, 1992; Bilder et al., 2000). Grundsätzlich könnte die neuroleptische Medikation die kognitiven Defizite bedingen oder umgekehrt, die Merkmale könnten sich wechselseitig bedingen oder in einem indirekten Zusammenhang bestehen.

*Zusammenfassend* ist festzuhalten, dass eine Beeinträchtigung des Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnisses mit assoziierter defizitärer Enkodierung bei der verbal deklarativ episodischen Gedächtnisbildung in der Stichprobe von Patienten mit persistierender Positivsymptomatik verifiziert wurde. Eine Kombination von Enkodierungsdefiziten mit einer reduzierten Fähigkeit, neue Informationen mit bestehenden Gedächtnisinhalten zu verknüpfen, sowie einem frühzeitigen Verfall von Gedächtnisspuren und gestörter Reproduktion gespeicherter Informationen aus dem Langzeitgedächtnis als Ursache der Gedächtnisstörung konnte nicht gestützt werden. Diese Betonung der Gedächtnisstörung als

Lerndefizit spricht für frontale (Cortex prefrontalis dorsolateralis, Gyrus frontalis inferior) und kortikal begrenzte temporale Dysfunktionen. Funktionell ist von einer reduzierten initial sortierenden und ordnenden Funktionsfähigkeit sowie gestörten kurzfristigen Aufrechterhaltungsprozessen für eine weitere Verarbeitung neuer Informationen auszugehen.

*Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen.* Die Unterhypothese 1.3 postuliert ein Defizit der Patientengruppe mit persistierender Positivsymptomatik in Aspekten des mentalen Haltens und Manipulierens als Arbeitsgedächtnisfunktion (vgl. Kapitel II, Abschnitt 7). Die beobachtbaren Gruppeneffekte zu Ungunsten der Patienten in fast ausnahmslos allen Parametern kognitiver Testverfahren, welche mit dem Arbeitsgedächtnis oder einzelnen Subkomponenten assoziiert werden (BZT, Merkspanne „vor- und rückwärts“ über die verbale und non-verbale Modalität, VLMT: Perseverationen, Interferenzen; vgl. Kapitel IV, Abschnitte 3.1, 3.2 und Kapitel III, Abschnitte 10.4 bis 10.6 und 10.8), stützen eine Beeinträchtigung verschiedener Komponenten des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (2003; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1.3):

Es ist von einem klinisch relevanten Defizit beider Kurzzeitspeichersysteme, der „phonologisch-artikulatorischen Schleife“ und dem „visuell-räumlichen Skizzenblock“, auszugehen. Diese Minderleistungen reflektieren eine reduzierte (ultra)kurzfristige Speicherfähigkeit von Informationen (vgl. Kapitel II, Abschnitte 5.1.1 bis 5.2.1; 6.1.1.1 und 6.1.1.3). Letztlich steht nur der Befund einer unauffälligen Anzahl von Wiederholungen im VLMT hiermit nicht im Einklang. Diese adäquate Leistung verweist auf eine ungestörte kurzfristige Aufrechterhaltung bereits genannter Wörter während des Abrufs weiterer relevanter Wörter und stattfindender Abgleichsprozesse. Diese Diskrepanz könnte in einer vergleichsweise geringeren Sensibilität von Fehlerparametern begründet sein (Helmstaedter et al., 2001; Lezak et al., 2004). Aufgrund der konzeptuellen Nähe der Kurzzeitspeicherkomponenten des Arbeitsgedächtnisses zum Modell multipler Aufmerksamkeitssysteme und dessen quantitative Basiskomponente (vgl. Kapitel II, Abschnitt 5.1) erfolgte die empirisch Einordnung der Befunde und die Diskussion assoziierter neuronaler Implementierungen im ersten Absatz des Abschnitts zu Hypothese 1. Weiterhin stützen die Befunde eine reduzierte Fähigkeit zur mentalen Manipulation von Informationen. Es ist somit von einer defizitären „zentralen Exekutive“ im Arbeitsgedächtnis auszugehen.

Der „zentralen Exekutive“ nach Baddeley (1986, 2000, 2003) werden ebenso wie dem neuropsychologischen Konzept der „Exekutivfunktionen“ höhere kognitive Prozesse zugeordnet, welche für ein flexibles, zielgerichtetes und intentionales Verhalten notwendig sind (vgl. Kapitel II, Abschnitte 5.3 und 5.4). Die Verifizierung gestörter exekutiver Prozesse bei Patienten mit persistierender Positivsymptomatik konnten im Rahmen dieser Untersuchung durch nachfolgende Befunde weiter gestärkt werden (vgl. Unterhypothese 1.4 in Kapitel II, Abschnitt 7): Die Patienten weisen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine

reduzierte Fähigkeit zur Variation des Denkens und Handelns auf (kognitive Flexibilität, TMT B; vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.3 und Kapitel IV, Abschnitte 6.1.1 und 6.1.2), was in einer beeinträchtigten Anpassungsfähigkeit an variierende Situationsaspekte zum Ausdruck kommt. Die defizitäre formallexikalische Wortflüssigkeit (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.9 und Kapitel IV, Abschnitte 6.1.1 und 6.1.2) der schizophrenen Patienten weist im Rückgriff auf die von Azuma et al. (2004) postulierten exekutiven und aufmerksamkeitsbezogenen Basis-komponenten auf beeinträchtigte Selbstbeobachtungsprozesse, auf eine reduzierte Inhibitionsfähigkeit vorausgegangener Antworten und auf eine defizitäre aktive Generierung verschiedener Abrufstrategien für einen Zugang zu neuen Wörtern (Handlungsplanung und -steuerung) hin. Die beobachteten Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisdefizite spiegeln die vorherige empirische Befundlage (Aleman et al., 1999; Beatty et al., 1993; Blanchard & Neale, 1994; Bilder et al., 2000; Bruder et al., 2004; Condray et al., 1996; Conklin et al., 2000; Dickinson et al., 2007; Dollfus et al., 2002; Gold, 1997; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Hoff et al., 1992; Huguelet et al., 2000; Hutton et al., 1998; Lee & Park, 2005; Mohamed et al., 1999; Mueller et al., 2004; Riley et al., 2000; Salamè et al., 1998; Saykin et al. 1991, 1994; Sullivan et al., 1996; Szöke & Trandafir, 2008; Thoma & Daum, 2008; Zakzanis et al., 2000). Defizitäre Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Erkrankungen des schizophrenen Spektrums scheinen eher unabhängig von klinisch phänomenologischen Charakteristika zu bestehen. Einschränkend bildete sich eine reduzierte Inhibitionsfähigkeit interferierender Situationsaspekte im Fehlertyp „Interferenzen“ des VLMT (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.1) und in einem progressiv veränderten Antwortverhalten im CPT-IP nicht ab. Die Patientenstichprobe zeigte zwar im Vergleich zu Gesunden einen signifikant veränderten Antwortstil (CPT-IP LogBeta), jedoch in Richtung einer konservativen Reaktionstendenz. Eine reduzierte Inhibitionsfähigkeit interferierender und vorherrschender Situations- oder Handlungsaspekte wurde vielfach repliziert (Barch et al., 2002; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Hilger & Kasper, 2002) und mit einem gestörten kognitiven Kontrollmechanismus des Arbeitsgedächtnisses assoziiert (vgl. Absatz zu Hypothese 5). Im Gegensatz zu dieser Untersuchung kamen in der Empirie jedoch Testverfahren (Stroop-Test, CPT-AX mit inkongruenten Distraktorreizen) zum Einsatz, welche eine konzeptuell hohe Sensitivität für Inhibitionsprozesse besitzen (Barch et al., 2002; Heinrichs & Zakzanis, 1998). Demnach könnte die mangelnde Replikation gestörter Inhibitionsprozesse in der vorliegenden Arbeit ein Charakteristikum der hoch selektiven Stichprobe spiegeln und/oder auf einer zu geringen inhibitorischen Anforderung der Aufgabe beruhen. Mit den zuvor geschilderten Befunden zur exekutiven Funktionsfähigkeit kann die Hypothese 1.4 als größtenteils verifiziert gelten (vgl. Kapitel II, Abschnitt 7). Eine mangelnde Inhibitionsfähigkeit konnte nicht ausreichend belegt werden.

Der Cortex prefrontalis dorsolateralis scheint als Lokalisation exekutiver Funktionen eine zentrale Rolle zu spielen (Audenaert et al., 2000; Gaillard et al., 2000; Kochlin et al., 1999; Levin et al., 2001; Lurito et al., 2000; Newman et al., 2003; Phelps et al., 1997; Rasser et al., 2005; Schall et al., 2003; Stuss et al., 1998). Es ist davon auszugehen, dass exekutive Funktionen nicht auf der Aktivität dieses einzelnen Cortexareals beruhen, sondern ein frontosubkortikales Netzwerk zugrundeliegt. Hierbei wird von einer funktionellen Verbindung des Cortex prefrontalis dorsolateralis mit dem anterioren Gyrus Cinguli, dem dorsolateralen Nucleus caudatus, dem Pallidum sowie dem ventralen und medialen Thalamus ausgegangen. Hirnstrukturelle Untersuchungen schizophrener Patienten belegten eine Volumenreduktion des Cortex prefrontalis dorsolateralis, welche auf einer Verminderung der grauen Hirnsubstanz zu beruhen scheint (Goldstein et al., 1999; Gur et al., 2000; Pierri et al., 2001; Wright et al., 1999; vgl. Kapitel II, Abschnitt 3.5.2). Es wird davon ausgegangen, dass diese hirnstrukturellen Veränderungen der Störung des frontosubkortikalen Netzwerks und/oder spezifischer Strukturen in diesem Netzwerk zugrundeliegen und wiederum funktionell in verminderten Leistungen bei der Bearbeitung kognitiver Testverfahren zur Erfassung von Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisfunktionen zum Ausdruck kommen (McCarley et al., 1999; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1.4). Zahlreiche funktionell bildgebende Studien beschreiben unter Anwendung verschiedener Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisparadigmen (z. B. CPT-AX, WCST, Go-NoGo und n-back-Tasks) insbesondere dorsolateral-präfrontale Minderaktivierungen schizophrener Patienten (Arce et al., 2006; Barch et al., 2001; McDonald & Carter, 2003; Perlstein, Dixit, Carter, Noll & Cohen, 2003; Schröder et al., 1996; Volz et al., 1999). Ein ursächlicher Zusammenhang mit einer geringeren Testleistung als Erklärung der verminderten Aktivierung konnte weitgehend ausgeschlossen werden (Honey, Bullmore & Sharma, 2002). Auch wurde dieser Befund an neuroleptikanaiven Patienten beobachtet (Barch et al., 2001). Invers zum Konzept der Hypofrontalität verstärkte sich über die letzten Jahre die Evidenz für eine verstärkte Aktivierung schizophrener Patienten in diesem Cortexareal (Callicott et al., 1999, 2003; Manoach, 2003). Callicott et al. (2000, 2003) und Manoach (2003) erklären die gegenläufigen Beobachtungen von Hypo- und Hyperfrontalität im Rückgriff auf Befunde zum Ausmaß dorsolateral-präfrontaler Aktivierung in Abhängigkeit der Arbeitsgedächtnisbelastung durch die Aufgabenanforderung: Die Aktivierungskurve verlaufe in Abhängigkeit von der Kapazitätsauslastung im Arbeitsgedächtnis. Dabei steige sie zunächst mit zunehmender Aufgabenkomplexität bis zu einer Belastungsgrenze an und falle dann mit weiter ansteigender Aufgabenanforderung wieder ab. Letzteres zeige sich auf Verhaltensebene in einer defizitären Leistung. Die Autoren gehen davon aus, dass bei Schizophrenen dieser umgekehrt U-förmige Zusammenhang der Aktivierung arbeitsgedächtnisbezogener Hirnregionen mit der Leistung des Arbeitsgedächtnisses grundsätzlich vergleichbar ist, jedoch nach links verschoben. D. h. geringere

Aufgabenanforderungen gehen bei Schizophrenen mit stärkerer Aktivierung im Vergleich zu Gesunden einher (Hyperaktivität), bei weiter zunehmender Aufgabenanforderung ist die Kapazitätsgrenze früher erreicht und eine kompensatorische Hypoaktivität setzt zeitnaher ein. Diese Verschiebung wird auf eine kapazitätslimitierende Verarbeitungsstörung des Cortex prefrontalis dorsolateralis durch die Nutzung ineffizienter Strategien zur Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben attribuiert: Die Hyperaktivität geht auf eine grundsätzlich ineffiziente Nutzung neuronaler Ressourcen zurück, während die Hypoaktivität die reduzierte allgemeine Kapazität des Systems (AG-Spanne) spiegelt.

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass die Patientengruppe im Vergleich zu Gesunden bedeutsame Defizite in verschiedenen exekutiven Teilfunktionen inklusive der Kontrollinstanz („zentrale Exekutive“) des Arbeitsgedächtnisses aufweist. Insgesamt ist eher von einem umfassenden substanziellen Defizit exekutiver Funktionen inklusive Arbeitsgedächtnisleistungen als von gestörten spezifischen exekutiven Einzelleistungen auszugehen. Dieser Befund spricht für eine Dysfunktion des Cortex prefrontalis dorsolateralis mit frontosubkortikalem Netzwerk.

*Schlussfolgerung.* Ein großer Forschungsaufwand in den letzten Jahrzehnten richtete sich auf die Verifikation neurokognitiver Defizit bei Schizophrenie (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1). Im Einklang mit dem empirischen Konsens substanzieller Leistungsminderungen mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Variabilität im Beeinträchtigungsgrad über verschiedene neuropsychologische Funktionsbereiche und deren Subkomponenten wiesen die Patienten mit persistierender Positivsymptomatik in insgesamt 12 von 15 Testparametern Minderleistungen auf. Verifiziert wurden eine reduzierte allgemeine Informationsverarbeitungskapazität und -geschwindigkeit und in Bezug auf höhere Teilprozesse der Aufmerksamkeit eine defizitäre Fähigkeit zur Fokussierung der Aufmerksamkeit, zur Unterdrückung der Aufmerksamkeitsablenkung sowie zu deren längerfristigen Aufrechterhaltung. Eine verbal deklarativ episodische Gedächtnisstörung liegt in Form eines Lerndefizits vor und es ist von einem umfassenden substanziellen Defizit exekutiver Funktionen inklusive Arbeitsgedächtnisleistungen in Abgrenzung zu gestörten spezifischen exekutiven Teilleistungen auszugehen. Die zuvor dargestellten Ergebnisse reflektieren mit zwei Ausnahmen keine wesentlichen Unterschiede zu Defiziten, welche an Patienten des schizophrenen Formenkreises ohne das Charakteristikum vorliegender persistierender Positivsymptomatik beobachtet wurden:

1. Eine Kombination von Defiziten der Enkodierung und Kondolidierung neuer Informationen sowie gestörter Reproduktion gespeicherter Informationen aus dem Langzeitgedächtnis als Ursache verbaler Lern- und Gedächtnisdysfunktionen wurde nicht repliziert (vgl.

Absatz „Lernen und Gedächtnis“). Auf die Ausprägung und Selektivität des reinen Lerndefizits wird im Rahmen der Hypothese 2 eingegangen.

2. Eine reduzierte Inhibitionsfähigkeit interferierender Situationsaspekte war nicht beobachtbar. Als mögliche Erklärungen wurden Testcharakteristika diskutiert und eine Spezifität der selektiven Subgruppe aus dem schizophrenen Spektrum in Erwägung gezogen. Hierauf wird nochmals im Absatz zu Hypothese 5 Bezug genommen.

Neuropsychologische Theorien der Schizophrenie fokussierten lange Zeit auf zwei zentrale Annahmen, nämlich der temporal-hippocampalen und präfrontalen Dysfunktion (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1). Im Rückgriff auf die zuvor diskutierten neuronalen Implementierungen geben die beeinträchtigten Funktionsbereiche und deren defizitäre Teilleistungen Hinweise auf Dysfunktionen frontosubkortikaler Netzwerke bei schizophrenen Patienten mit persistierender Positivsymptomatik. Die gestörte Zusammenarbeit funktionell gekoppelter Areale impliziert eine mangelhafte Abstimmung der Aktivierungen und Deaktivierungen miteinander interagierender Strukturen, wobei inferior-frontale und dorsolateral präfrontale Areale eine zentrale Rolle zu spielen scheinen. Die kortikosubkortikalen Verschaltungen und Vernetzungen beziehen insbesondere thalamische Strukturen und den anteriorer Gyrus Cinguli ein. Das Lern- und Gedächtnisprofil liefert keine Hinweise auf eine temporo limbische Beteiligung mit mesialen Strukturen. Die Dysfunktion scheint auf kortikale temporale Areale begrenzt. Auf die relative Spezifität dieser Funktionseinheiten wird in Hypothese 2 eingegangen.

*Hypothese 2: Kognitives Defizitprofil.* Das kognitive Defizitprofil auf neuropsychologischer *Dimensionsebene* spricht für eine Akzentuierung der Leistungsminderungen in den Bereichen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen. In beiden Funktionsbereichen liegen mittelschwere Defizite vor, während die Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizit sich nur als geringfügig erwiesen. Die Beeinträchtigung der verbalen Lern- und Gedächtnisfunktion ist klinisch als nicht relevant zu beurteilen (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.5). Das Leistungsdefizit über alle neuropsychologischen Dimensionen liegt im leichtgradigen Bereich ( $\emptyset$  z-Wert = -1.19). Dieses kognitive Defizitprofil verifiziert die zweite Hypothese in Teilen. Eine Akzentuierung exekutiver Leistungsdefizite konnte repliziert werden. Patienten mit einer hohen Ausprägung auf diesem Faktor zeigen ein ausgeprägtes Defizit bei der kognitiven Flexibilität und eine deutlich reduzierte Wortflüssigkeit. Eine Akzentuierung des verbalen Lern- und Gedächtnisdefizits wurde hingegen nicht repliziert. Stattdessen weisen die schizophrenen Patienten mit persistierender Positivsymptomatik eine akzentuierte Informationsverarbeitungsverlangsamung als Charakteristikum auf. Hohe Ausprägungen auf diesem unipolaren Faktor sprechen für ein Defizit der psychomotorischen

Koordinations- und Informationsverarbeitungsprozesse, für eine reduzierte Daueraufmerksamkeit und für eine abnehmende Diskriminabilität unter High-Speed-Bedingung (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.4).

Betrachtet man das kognitive Defizitprofil auf *Parameterebene*, variiert das Defizitmaß zwischen unauffälligen Leistungen und schwergradigen Defiziten (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.5). Schwere Defizite (z-Wert  $> -2.0$  SD) sind bei der visuellen Überblickgewinnung und Aufmerksamkeitsfokussierung sowie der kognitiven Flexibilität beobachtbar. Mittelschwere Defizite (z-Wert  $> -1.5 \leq -2.0$ ) betreffen die längerfristige Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung, das Arbeitsgedächtnis, psychomotorische Koordinations- und Informationsverarbeitungsprozesse sowie die Informationsverarbeitungskapazität. Leichtgradige Defizite (z-Wert:  $> -1.0 \leq -1.5$ ) ergaben sich bei der Diskriminabilitätsfähigkeit, der formallexikalischen Wortflüssigkeit und der verbalen Lern- und Wiedererkennungsfähigkeit. Die Signaldetektionsparameter des CPT-IP lassen darüber hinaus erkennen, dass die Ursache der Minderleistung in der längerfristigen Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung nicht auf einer klinisch relevanten Veränderung im Antwortstil beruht, sondern eine klinisch bedeutsame globale Reduktion der Aufmerksamkeitskapazität vorliegt.

Der *Vergleich des kognitiven Defizitprofils auf Dimensions- und Parameterebene* lässt den Schluss zu, dass die Akzentuierung des Faktors „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ primär auf Minderleistungen in psychomotorischen Koordinations- und Informationsverarbeitungsprozessen (ZST) und in der längerfristigen Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung unter High-Speed-Bedingung (CPT-IP Hits) beruht. Die Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität (TMT B) determinieren das relative Defizit des neuropsychologischen Faktors „Exekutive Funktionen“. Das ausgeprägte Defizit in der Version A des TMT mittelt sich im Faktor „Aufmerksamkeit“ heraus (vgl. Kapitel IV, Abschnitte 3.4 und 3.5). Auf letzteren bipolaren Faktor lädt neben dem TMT A der Wiederholungsfehler des VLMT. Bei Personen mit einer reduzierten Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung erfolgt eine kurzfristige Aufrechterhaltung von Informationen während der Abgleichsprozesse im Abruf weiterer Gedächtnisinformationen ungestörter und umgekehrt. Dieses Muster trifft nicht systematisch zu: Eine Post-Hoc-Analyse in der Patientengruppe zeigt, dass die verbale Merkspanne signifikant positiv mit der Version A des TMT korreliert. Auch bleibt festzuhalten, dass die Patienten keine erhöhte Wiederholungsneigung im Listenlernstest gegenüber Gesunden aufweisen.

Ein *akzentuiertes Exekutivdefizit* auf Basis einer Vielzahl von Leistungsminderungen in unterschiedlichen kognitiven Bereichen konnte vergleichsweise häufig repliziert werden (Bilder et al., 2000; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Riley et al., 2000; Townsend et al., 2001). Die determinierende kognitive Inflexibilität der Patienten gibt mit den angesprochenen exekutiv-planenden und shifting-Leistungen Hinweise auf eine spezifisch dorsolateral-

präfrontale und anterior cinguläre Dysfunktion. Die neuronale Implementierung der ebenso auf den Exekutivfaktor ladenden Wortflüssigkeit wird stärker superior medial frontal und links parietal assoziiert (Stuss et al., 1998), worin die geringere Determination des akzentuierten Defizits durch diese Funktion begründet zu sein scheint. Im Einklang mit diesem Befund bildet sich auf dem ebenfalls stark mit der Funktion des Cortex prefrontalis dorsolateralis assoziierten BZT ein mittelschweres Defizit ab. Der Arbeitsgedächtnisfaktor, von dem ebenfalls eine hohe Sensitivität für diese neuronale Implementierung zu erwarten wäre, erwies sich nicht als spezifisches Defizit. In Anbetracht der ladenden Testparameter (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.4) könnte ein Mittelungseffekt als Erklärung hierfür in Frage kommen, da die Patientengruppe keine signifikante Störung des Inhibitionsmechanismus als Teilaspekt dorsolateral-präfrontaler Funktionen aufweist und die verminderte Merkspanne (vor- und rückwärts) konsistent mit vorherigen empirischen Befunden um eine Standardabweichung liegt (vgl. Kapitel II, Abschnitte 6.1.1.1 und 6.1.1.2). Obwohl die „backward digit and spatial span“-Paradigmen wiederholt insbesondere mit Aktivierungen des dorsolateral-präfrontalen Cortex assoziiert wurden (Cabeza & Nyberg, 2000; Dolan & Fletcher, 1997; Henson, 2001), kann dem BZT zumindest für die verbale Modalität eine vergleichsweise höhere Aufgabenanforderung an mentale Umstellprozesse und damit eine vermutlich höhere Sensitivität für die zentrale Exekutive zugesprochen werden.

Eine *akzentuierte Informationsverarbeitungsverlangsamung* wird bei schizophrenen Patienten ohne das selektive Charakteristikum einer produktiven Symptomatik vergleichsweise seltener diskutiert, obwohl Hinweise unabhängig vom eingesetzten Testverfahren existieren (Dickinson et al., 2007; Mohamed et al., 1999; Riley et al., 2000; Saykin et al., 1994; Townsend et al., 2001; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.2). Die metaanalytische Untersuchung von Dickinson et al. (2007) zu dieser Fragestellung repliziert ein akzentuiertes Defizit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit einem mittleren Schweregrad von -1.57 über 37 repräsentative Studien im Vergleich zu verbalen Gedächtnis- (u. a. Wortlistenlernen), Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisfunktionen. Das Ausmaß in dieser Untersuchung geht auf Dimensionsebene fast punktgenau hiermit überein (z-Wert = -1.58), auf Parameterebene ist es ausgeprägter (ZST: z-Wert = -2.00). Letzter Wert liegt jedoch innerhalb der Leistungsvariabilität über verschiedene Studien mit leicht- bis schwergradigen Defiziten in dieser Funktion (Albus et al., 1999; Dickinson et al., 2007; Gold et al., 2009; Mohamend et al., 1999; Pukrop et al., 2003; Reichenberg et al., 2008; Riley et al., 2000; Rund & Borg, 1999; Simonsen et al., 2009). Dickinson et al. (2007) wiesen darauf hin, dass die Effektstärke nicht durch Studiencharakteristika (Stichprobengröße, Publikationsjahr, psychometrisches Verfahren, Erkrankungsschwere) erklärt werden konnte. Dickinson et al. (2007) werten diesen Befund als möglichen kognitiven Endophänotypen. Eine reduzierte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde in Angehörigen-, Zwillingen- und High-Risk-

Populationen sowie prämorbid repliziert (Byrne et al., 2003; Hawkins et al., 2004; Niendam et al., 2003). Die konträren Befunde aus Profilvergleichen kategorial-diagnostischer Subgruppen, welche substanzielle Leistungsunterschiede im „digit symbol“-Paradigma zwischen paranoiden und nicht-paranoiden Patienten nicht aufzeigen konnten (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.1), könnte auf die Instabilität der diagnostischen Subtypen sowie die Heterogenität der Vergleichsgruppen zurückgehen. Zudem blieben Gruppenvergleiche mit Gesunden aus. Hinsichtlich der neuronalen Implementierungen dieses akzentuierten Defizits wird auf den Absatz „Aufmerksamkeit“ der Hypothese 1 verwiesen.

Kontrovers wird der Beitrag der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu anderen kognitiven Funktionen diskutiert (Braff, 1993; Brébion et al., 1998, 2000; Dickinson et al., 2007; Sharma & Antonova, 2003). Theoretisch betrachtet erfordern alle höheren kognitiven Funktionen eine schnelle und problemlose Koordination verschiedener geforderter Operationen. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass dieser Aspekt in der vorliegenden Arbeit offen bleibt.

Im Einklang mit den zuvor geschilderten Befunden erwiesen sich der ZST und der CPT-IP (Hits) zur Unterscheidung zwischen den Studienteilnehmergruppen als geeignet. Insgesamt 89.6 % der Erkrankten des schizophrenen Formenkreises und 80.8 % der Gesunden konnten über diese beiden Testverfahren korrekt klassifiziert werden (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.3). Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit als Gemeinsamkeit vorgenannter Parameter (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.4) scheint somit Gesunde und Patienten mit persistierender psychotischer Symptomatik am besten zu differenzieren. Diese Klassifikationswerte liegen deutlich über den zu erwartenden Trefferquoten nach dem Zufallsprinzip. Für Rückschlüsse auf eine mögliche praktische Relevanz im Sinne einer Gruppenzugehörigkeitsprognose aufgrund der Merkmalsausprägung einer Person sind weitere Replikationen in vergleichbaren Stichproben empfehlenswert.

*Verbale Lern- und Gedächtnisdefizite* zählen bei Schizophrenie zu den validesten Befunden kognitiver Leistungsminderungen (vgl. Kapitel II, Abschnitte 6.1.1.2 und 6.1.2). Wie bereits im Absatz zu Hypothese 1 dargestellt, wurde in dieser Arbeit ausschließlich ein initiales Lerndefizit bei Patienten mit persistierender Positivsymptomatik repliziert. Umso konträrer zur bisherigen Empirie erwiesen sich die Lern- und Gedächtnisleistungen insgesamt sogar als diejenigen Funktionen, welche mit am geringsten und nicht klinisch relevant beeinträchtigt sind. Dies kann eher nicht auf Unterschiede im Testmaterial zurückgeführt werden, da selektive Lern- und Gedächtnisdefizite über verschiedene neuropsychologische Verfahren, u. a. verbale Listenlertests, repliziert wurden (Cirillo & Seidman, 2003; Gold et al., 2000; Mueller et al., 2004; Nathaniel-James et al., 1996; Paulsen et al., 1995). Neuropsychologische Leistungsvergleiche kategorial-diagnostischer Subgruppen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.1) geben Hinweise auf geringere Lern- und Gedächtnisdefizite

paranoider Patienten (Bornstein et al., 1990; Sengel et al., 1985). Es könnte sich demnach um ein spezifisches Charakteristikum einer Subgruppe von Patienten des schizophrenen Formenkreises handeln, bei denen die Psychopathologie primär durch produktive Symptomatik bestimmt ist. Drei Aspekte sollen jedoch nicht ungenannt bleiben: Die kognitiven Profilvergleiche kategorial-diagnostischer Subgruppen lieferten kein absolut einheitliches Bild in Bezug auf Lern- und Gedächtnisfunktionen (Langell et al., 1987; Selzer et al., 1997) und die Tendenz zu geringeren Leistungseinbußen bezogen sich auf verschiedene Funktionsbereiche. Letzteres kann jedoch auch in Einklang mit der vorliegenden Untersuchung gebracht werden, da der mittlere Defizitgrad über alle neuropsychologischen Funktionsbereiche als geringgradig zu bewerten ist (vgl. Kapitel III, Abschnitt 3.5) und im unteren Bereich dessen liegt, was von einer Vielzahl vorheriger neuropsychologischer Untersuchungen schizophrener Patientenpopulationen mit Misch- oder ausgeprägter Negativsymptomatik berichtet wird (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.2). Letztlich bedarf es zur Klärung der Fragen um die klinische Relevanz und die Spezifität des reinen Lerndefizits weiterer vergleichbarer Untersuchungen an schizophrenen Subpopulationen mit selektiver Merkmalsauswahl.

*Zusammenfassung und Schlussfolgerung.* Im Hinblick auf die Frage nach der Selektivität beeinträchtigter Funktionsbereiche weisen die Befunde der vorliegenden Untersuchung darauf hin, dass die Exekutivfunktionen und die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit relativ zu anderen kognitiven Dimensionen bei Patienten mit persistierender Positivsymptomatik stärker betroffen zu sein scheinen. Insbesondere die Akzentuierung des Exekutivdefizits zeigt sich nicht nur statistisch signifikant, sondern der Effektstärke kann eine klinische Relevanz zugesprochen werden (Abweichung  $> 0.5$  SD vom durchschnittlichen Defizit der anderen Dimensionen; Bilder et al., 2000, vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.5). Die reduzierte Fähigkeit zur längerfristigen Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung und die defizitären psychomotorischen Koordinations- und Informationsverarbeitungsprozesse unter High-Speed-Bedingung, als Determinanten des Faktors „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“, erwiesen sich als geeignet zur Unterscheidung zwischen den Studienteilnehmergruppen (Richtige Klassifikationen: 89.6 % der Erkrankten und 80.8 % der Gesunden).

Die Defizitakzentuierungen geben Hinweise auf relativ ausgeprägtere Dysfunktionen des Frontalhirns, insbesondere im Bereich des Cortex prefrontalis dorsolateralis, des Gyrus frontalis inferior sowie frontoparietalen Areale (vgl. Kapitel V, Hypothese 1 und Kapitel II, Abschnitt 5). Das leichtgradig generalisierte Defizit über alle kognitiven Funktionsbereiche ( $z$ -Wert = 1.19 SD) kann eine Störung in einer oder mehreren zentralen Strukturen (z. B. mesiale, limbische, frontale Strukturen), welche modulierende Funktionen in einem oder verschiedenen neuronalen Netzwerken besitzen, reflektieren. Es bleibt offen, ob die relative Dysfunktion des Frontalhirns diesen Einfluss ausübt. Der Befund des Lern- und

Gedächtnisprofils, des Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsfaktors und ihrer assoziierten neuronalen Substrate sprechen für eine solche Annahme. In Abgrenzung wäre auch ein Muster diffuser Dysfunktionen denkbar.

*Hypothese 3: Zusammenhang kognitiver Defizite mit schizophrener Positivsymptomatik.* Die Korrelationsanalysen stützen weder auf neuropsychologischer Dimensions- noch auf Parameterebene einen bedeutsamen Zusammenhang schizophrener Positivsymptomatik mit Aufmerksamkeits-, Lern-, Gedächtnis-, Arbeitsgedächtnis- und Exekutivfunktionen (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.1). Dieser Effekt erwies sich als unabhängig vom schizophrenen Differenzierungskonzept (zwei- und dreidimensionales Konzept der Schizophrenie). Eine Ausnahme ergab sich bei der Wiederholungsneigung im freien Abruf des Listenlerntests mit einer ausgeprägteren halluzinatorischen Symptomatik. Die Stärke des Zusammenhangs erweist sich als geringgradig ( $r < 0.5$ ). Einschränkend ist zudem zu beachten, dass die Patientengruppe keine klinisch relevante Wiederholungstendenz zeigt. Die dritte Hypothese wurde nicht verifiziert. Die Befunde stehen im Einklang mit empirischen Befunden neuropsychologischer Untersuchungen von klinisch heterogenen schizophrenen Stichproben. Die Ergebnisse liefern somit Hinweise, dass die bisherigen Falsifikationen eines Zusammenhangs kognitiver Defizite mit schizophrener Positivsymptomatik scheinbar nicht durch einschränkende Faktoren wie die Schwere und Art der Psychopathologie untersuchter Stichproben oder die Art verwendeter psychopathologischer und neuropsychologischer Messinstrumente bedingt sind (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.3). Die Ergebnisse sprechen nicht für gemeinsame neuropathologische Prozesse kognitiver Defizite und schizophrener Positivsymptomatik.

*Negativsymptomatik und Desorganisation.* Ein systematisches Zusammenhangsmuster konnte für die schizophrene Negativsymptomatik und die Desorganisation bei Patienten mit persistierender Positivsymptomatik nicht aufgezeigt werden. Über die schizophrenen Differenzierungskonzepte hinweg ging eine stärker ausgeprägte Negativsymptomatik nur mit einer reduzierteren selektiven Aufmerksamkeit einher (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.2). Die Stärke des Zusammenhangs ist gering. Die Desorganisation hing geringgradig mit ausgeprägteren Exekutivfunktionsdefiziten zusammen, welche in erster Linie die Wortflüssigkeit betreffen. Auf kognitiver Parameterebene zeigen Patienten mit ausgeprägterer Desorganisation zudem eine stärkeres Defizit des verbalen Arbeitsgedächtnisses und eine geringere initial verbale Lernfähigkeit. Beide Zusammenhangsmaße sind ebenso als geringgradig zu werten. Vorherige empirische Befunde stützen unabhängig vom Differenzierungskonzept der Schizophrenie tendenziell geringe bis moderate Zusammenhänge kognitiver Leistungsdefizite mit schizophrener Negativsymptomatik und mit Desorganisation (Addington & Addington, 2002; Bell et al., 1994; Berman et al., 1997; Bilder et al., 2000; Bozikas et al., 2004; Brébion et al., 1997; Cameron et al., 2002; Cuesta &

Peralta, 1995; De Gracia Dominguez et al., 2009; Henry & Crawford, 2005; Heydebrand et al., 2004; Lucas et al., 2004; Mass et al., 2000; Moritz et al., 2001, 2002; Nuechterlein, 1983; Pantelis et al., 2004; Paulsen et al., 1995; Thoma et al., 2007; Ventura et al., 2010; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.2, 6.2.3)

Konzeptuell besteht die Gefahr von Zirkelschlüssen, so dass sich die Frage stellt, ob Desorganisation und dysfunktionale Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisdefizite zwei distinkte Konzepte darstellen: Auf die PANSS-Dimension „Desorganisation“ lädt das Item „Mangel an Spontaneität und Sprachflüssigkeit“ und der Zusammenhang mit dem Faktor „Exekutivfunktionen“ geht in erster Linie auf den Effekt der reduzierten Wortflüssigkeit zurück. In diesem Sinne konnte im Rahmen von Post-Hoc-Analysen eine zunehmende Ausprägung dieses PANSS-Items mit einem negativeren z-Wert der Wortflüssigkeit festgestellt werden (vgl. Anhang I). Weiterhin korreliert eine mangelnde Abstraktionsfähigkeit, welche ebenfalls auf die Desorganisation lädt, signifikant mit einem ausgeprägteren Defizit der verbalen Arbeitsgedächtnisleistung (Merkspanne rückwärts) und einer reduzierteren verbalen Enkodierungsfähigkeit (VLMT; vgl. Anhang I). Die Abstraktion als psychische Leistung bezieht sich auf die Fähigkeit zur Reduktion von Informationen auf ihre wesentlichen Eigenschaften, so dass eine Weiterverarbeitung erfolgen kann. Die Fähigkeit zur Begriffs- und Regelbildung ist ein zentraler Teilaspekt bei Lernleistungen und mentalen Operationen. Die schwachen Assoziationen lassen insgesamt eher den Anschein entstehen, dass die im Rahmen des formalisierten klinischen Interviews der PANSS beurteilte Desorganisation und die neuropsychologischen Testverfahren unterschiedliche Aspekte der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises erfassen. Es bleibt offen, inwieweit die geringen Zusammenhangsmaße bei diesen Konzeptüberschneidungen auf unterschiedliche Beurteilungsgrundlagen im klinischen Interview (Bezugsgruppe: Schizophrene) und bei der neuropsychologischen Testung (Bezugsgruppe: Gesunde) zurückgehen.

Unter Berücksichtigung dieser nicht gänzlich auszuschließenden Konzeptüberschneidung und dem Aspekt, dass kein erklärter Varianzanteil über 17.3 % liegt, spricht das Korrelationsmuster für eine weitgehende Unabhängigkeit kognitiver Defizite und schizophrener Psychopathologie. Dieser Befund besteht unabhängig vom schizophrenen Differenzierungskonzept („Positiv- und Negativsymptomatik“ vs. „Dreidimensionales Konzept: Positiv, Negativ, Desorganisation“) und kognitiver Parameterebene (Einzelparameter- und Dimensionsebene). Das schwache Zusammenhangsmuster spricht nicht für die theoretischen Annahmen, dass die Desorganisation eine Folge reduzierter Exekutiv- und Arbeitsgedächtnisleistungen darstellt oder es sich um differierende Ausdrucksweisen einer Dysfunktion des Cortex prefrontalis dorsolateralis handelt (Gur & Gur, 1995; Kircher, 2003; Wolf et al., 2006). Unabhängig von den geschilderten schwachen Zusammenhängen ergab

sich zudem kein konsistentes Bild über alle mit diesen Funktionsbereichen assoziierten Testparameter.

Konzeptuell schließt das Negativsyndrom bei der Positiv-Negativ-Dichotomie formale Desorganisation ein, wie beispielsweise eine Spracharmut und einen Mangel an abstraktem Denkvermögen. Studien mit diesem Differenzierungskonzept (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.2) begrenzten zudem ihre korrelativen Analysen in der Regel auf das schizophrene Syndrom. Aufgrund dieser bislang unbefriedigenden Abgrenzung beider Symptomkomplexe ist keine Aussage möglich, inwieweit die berichteten Zusammenhangsmaße mit kognitiven Defiziten tatsächlich auf typische Negativsymptome zurückgehen (z. B. Affektverflachung, emotionaler Rückzug, soziale Passivität). Bei Bilder et al. (2000) ergaben sich Hinweise, dass zumindest Teileffekte auf formaler Desorganisation zu beruhen scheinen. Eine hohe Spracharmut korrelierte mit ausgeprägteren Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionsdefiziten. Konträr hierzu stellt die Assoziation kognitiver Leistungsminderungen mit dem Negativsyndrom ebenfalls im Rahmen des dreidimensionalen Differenzierungsansatzes einen verhältnismäßig stabilen Befund dar (Addington & Addington, 2002; Aleman et al., 1999; De Gracia Dominguez et al., 2009; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Heydebrand et al., 2004; Klingenberg et al., 2006; Mueller et al., 2004). Es bleibt festzuhalten, dass die Schwere des Negativsyndroms in der untersuchten Stichprobe als grenzwertig psychopathologisch zu werten ist (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 2). Die mangelnde Ausprägung der Negativsymptomatik zum Untersuchungszeitpunkt könnte die fehlenden Assoziationen ebenso begründen. Diese Stichprobencharakteristik lag auch für die Desorganisation vor. Die Rückführung der mangelnden Verifikation eines systematischen Zusammenhangsmusters auf die Faktorenlösung erscheint unwahrscheinlich. Zum einen erweisen sich die Ergebnisse über die schizophrenen Differenzierungskonzepte hinweg (PANSS Positiv- und Negativscore sowie Dimensionsausprägungen) als stabil, andererseits sprachen Post-Hoc-Analysen einzelner auf die Desorganisation ladenden Psychopathologien nach Alpha-Fehlerkorrektur kaum für Zusammenhänge mit kognitiven Defiziten (vgl. Anhang I).

*Schlussfolgerung.* In der vorliegenden Arbeit ergaben sich keine wesentlichen Indikatoren auf gemeinsame zugrundeliegende neuropathologische Prozesse kognitiver Defizite und schizophrener Psychopathologie bei Patienten mit persistierender Positivsymptomatik. Zur Vermeidung einer falsch-negativen Entscheidung und für eine definitive Beurteilung differenzieller neurokognitiver Korrelate schizophrener Symptomkomplexe sind Replikationen an weiteren Stichproben wünschenswert, welche ebenfalls in Bezug auf das Vorliegen einzelner schizophrener Syndrome (Positiv, Negativ oder Desorganisation) selektiv ausgewählt werden. Weiterhin erscheinen Längsschnittstudien an Populationen mit vergleichbaren homogenen Stichprobencharakteristika für kausale Interpretationen indiziert.

*Hypothese 4: Zusammenhang der Positivsymptomatik mit Intrusionen, Interferenzen und Antwortstil.* Die Erwartung, dass eine zunehmende Positivsymptomatik mit einem Anstieg der Intrusionen beim Listenlernen einhergeht, konnte nicht verifiziert werden. Unabhängig vom zugrundeliegenden Differenzierungskonzept schizophrener Psychopathologie wies die Diskriminationsfähigkeit von Erinnerungen aus internalen und externalen Quellen (VLMT Intrusionen; „reality source monitoring“) keine bedeutsamen Korrelationen mit der Positivsymptomatik auf. Korrelationsanalysen auf geringerem Abstraktionsniveau der psychopathologischen Skala (PANSS Wahn- und Halluzinationsitem) bestätigen diesen Befund. Es ist anzumerken, dass keine klinisch relevanten Störungen des Quellengedächtnisses repliziert werden konnten. Demnach scheint die Diskriminationsfähigkeit von Erinnerungen aus unterschiedlichen externalen Quellen (VLMT Interferenzen; „external source monitoring“) ebenso intakt wie von Erinnerungen aus internalen und externalen Quellen (VLMT Intrusionen; „reality source monitoring“). Auf eine weitere Auswertung des Fehlertyps „Interferenzen“ wurde verzichtet, da lediglich zwei Untersuchungsteilnehmer hier eine Abweichung von Null erkennen ließen (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.1).

Die Patienten zeigten eine tendenziell erhöhte Neigung zur externalen Quellenattribution eines Ereignisses (VLMT „decision error“; vgl. Kapitel II, Abschnitt 3.1). Dies reflektiert eine im Vergleich zu Gesunden erhöhte Tendenz zu falsch positivem Antwortverhalten beim Wiedererkennen. Fang- und Füllreize werden mit erhöhter Bereitschaft als Zielreize akzeptiert. Letzteres spiegelt eine Veränderung in Prozessen der Entscheidungsfindung in Richtung eines liberalen Antwortverhaltens, welche als ursächlich für Quellengedächtnisstörungen angesehen wird. Der Zusammenhang einer zunehmenden externalen Quellenattributionstendenz mit ausgeprägterer Positivsymptomatik (PANSS-Positivfaktor; vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.2) steht mit der Annahme der vierten Hypothese, nämlich einem liberaleren Antwortstil bei zunehmender Positivsymptomatik, im Einklang. Das Zusammenhangsmaß kann jedoch nur als leichtgradig gewertet werden. Ein systematisches Zusammenhangsmuster unabhängig vom schizophrenen Differenzierungskonzept konnte nicht erzielt werden. Der vorgenannte Zusammenhangsaspekt wurde zudem nicht hinsichtlich der Vermeidung des Alpha-Fehlers korrigiert. Auch ließen sich keine bedeutsamen Assoziationen mit einzelnen produktiven Symptomen (Wahn/Halluzinationen) erzielen. Der Hinweis für eine Verifizierung der vierten Hypothese in dem Teilaspekt einer Assoziation des „decision bias“ beim Wiedererkennen mit dem Positivsyndrom ist daher als sehr schwach zu werten und scheint nicht für einzelne Positivsymptome spezifisch.

Die zuvor geschilderten Beobachtungen differieren von verschiedenen Befunden vorheriger empirischer Arbeiten, welche eine Assoziation der Positivsymptomatik mit defizitären Teilprozessen des Quellengedächtnisses und mit Veränderungen im Entscheidungsprozess replizierten (Bentall et al., 1991; Bentall & Slade, 1985; Brébion et al.,

1997a, 1998a, 1999; Brunelin et al., 2007; Cahill et al., 1996; Frith, 1996; 1999, 2005; Johns & McGuire, 1999; Johnson et al., 1993; Moritz et al., 2001; Morrison & Haddock, 1997; Rankin & O'Carroll, 1995; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.2). Im Hinblick auf Studien mit Listenlernparadigmen zur Erfassung von Quellengedächtnisprozessen (Brèbion et al., 1997a, 1998a, 1999; Moritz et al., 2001; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.4) bleibt Folgendes festzuhalten: Es gelang nicht, spezifische Zusammenhänge eines zunehmenden Wahns und/oder halluzinatorischen Symptomatik mit einer erhöhten Intrusions- oder Interferenzneigung sowie einer gesteigerten falsch positiven Wiedererkennenstendenz (Brèbion et al., 1998, 1999) aufzuzeigen. Im Gegensatz zu Moritz et al. (2001) ergab sich auch keine bedeutsame Assoziation der dimensional Ebene produktiver Symptomatik mit der Intrusionsneigung. Klinisch nicht relevant veränderte Intrusions- und Interferenztendenzen, Unterschiede in Stichprobencharakteristika (psychopathologisch heterogene Stichproben) und/oder eine womöglich nichtlineare Beziehung zur Positivsymptomatik könnten Gründe für die mangelnden Verifikationen sein. Der Zusammenhang einer zunehmenden generellen Positivsymptomatik mit einem liberaleren Antwortstil repliziert hingegen einen Befund um die Arbeitsgruppe von Brèbion (1998, 1999). Diese geringgradige Korrelation muss jedoch aufgrund einschränkender Aspekte vorsichtig betrachtet werden (vgl. vorherigen Absatz). Der fehlende Zusammenhang auf produktiver Symptomebene stützt eine mangelnde Spezifität des liberalen Antwortstils („decision bias“) für Halluzinationen oder Wahnerleben. Soziale Kognitionsparadigmen stärken die Bedeutung abnormer Prozesse in der Entscheidungsfindung bei schizophrener Positivsymptomatik (vgl. Kapitel II, Abschnitt 4). Die tendenziell vermehrten falsch positiven Wiedererkennensfehler („decision bias“; vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.1) bei hoch produktiv symptomatischen Patienten stehen hiermit zunächst im Einklang. Andererseits, bestünde ein Zusammenhang dieses Denkfehlers mit produktiv schizophrener Symptomatik, so wäre neben einem konsistenten Abbild auf korrelativer Ebene ein klinisch relevanter Gruppeneffekt bei der untersuchten Subgruppe mit hoch selektiv produktiver Merkmalsauswahl zu erwarten gewesen. Abschließend kann eine weitgehend fehlende Assoziation der Negativsymptomatik und Desorganisation mit vermehrtem falsch positivem Wiedererkennen als Hinweis auf die Spezifität liberal veränderter Entscheidungsprozesse mit Positivsymptomatik gewertet werden (Brèbion et al., 1998; 1999).

Konzeptuell beruht das Quellengedächtnis auf einer Kombination von Gedächtnis- und Entscheidungsprozessen (Johnson et al., 1993). Als zugrundeliegende Dysfunktionen werden Störungen in der Enkodierung von Informationen mit einhergehender reduzierter Qualität abgespeicherter kontextueller Informationen und/oder Störungen in Prozessen der Entscheidungsfindung („decision error“) postuliert. Trotz selektivem Enkodierungsdefizit bei der verbal deklarativ episodischen Gedächtnisbildung (vgl. Absatz „Lernen und Gedächtnis“

zu Hypothese 1) ergab sich in der vorliegenden Untersuchung keine beeinträchtigte Fähigkeit der kontextuellen Zuordnung („reality and external source monitoring“). Enkodierungsstörungen scheinen sich bei schizophrenen Patienten mit produktiver Symptomatik nicht auf den spezifischen kontextuellen Aspekt der Informationsquelle zu beziehen oder Quellengedächtnisstörungen beruhen eher auf abnormen Prozessen in der Entscheidungsfindung. Im Einklang hiermit wurden Störungen des Kontextgedächtnisses bislang im Wesentlichen mit Desorganisation und Negativsymptomatik assoziiert (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.4). Auch ergab sich unter Berücksichtigung des gesamten Lern- und Gedächtnisprofils keine generell verminderte Unterscheidungsfähigkeit gelernter und neuer Wörter. Dem Quellengedächtnis zugrundeliegende abnorme Entscheidungsprozesse in Abgrenzung zu Enkodierungsdefiziten stützt die Arbeitsgruppe um Brèbion (1998a, 1999). Die lediglich tendenziell veränderten Prozesse der Entscheidungsfindung führen in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht zu klinisch relevanten Quellengedächtnisstörungen. Von der These einer Enkodierungsstörung kontextueller Informationsaspekte, welche aufgrund ihrer geringen Ausprägung eine noch ausreichende Mitspeicherung kontextueller Merkmale gewährleistet und so die mangelnde Replikation reduzierter Diskriminationsfähigkeit erklärt, ist in Anbetracht fehlender Abrufdefizite nicht auszugehen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1.2 und Kapitel V, Absatz zu Lerndefiziten unter Hypothese 1). Letztlich ist aber auch an die vergleichsweise geringere Sensitivität der Fehlerparameter von Listenlertests im Vergleich zu den Hauptparametern zu denken (Helmstaedter et al., 2001; Lezak et al., 2004).

*Zusammenfassung und Schlussfolgerung.* Eine Verifikation von Quellengedächtnisstörungen („reality and external source monitoring“) bei schizophrenen Patienten mit persistierender Positivsymptomatik wurde verfehlt. Eine tendenziell erhöhte Bereitschaft zur externalen Quellenattribution eines Ereignisses („decision bias“) konnte aufgezeigt werden konnte. Das geringe Ausmaß scheint jedoch keine bedeutsamen Quellengedächtnisstörungen zu bedingen. Der liberale Antwortstil stützt die Bedeutung von Denkfehlern („cognitive bias“) bei schizophrener Positivsymptomatik (vgl. Kapitel II, Abschnitt 4). Allerdings sollte die Interpretation dieses Befundes im Hinblick auf verschiedene einschränkende Aspekte vorsichtig (vgl. zweiter Absatz zu Hypothese 4) und aufgrund des korrelativen Designs nicht kausal erfolgen. Im Rahmen der weiterführenden Forschung zu Entstehungsmechanismen schizophrener Positivsymptomatik ist zwecks sensitiverer Erfassung von Denkfehlern eine Fokussierung auf breitere Konzepte mit Berücksichtigung sozialer Kognitionen ratsam.

*Hypothese 5: Neuropsychologische Cluster und deren Charakteristika.* Bei der clusteranalytischen Bildung neuropsychologischer Subtypen ergab sich eine 3-Clusterlösung mit zwei Extremgruppen (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.3): Die Patienten des Clusters I weisen ein mit Gesunden vergleichbares Leistungsprofil in Lern-, Gedächtnis-, Arbeitsgedächtnis-,

Exekutiv- und Aufmerksamkeitsprozessen sowie eine noch unauffällige Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf. Patienten des Clusters II sind durch ein akzentuiertes schwergradiges Defizit in exekutiven Funktionen und ansonsten durchschnittlich leichtgradiger Funktionsminderung über die verschiedenen kognitiven Dimensionen hinweg neuropsychologisch charakterisierbar. Patienten, welche dem Cluster III zugeordnet wurden, weisen eine leicht- bis mittelgradige Leistungsbeeinträchtigung in vier von fünf neuropsychologischen Dimensionen auf. Lediglich die Dimension Aufmerksamkeit ist nicht klinisch relevant beeinträchtigt (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.3.1).

Ein Unterschied zu bisherigen empirischen Befunden besteht in der resultierenden Clusteranzahl. In der Mehrzahl vorheriger Studien mit clusteranalytischer Bildung neurokognitiver Subtypen wurde eine 4-Clusterlösung mit zwei Extremclustern repliziert (Allen et al., 1998; Goldstein et al., 1998; Goldstein & Shemanskey, 1995; Hill et al., 2002; Horan & Goldstein, 2003; Palmer et al., 2009; Seaton et al., 1999; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.6). Der kognitiven Heterogenität dieser Stichprobe von Patienten mit persistierender Positivsymptomatik liegt kein viertes Cluster mit akzentuiertem Defizit zugrunde. Das kognitive Leistungsprofil beider Extremcluster weist über alle Untersuchungen vergleichbare Charakteristika auf: Ein Extremcluster reflektiert eine normale kognitive Leistungsfähigkeit, während das andere mit einem globalen kognitiven Defizitprofil einhergeht (Goldstein et al., 1998; Heinrichs & Award, 1993; Hill et al., 2002). In der vorliegenden Untersuchung wurden ebenfalls zwei Extremcluster mit vergleichbaren Charakteristika repliziert (vgl. vorherigen Absatz). Ein Extremcluster zeigt Leistungen im Normbereich über alle kognitiven Dimensionen hinweg. Dieser Befund stützt die Ergebnisse von Hill et al. (2002) weitgehend. Das „normale“ Extremcluster war bei Hill et al. (2002) durch Leistungsminderungen innerhalb von einer Standardabweichung über alle kognitiven Bereiche charakterisiert. Eine Ausnahme stellte das verbale Gedächtnis mit einem leichtgradigen Defizit dar, welches in der vorliegenden Untersuchung leicht oberhalb der durchschnittlichen Leistung Gesunder lag ( $z$ -Wert = 0,4). Bei Heinrichs und Award (1993) lagen die  $z$ -Werte des „normalen“ Clusters alle über Null. Ein Vergleich mit den Ergebnissen von Goldstein et al. (1998) sowie Goldstein und Shemanskey (2005) ist aufgrund der fehlenden  $z$ -Transformation der Daten nicht möglich. Das zweite Extremcluster tendiert über alle Studien hinweg eher zu einem schwergradigen diffusen Defizitprofil (Goldstein et al., 1998; Heinrichs & Award, 1993; Hill et al., 2002; Horan & Goldstein, 2003). In der vorliegenden Untersuchung zeigen die Patienten dieses zweiten Extremclusters zwar Leistungsminderungen über fast alle Funktionsbereiche, jedoch variiert das Defizitmaß nur zwischen leicht- und mittelgradig (vgl. vorherigen Absatz). Der mittlere Defizitgrad liegt mit einem  $z$ -Wert von -1,26 im leichtgradigen Bereich. Dieser Befund weicht von der Empirie ab, steht jedoch im Einklang mit Befunden zu geringeren kognitiven Defiziten bei paranoiden Patienten (Bornstein et al., 1990; Broga &

Neufeld, 1981; Levin et al., 1989; Rosse et al., 1991; Rund, 1982/1983; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.2.1). Bei der leichtgradigen globalen Beeinträchtigung könnte es sich um ein Charakteristikum der schizophrenen Subgruppe mit vorherrschender produktiver Psychopathologie handeln (vgl. Absatz zu Hypothese 2).

Die weiteren kognitiven Subtypen variieren hinsichtlich ihres neuropsychologischen Defizitprofils. Beobachtbar ist in der Regel jedoch eine Leistungsminderung in einer Vielzahl kognitiver Funktionen mit ein oder zwei Bereichen, welche durch ein vergleichsweise schwergradigeres Defizit hervorstechen (Allen et al., 1998; Goldstein et al., 1998; Hill et al., 2002; Horan & Goldstein, 2003; Palmer et al., 2009; Seaton et al., 1999). Diese Charakteristika sind auch bei dem dritten kognitiven Subtyp (Cluster II) der vorliegenden Arbeit beobachtbar. Das Defizitmaß exekutiver Funktionen ist im Bereich einer schwergradigen Leistungsminderung im Vergleich zu Gesunden einzuordnen und erwies sich im Vergleich zur mittleren Beeinträchtigung über die anderen Funktionsbereiche als klinisch relevant akzentuiert (vgl. ersten Absatz zu dieser Hypothese). Eine Akzentuierung der exekutiven Leistungen in kognitiven Subtypen der 4-Clusterlösung, welche nicht zu den Extremclustern zählen, wird von anderen Autoren gestützt (Goldstein et al., 1998; Heinrichs & Award, 1993; Hill et al., 2002).

Als mögliche Gründe für die nicht erzielte Verifizierung einer 4-Clusterlösung in der vorliegenden Untersuchung können verschiedene Aspekte in Betracht gezogen werden:

- *Stichprobencharakteristika.* Konträr zur vorliegenden Untersuchung bestanden die Stichproben vorheriger clusteranalytischer Studien aus schizophrenen Patienten mit Mischsymptomatik (Goldstein et al., 1998; Goldstein & Shemanskey, 1995; Heinrichs & Award, 1993; Hill et al., 2002; Horan & Goldstein, 2003; McDermid & Vaz, 2002). Dieser Untersuchung liegt eine hoch selektive Stichprobe mit persistierender Positivsymptomatik zugrunde, aber im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungen auch ein geringer Anteil von Patienten mit anderer Spektrumsdiagnose (8.7 %: Wahnhafte oder Schizoaffective Störung). Bisherige Forschungsbefunde weisen jedoch nicht auf substantielle Unterschiede in den kognitiven Leistungsdefiziten zwischen diesen Diagnosegruppen hin (Bora et al., 2010; Reichenberg et al., 2008; Simonsen et al., 2009; vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.1).

- *Testcharakteristika.* Konträr zur vorliegenden Untersuchung setzen einzelne Arbeitsgruppen Verfahren zur Erfassung motorischer Leistungen ein (Goldstein et al., 1998; Goldstein & Shemanskey, 1995; Heinrichs & Award, 1993; Horan & Goldstein, 2003). Diese Forschungsgruppen replizierten ein viertes Cluster mit hervorstechenden motorischen Leistungsminderungen (Goldstein et al., 1998; Heinrichs & Award, 1993). Die mangelnde Replikation

einer neurokognitiven Subgruppe mit Akzentuierung des Lern- und Gedächtnisdefizits (Hill et al., 2002) geht auf die Besonderheit der Lern- und Gedächtnisleistung der untersuchten Stichprobe in dieser Arbeit zurück (vgl. Absatz zu Hypothese 2).

- *Charakteristika der Clusteranalyse.* Unter dem Begriff der Clusteranalyse werden unterschiedliche Verfahren zur Bildung homogener Teilmengen von Objekten anhand aller definierten Eigenschaften subsumiert. Unterschiede in der Bestimmung des Ähnlichkeitsmaßes, der Auswahl des Fusionierungsalgorithmus und des Entscheidungskriteriums bei der Bestimmung der Clusterzahl können verschiedene Clusterlösungen bedingen. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass in fast allen berichteten Studien ebenfalls die Ward-Methode mit der Quadrierten Euklidischen Distanz als Ähnlichkeitsmaß gewählt wurde (Goldstein et al., 1998; Goldstein & Shemanskey, 1995; Hill et al., 2002). Hill et al. (2002) bestätigten ihre 4-Clusterlösung darüber hinaus auch mittels iterativem Verfahren. Unklar bleibt, ob vergleichbar mit dem Vorgehen in der vorliegenden Untersuchung im ersten Schritt Ausreißer identifiziert und aus dem weiteren Clusterungsprozess ausgeschlossen wurden. Dies gilt als Voraussetzungen für sehr gute Partitionen und somit für eine „richtige“ Zuordnung der Elemente zu den Gruppen. Zudem kamen in einzelnen Untersuchungen keine kognitiven Funktionsscores zur Anwendung, sondern die Clusterbildung erfolgt auf neuropsychologischem Parameter-niveau (Goldstein et al., 1998; Goldstein & Shemanskey, 1995). Dies impliziert die Wahrscheinlichkeit korrelierter Variablen, was der Anwendbarkeit des Varianzkriteriums im Ward-Verfahren entgegensteht. Ebenfalls wurde in einigen Studien von einer initialen Standardisierung der Daten zwecks Sicherstellung der Vergleichbarkeit zwischen den Variablen abgesehen (Goldstein et al., 1998; Goldstein & Shemanskey, 1995).

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass die bislang in der Empirie als valide geltende 4-Clusterlösung in der vorliegenden hoch selektiven Stichprobe von Patienten mit persistierender Positivsymptomatik nicht replizierbar war. Zwei Extremcluster mit unauffälligem kognitiven Profil bzw. einem globalen Defizitprofil konnten verifiziert werden. Das mittlere Defizitmaß des letzteren Extremcluster ist als leichtgradig einzustufen. Eine schwergradige Defizitprägung dieses Extremclusters konnte nicht verifiziert werden. Dieses Ergebnis verifiziert die Erwartungen der fünften Hypothese in Teilen.

*Clusterunterschiede: Demografische Parameter.* Das Geschlecht, Bildungsniveau und Lebensalter unterschied sich weder zwischen den drei Clustern noch zwischen

einzelnen Clusterkombinationen. Im Einklang mit diesen Ergebnissen existieren Befunde verschiedener Autoren zu einem fehlenden Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und/oder dem Bildungsniveau des Betroffenen und der Clusterzugehörigkeit (Goldstein & Shemanskey, 1995; Heinrichs & Award; 1993; Hill et al., 2002). Einen multiplen Gruppeneffekt in Bezug auf die Bildung replizierten Goldstein et al. (1998) über alle ihrer drei Clusterlösungen (NP-Sets: 1. WAIS 2. Abstraktionsbatterie 3. kombinierte Testbatterie). Einschränkend ist festzuhalten, dass die Bildungsjahre der Patienten mit normaler kognitiver Leistung vergleichsweise höher sind, jedoch die Autoren hier bei keiner der Clusterlösungen auf Post-Hoc-Vergleiche eingehen. Goldstein und Shemanskey (1995) sowie Hill et al. (2002) stützen einen fehlenden Clustereffekt hinsichtlich der demografischen Variable Lebensalter. Konträr erwies sich das Ergebnis in Bezug auf das Alter bei Goldstein et al. (1998) sowie Heinrichs und Award (1993): Beide Studien sprechen für ein vergleichsweise geringeres Lebensalter des Subtyps mit unauffälligem kognitiven Leistungsprofil. Obwohl diese Patienten in der vorliegenden Untersuchung mit durchschnittlich 35.71 (SD = 10.10) Jahren die jüngste Gruppe darstellten, erreicht der Altersunterschied zu den anderen Clustern statistisch keine Bedeutsamkeit.

Ein Zusammenhang zwischen einem geringeren IQ und der Zugehörigkeit zum schweren diffusen globalen Defizitcluster wurde in der Empirie vergleichsweise häufig repliziert (Goldstein et al., 1998; Goldstein & Shemanskey, 1995; Hill et al., 2002). Horan und Goldstein (2003) stützen diesen Zusammenhang auch für die prämorbid Intelligenz und zeigten darüber hinaus ein konträres Ergebnis für das Cluster mit fast normalen kognitiven Funktionen. Das Untersuchungsdesign der vorliegenden Arbeit beschränkt sich auf die Erhebung der prämorbid Intelligenz. Ein Clustereffekt über alle drei kognitiven Subtypen hinsichtlich des prämorbid Intelligenzniveaus konnte marginal gestützt werden. Der mittlere Rohwert des MWT-B reflektiert zwar bei allen drei Clustern eine durchschnittliche Intelligenz (IQ: 91 - 109), der Rohwert der Patienten mit diffusem kognitiven Profil liegt jedoch unter dem der beiden anderen kognitiven Subtypen (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.3.2). Dieser Rohwertunterschied erreicht in Post-Hoc-Analysen jedoch keine statistische Signifikanz (vgl. Anhang K). Die mittleren Rohwerte der Patienten mit normaler kognitiver Leistungsfähigkeit und solchen mit selektivem Exekutivdefizit liegen in vergleichbarer Höhe.

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass die Erwartungen der Unterhypothese 5.1 und 5.2 hinsichtlich demografischer Aspekte nicht bestätigt werden konnten: Das Extremcluster mit normalem kognitiven Profil weist im Vergleich zu den anderen kognitiven Subtypen kein bedeutsam geringeres Lebensalter oder höheres Bildungsniveau auf. Das zweite Extremcluster mit diffusem kognitivem Leistungsdefizit erwies sich nicht als signifikant älter im Vergleich zu den anderen Clustern. Die Verifizierung eines signifikant höheren Intelligenzniveaus des „normalen“ und ein bedeutsam geringerer IQ des „diffusen Defizit“

Clusters gelang nicht. Ein multipler tendenzieller Clustereffekt in postulierter Richtung war jedoch beobachtbar, wobei die beiden Cluster „normales Profil“ und „ausgeprägtes Exekutivdefizit“ im Vergleich zum Subtyp mit diffusem Defizitprofil höhere Rohwerte im MWT-B aufweisen, ohne dass diese Unterschiede in paarweisen Einzelvergleichen statistische Bedeutsamkeit erlangten. Zu bedenken ist, dass die zugrundeliegende Stichprobengröße mit 46 Patienten relativ klein ist und die Teststärke für die Identifikation relevanter Unterschiede nicht ausreichend sein könnte.

*Clusterunterschiede: Klinische Parameter.* Ein multipler Clustereffekt ergab sich bei der zum Untersuchungszeitpunkt verabreichten mittleren Dosis Chlorpromazinäquivalenz. Post-Hoc-Vergleiche ließen einen hoch signifikanten Gruppenunterschied zwischen den mittleren Chlorpromazinäquivalenzdosen der Patienten mit kognitiv unauffälligem Profil und solchen mit diffusem kognitiven Defizitprofil erkennen. Letztere Patientengruppe erhielt mit einer täglichen CPM-Dosis von 979.69 mg (SD = 711.78) die stärkere antipsychotische Therapie. Der Patientengruppe mit unauffälligem kognitiven Profil wird mit durchschnittlich 272.21 mg (SD = 353.84) weniger als ein Drittel dieser neuroleptischen Dosis verabreicht (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.3.2). Die Empirie zum Zusammenhang der neuroleptischen Behandlung mit der Clusterzugehörigkeit ist bislang sehr dürftig: Lediglich Heinrichs und Award (2003) berücksichtigten diesen Aspekt in ihren Analysen. Die Patienten des Clusters mit einem demenziell-globalen Defizitprofil erhalten neben solchen mit selektiv motorischen Defiziten auch hier die vergleichsweise höchsten mittleren Dosen Chlorpromazinäquivalenz. Die mittlere Dosis von 612.5 mg (SD = 568.9) entspricht jedoch im Vergleich zur vorliegenden Arbeit nur ca. 2/3 der Menge verabreichter Substanz. Der „normale“ kognitive Subtyp erhält mit 438.7 mg (SD = 358.5) die geringste tägliche Dosis Chlorpromazinäquivalenz. Diese Mittelwertunterschiede erreichen über alle fünf Cluster keine statistische Signifikanz. Paarweise Vergleiche werden von den Autoren nicht vorgestellt. Kritisch anzumerken ist mit einem globalen Defizit innerhalb einer Standardabweichung unter der Norm die inhaltliche Interpretation des Extremclusters als „demenziell“ beeinträchtigt.

Weitere klinische Parameter, wie das mittlere Erkrankungsalter und die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer über den Erkrankungsverlauf, unterscheiden sich in der vorliegenden Untersuchung nicht bedeutsam zwischen den Patienten der drei neurokognitiven Cluster (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.3.2). Post-Hoc-Vergleiche stützen bei diesen beiden klinischen Parametern keine bedeutsamen Gruppenunterschiede zwischen einzelnen Clustern (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.3.2). Dieser Befund steht im Einklang mit der vorherrschenden empirischen Tendenz einer Unabhängigkeit des Behandlungserfolges (Goldstein et al., 1998; Hill et al., 2002) oder des Alters bei Erkrankungsbeginn (Goldstein et al., 1998; Goldstein & Shemanskey, 1995; Heinrichs & Award, 1993) von der Clusterzugehörigkeit. Konträre Daten lieferte die Arbeitsgruppe um Hill (2002), welche auch als

einzig bisherige Untersuchung eine mit dieser Arbeit vergleichbar breite Testbatterie zugrundelegten. Die Autoren verifizierten einen späteren Erkrankungsbeginn des „normalen“ Extremclusters gegenüber Patienten mit hervorstechenden Exekutivdefiziten.

*Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass die Erwartung der Unterhypothesen 5.1 hinsichtlich des klinischen Aspekts nicht verifiziert werden konnte: Das Extremcluster mit normalem kognitiven Profil weist im Vergleich zu den anderen kognitiven Subtypen keinen bedeutsam späteren Erkrankungsbeginn (höheres Erkrankungsalter) auf. Im Einklang mit der bisherigen Studienlage konnte darüber hinaus kein Clustereffekt in Bezug auf das bisherige Behandlungsausmaß gefunden werden (Goldstein et al., 1998; Hill et al., 2002). Die Extremcluster unterschieden sich zu Ungunsten der Patienten mit diffuser Beeinträchtigung in der verabreichten neuroleptischen Dosis.

*Clusterunterschiede: Psychopathologische Parameter (CGI, GAF-S, CDSS-G, BPRS).* Die Patienten der drei Cluster unterschieden sich nicht bedeutsam hinsichtlich psychosozialer Anpassung (GAF-S), allgemeinem Schweregrad der Erkrankung (CGI) sowie der Depressivität zum Untersuchungszeitpunkt (CDSS-G). Die Gruppenmittelwerte der CDSS-G sprechen darüber hinaus bei keinem der Cluster für eine depressive Symptomatik zum Untersuchungszeitpunkt (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.3.3). In Post-Hoc-Vergleichen ergaben sich keine Hinweise auf bedeutsame Unterschiede zwischen einzelnen Clustern in diesen psychopathologischen Merkmalen (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.3.3). Ein marginaler Clustereffekt ergab sich beim Ausmaß psychischer Gestörtheit (BPRS). Dieser Effekt geht auf einen marginalen Gruppeneffekt zwischen Patienten mit normalem Leistungsprofil und solchen mit ausgeprägtem Exekutivdefizit zurück. Das Ausmaß psychischer Gestörtheit wurde bei letzterer Patientengruppe als am höchsten beurteilt, während die Patienten mit normaler kognitiver Leistungsfähigkeit den im Vergleich zu den beiden anderen Patientenclustern niedrigsten BPRS-Score aufweisen. Einschränkend ist festzuhalten, dass die Clustermittelwerte der BPRS insgesamt ein sehr geringes Ausmaß psychischer Gestörtheit reflektieren, was auf eine geringe Symptomausprägung der psychopathologischen Globalskalenitems der PANSS zurückzuführen ist. Dies reflektiert ebenfalls die hohe Selektivität der Stichprobe in Bezug auf die vorliegende Psychopathologie. Inwieweit sich die Zugehörigkeit zu den Extremclustern oder zu solchen mit Akzentuierung einzelner Funktionsbereiche auf die Ausprägung in vorgenannten psychopathologischen Skalen auswirkt, wurde in vorherigen Studien nicht untersucht.

*Zusammenfassend* kann festgehalten werden, dass die Cluster kein differenzielles Profil in Bezug auf das Ausmaß psychosozialer Anpassung, allgemeinem Schweregrad der Erkrankung und Depressivität zum Untersuchungszeitpunkt aufweisen. Das erwartete psychosoziale Anpassungsmuster der beiden Extremcluster konnte nicht verifiziert werden. Die Unterhypothesen 5.1 und 5.2 implizieren in Bezug auf diesen Parameter eine Interaktion

kognitiver Defizite mit dem psychosozialen Funktionsniveau, welches in die Fremdbewertung des GAF-S eingeht. Bei einem lediglich „leichtgradigen“ diffusen Defizitprofil ist die Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsniveaus erfahrungsgemäß nicht sehr bedeutsam. Andererseits zeigen die mittleren Rohwerte der Cluster in die erwartete Richtung. Hier wäre weitere Forschung mit höheren Fallzahlen und entsprechender Teststärke wünschenswert. Tendenziell wies der Subtyp mit unauffälligem kognitivem Profil ein geringeres Ausmaß psychischer Gestörtheit (BPRS) im Vergleich zu Patienten mit ausgeprägtem Exekutivdefizit auf.

*Clusterunterschiede: Psychopathologische Parameter (PANSS).* Der Clustervergleich hinsichtlich der schizophrenen Syndrome zeigt bei der Positivsymptomatik in Abhängigkeit des zugrundegelegten Differenzierungskonzeptes divergierende Befunde: Ein marginaler Clustereffekt wurde bei dem mittleren PANSS-Positivscore beobachtbar. Die Patientengruppe mit ausgeprägtem Exekutivdefizit zeigt eine tendenziell ausgeprägtere Positivsymptomatik im Vergleich zur Gruppe mit diffusen Leistungsbeeinträchtigungen. Dieser marginale Clustereffekt konnte anhand der faktorenanalytisch gewonnenen „PANSS-Positivdimension“ (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.1 und 4.3.3) nicht repliziert werden. Das Ausmaß der Positivsymptomatik im Cluster mit unauffälligem kognitivem Profil wich von keinem anderen Cluster bedeutsam ab. Auch auf Einzelparameterniveau der PANSS (PANSS-Items „Wahn“ und „Halluzinationen“) wurden keine bedeutsamen Clustereffekte über und zwischen den einzelnen Cluster ersichtlich (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.3.3). Zusammenhängend liefern diese Befunde einen Hinweis, dass die tendenziell ausgeprägtere Positivsymptomatik der Patientengruppe mit ausgeprägtem Exekutivdefizit im Vergleich zur Gruppe mit diffusen Leistungsbeeinträchtigungen nicht auf typisch produktiv schizophrener Symptomatik (Wahn/Halluzinationen) zu beruhen scheint.

In Bezug auf das Ausmaß vorliegender Negativsymptomatik ergab sich ein einheitliches Bild: weder der PANSS-Negativscore noch die „Negativdimension“ der PANSS bieten einen bedeutsamen Clustereffekt. Gleiches gilt auch für die dritte schizophrene Dimension, die „Desorganisation“. Post-Hoc-Vergleiche stützen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen einzelnen Clustern bei diesen psychopathologischen Parametern (vgl. Abschnitt 4.3.3).

Basierend auf bisherigem Forschungsbefund einer stärkeren Beziehung kognitiver Dysfunktionen mit Negativsymptomatik und Desorganisation im Vergleich zur schizophrenen Positivsymptomatik (vgl. Kapitel II, Abschnitte 6.2 und 7) ging Hill et al. (2002) von der Annahme aus, dass Schizophrene mit höherem kognitiven Defizitgrad eine stärker ausgeprägte Negativsymptomatik und umgekehrt, solche mit kognitiv unauffälligem Profil eine vergleichsweise ausgeprägtere Positivsymptomatik, aufweisen. Die Autoren fanden in Bezug auf die klinische Symptomatik nur wenige Unterschiede zwischen den Clustern: Die

Negativsymptomatik unterschied sich weder auf Summenniveau (SANS total) noch auf Itemniveau (Affektverflachung, Alogie, Anhedonie, Avolition, Aufmerksamkeit) zwischen den verschiedenen Clustern. Ein mangelnder Zusammenhang der Negativsymptomatik mit der Gruppenzugehörigkeit wurde in der vorliegenden Untersuchung repliziert (vgl. vorheriger Absatz). Bei der Positivsymptomatik (SAPS total, Halluzinationen, bizarrer Wahn, Formale Denkstörungen) bot sich mit einer Ausnahme ein vergleichbares Bild zwischen den beiden Untersuchungen: Die Schwere der Wahnideen wurde bei Patienten mit normalem kognitiven Profil signifikant stärker als bei Patienten mit moderaten bis schweren Exekutivdefiziten beurteilt. Letzterer Befund konnte in der vorliegenden Studie nicht repliziert werden. Eine ausgeprägtere Positivsymptomatik auf Syndromebene der Patienten mit normalem kognitivem Profil wurde vergleichbar mit Hill et al. (2002) nicht bestätigt.

*Zusammenfassend* kann festgehalten werden, dass die Erwartung einer ausgeprägteren Positivsymptomatik in Form von Wahnerleben bei Patienten mit normalem kognitivem Profil nicht verifiziert werden konnte (vgl. Kapitel II, Abschnitt 8: Hypothese 6.1). Die Befunde sprechen insgesamt nicht für differierende Symptomprofile neurokognitiver Subgruppen.

*Schlussfolgerung.* Die Befunde der vorliegenden Studie stützen eine hohe Variabilität kognitiver Leistungsfähigkeit bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis und die Annahme zugrundeliegender neurokognitiver Subtypen. Die distinkten Cluster kommen in unterscheidbaren kognitiven Profilmustern zum Ausdruck. Demografische (Geschlecht, Alter, Bildungsniveau, prämorbid Intelligenz) und klinische (Erkrankungsalter, Behandlungserfolg, psychosoziale Anpassung, allgemeiner Schweregrad und Ausmaß der Erkrankung) Parameter scheinen weitgehend nicht mit der kognitiven Variabilität assoziiert. Differenzielle klinisch-phänomenologische Profilmuster konnten über verschiedene Differenzierungskonzepte schizophrener Psychopathologie (vgl. Kapitel II, Abschnitt 1.1) und über die schizophrene Symptomebene (Wahn/Halluzinationen) hinweg nicht aufgezeigt werden. Dieser Befund lässt unterschiedliche neuropathologische Korrelate schizophrener Symptomatik und kognitiver Dysfunktionen vermuten. Diese Vermutung wird weiter verstärkt durch die Tatsache, dass die Clusterlösung auf Daten einer Stichprobe basiert, in der 90.5 % der Patienten dem paranoiden Subtyp nach DSM-IV-TR zugeordnet wurden. Eine unterschiedliche Verteilung klinischer Subtypen nach DSM-IV-TR auf die neurokognitiven Cluster, wie von der Arbeitsgruppe um Hill (2001, 2002) berichtet und als Hinweis auf differierende neuropathologische Prozesse gewertet, verliert bei der Replikation der neurokognitiven Cluster mit typischen Profilcharakteristika innerhalb eines klinisch-diagnostischen Subtyps der Schizophrenie an Bedeutung.

Eine schizophrene Subtypenbildung allein über kognitive Merkmale erscheint zur Reduktion der Heterogenität des Erkrankungsbildes ebenso wenig hilfreich wie über die

klinische Phänomenologie. Auf Grundlage der Daten ist nicht davon auszugehen, dass die kognitive Variabilität die Heterogenität der Schizophrenie bedingt. Wie bereits Seaton, Goldstein und Allen (2001) schlussfolgerten, bedarf eine erfolgreiche Typologie vermutlich der kombinierten Berücksichtigung kognitiver, klinisch phänomenologischer und neurobiologischer Faktoren. Wünschenswert für eine abschließende Beurteilung sind letztlich weitere empirische Ergebnisse zur Replizierbarkeit dieser Befunde in Stichproben schizophrener Patienten mit selektiver klinisch-phänomenologischer Merkmalsauswahl. Zukünftige Studien sollten hierbei möglichst breite neuropsychologische Testbatterien verwenden, welche die verschiedenen Funktionsbereiche quantitativ und qualitativ möglichst vergleichbar erfassen und somit eine Gleichgewichtung sichern. Dies war in der vorliegenden Arbeit nicht vollständig gegeben: Die Anzahl assoziierter und ladender Testvariablen variiert zwischen den neuropsychologischen Dimensionen (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 3.4), was das Risiko einer Überbetonung einzelner Merkmale birgt. Auch wurden keine expliziten Messungen motorischer Leistungen eingesetzt.

## **V.2 Methodenkritik**

*A-priori-Bildungsunterschied.* In der vorliegenden Untersuchung unterscheiden sich die Teilnehmergruppen zu Ungunsten der Patienten des schizophrenen Spektrums in Bezug auf das Bildungsniveau, operationalisiert über die absolvierten Schuljahre (vgl. Kapitel III, Abschnitt 4). Der Zusammenhang kognitiver Leistungen mit dem Bildungsniveau wird vielfach diskutiert (Clark et al., 2004; Lezak et al., 2004; Tewes, 1994). Post-Hoc-Analysen zeigen, dass der a-priori-Bildungsunterschied in dieser Untersuchung keine Alternativ-erklärung für die kognitiven Leistungsminderungen der Patienten des schizophrenen Spektrums mit persistierender Positivsymptomatik im Vergleich zu Gesunden darstellt. Der multivariate Haupteffekt der Kovariate Schuljahre im Rahmen einer multivariaten Kovarianzanalyse zeigte keine statistische Signifikanz ( $F_{(15,54)} = 1.105$ ,  $p = .374$ ). Der multivariate Haupteffekt des Faktors Gruppe bleibt hoch signifikant bestehen ( $F_{(15,54)} = 4.026$ ,  $p < .001$ ). Nachfolgende univariate Gruppenvergleiche mit Kontrolle des Einflusses der Kovariate Schuljahre zeigen unter Berücksichtigung einer Alpha-Fehler-Korrektur ( $\alpha = 1\%$ ) bei keinem der neuropsychologischen Parameter einen statistisch signifikanten Einfluss der Bildung auf deren Ausprägung. Problematisch bei diesem methodischen Vorgehen zur Kontrolle des Bildungseinflusses erscheint jedoch die dem inferenzstatistischen Verfahren der Kovarianzanalyse zugrundeliegende Vermutung zur Wirkungsrichtung (Backhaus et al., 2003). Die Zusammenhangsformulierung impliziert die Annahme, dass das Bildungsniveau die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst. Empirische Beobachtungen im Rahmen von High-Risk-, Zwillings- und Kohortenstudien und von Studien mit prodromalsymptomatischen Stichproben sprechen jedoch nicht nur für die Existenz kognitiver Leistungseinbußen vor Ausbruch der

klinisch schizophrenen Symptomatik, sondern bereits für motorische und sprachliche Entwicklungsverzögerungen im frühen Kindesalter (Cannon et al., 2002; Cornblatt et al., 1999; Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; Faraone et al., 2000; Gschwandtner et al., 2003; Hawkins et al., 2004; Isohanni et al., 2006; Jones et al., 1994; McNeal & Kaij, 1987; Mirsky et al., 1995 - vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.1.3), wobei geringfügige Verzögerungen in den kindlichen Entwicklungsschritten mit geringen Leistungen in kognitiven Testverfahren im Erwachsenenalter korreliert zu sein scheinen (Isohanni et al., 2006). Isohanni et al. (2006) zeigen ein vergleichbares Zusammenhangsmuster kindlicher Entwicklungsverzögerungen mit kognitiver Funktionsfähigkeit im Erwachsenenalter und werten diese beiden Aspekte als altersabhängige Manifestationen eines identischen zugrundeliegenden neuronalen Prozesses, welcher bei Schizophrenen beeinträchtigt zu sein scheint (vgl. Kapitel II, Absätze 3.3 und 6.1.3). Zusammenfassend sprechen diese empirischen Befunde eher dafür, dass ein geringeres Bildungsniveau im Erwachsenenalter als Konsequenz früh einsetzender kognitiver Anomalien im Entwicklungsverlauf verstanden werden kann.

*Zusammenhangserwartungen.* Bei der Interpretation der empirischen Befunde früherer neuropsychologischer Untersuchungen mit konventionellen Testbatterien zum Zusammenhang schizophrener Positivsymptomatik mit kognitiven Leistungsminderungen (vgl. Kapitel II, Abschnitte 6.2.1 bis 6.2.5) sind grundsätzlich limitierende Faktoren zu berücksichtigen (vgl. Kapitel II, Abschnitt 6.3), welche die Tatsache, dass bislang keine klaren empirischen Nachweise erbracht wurden, bedingen könnten. Hierzu zählt die psychopathologische Heterogenität der Patientenstichproben, die vorliegende Schwere der Psychopathologie zum Untersuchungszeitpunkt wie auch die geringe psychopathologische Abstraktionsebene im Rahmen der Zusammenhanganalysen. In der großen Mehrzahl früherer Studien wurden Patientenstichproben mit Mischsymptomatik untersucht, wobei nur grenzwertig bis leichte produktive Symptome vorlagen, während die Negativsymptomatik oder die Desorganisation überwog (Addington & Addington, 2002; Cuesta & Peralta, 1995; Klingenberg et al., 2006; Lucas et al., 2004; Mueller et al., 2004). Für das Auffinden von Zusammenhängen ist das Vorliegen des Untersuchungsmerkmals in einer klinisch relevanten Ausprägung zum Untersuchungszeitpunkt jedoch essenziell. Diese Kritikpunkte wurden in der vorliegenden Arbeit über entsprechende Einschlusskriterien berücksichtigt (vgl. Kapitel III, Abschnitt 123). Unter der Annahme, dass spezifische produktive Symptome der Schizophrenie unterschiedliche neuropathologische Substrate aufweisen könnten, sind Zusammenhanganalysen auf Syndromebene zu abstrakt. Bisherige Untersuchungen zum Zusammenhang spezifischer Positivsymptome mit kognitiven Leistungsminderungen liegen nur sehr vereinzelt vor (Kremen et al., 1994; Waters et al., 2009). Zur Kontrolle dieses Aspektes wurden in der vorliegenden Untersuchung Zusammenhanganalysen auf produktiver Syndrom- und Symptomebene (Wahn/Halluzinationen) durchgeführt. Kritisch

muss jedoch angemerkt werden, dass eher geringe Effektstärken zu erwarten waren und die aufgrund der Stichprobengröße vorhandene Testpower zur Entdeckung von Zusammenhängen in der vorliegenden Untersuchung zu gering gewesen sein könnte.

*Kognitive Verzerrungsmaße.* Ein Zusammenhang schizophrener Positivsymptomatik mit kognitiven Verzerrungen wurde im Kontrast zum Zusammenhang mit kognitiven Leistungsminderungen vergleichsweise stabil repliziert (Bentall et al., 2001; Brüne, 2005; Corcoran & Frith, 2003; Corcoran et al., 1995; Fear et al., 1996; Freeman et al., 2000; Garety et al., 2005; Huq et al., 1988; Kaney & Bentall, 1992; Kaney et al., 1992; Kinderman & Bentall, 1997; Philips & David, 1998). In der vorliegenden Untersuchung wurde ein kognitives Verzerrungsmaß, nämlich eine erhöhte Bereitschaft zur externalen Quellenattributions-tendenz beim Wiedererkennen, im verbalen Listenlernstest (VLMT) erhoben und analysiert (vgl. Kapitel III, Abschnitt 10.8.; Kapitel IV, Abschnitt 3.1 und Kapitel V, Abschnitt zu Hypothese 4). Im Rahmen des Gesamtprojektes zur Kognitiven Verhaltenstherapie bei Patienten mit persistierender Positivsymptomatik im Rahmen psychotischer Störungsbilder (The POSITIVE Study, [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com), ISRCTN 29242879; vgl. Kapitel III) wurden weitere Maße zu kognitiven Verzerrungen („jumping to conclusion“, „attributional bias“, „theorie of mind“-Defizite) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. phil. M. Wagner, Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Arbeitsgruppe Neuropsychologie erhoben. Diese standen einer Bearbeitung im Rahmen der vorliegenden Dissertation nicht zur Verfügung.

*Stichprobenselektion.* Die Auswahl einer Patientenstichprobe des schizophrenen Spektrums mit persistierender Positivsymptomatik impliziert eine Einschränkung der psychopathologischen Merkmalsstreuung dieses Erkrankungsbildes, wodurch ein möglicher Zusammenhang mit kognitiven Defiziten in der Grundgesamtheit unterschätzt werden könnte. Das Erkrankungsbild der Schizophrenie gilt jedoch nach derzeitigen Erkenntnissen nicht als eine nosologische Einheit, vielmehr umfasst es vermutlich eine Gruppe heterogenen Erkrankungsbildes mit psychopathologischen Prozessen in zahlreichen Bereichen des Erlebens, der Affektivität, des Antriebs, des Ich-Erlebens, des Denkens und der Psychomotorik (vgl. Kapitel II, Abschnitt 1). Es ist davon auszugehen, dass diese ausgeprägte Heterogenität eine Merkmalsfluktuation in einem Ausmaß bedingt, welches die Feststellung „wahrer“ Zusammenhänge entgegen steht. Nach der Arbeitsgruppe um Fioravanti (2005) sollte diese Heterogenität möglichst auf verschiedenen Ebenen, u.a. in Bezug auf die Psychopathologie der untersuchten Stichproben, reduziert werden. Desweiteren erscheint bei einer Patientenstichprobe mit persistierender Positivsymptomatik eine immer noch ausreichende Fluktuation produktiver Merkmale (Ich-Störungen/ Halluzinationen verschiedener Sinnesmodalitäten/Wahn in Bezug auf eine Vielzahl von Wahnthemen) für die Aufdeckung von Zusammenhängen vorzuliegen.

*PANSS-Algorithmus.* Primäres Ziel der faktorenanalytischen Ableitung eines PANSS-Algorithmus auf Grundlage der PANSS-Positiv- und Negativskalenitems (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.1) war neben einer möglichst umfassenden Reproduktion der Datenstruktur durch wenige beschreibende Faktoren die Gewinnung einer Dimension schizophrener Positivsymptomatik, welche im Gegensatz zur vergleichsweise heterogenen PANSS-Positivskala ein homogenes Beschreibungssyndrom charakteristischer Positivsymptomatik darstellt. Dieses Vorgehen begründet sich im Ziel der vorliegenden Untersuchung, nämlich die mit der charakteristischen Positivsymptomatik (Wahn/Halluzinationen) zusammenhängenden kognitiven Defizite zu untersuchen (vgl. Kapitel VI). Van der Gaag et al. (2006, 2006a) untersuchten die Faktorstruktur der PANSS mittels konfirmatorischer Faktorenanalyse. Die Autoren entwickelten und bestätigten ein verbessert 5-Faktorenmodell, bei dem auf die Positivdimension neben den als charakteristisch geltenden produktiven Symptomen (vgl. Kapitel II, Abschnitte 1.1 und 1.2) auch die Items „ungewöhnliche Denkinhalte“ und „Sorge um die Gesundheit“ laden. Aufgrund dieser Ladungsstruktur wäre ein Rückgriff auf diesen Algorithmus unter Berücksichtigung des Ziels dieser Untersuchung nicht sinnvoll gewesen. Auf andere publizierte PANSS-Algorithmen (Kay & Sevy, 1990; Van der Gaag, 2006, 2006a) wurde aufgrund der geringen Stabilität dieser Faktorenlösungen sowie vergleichbare Ladungen komorbider Beschwerden bei Schizophrenie durch Einbezug der 16 PANSS-Items zur Allgemeinpsychopathologie nicht zurückgegriffen. Es ist anzumerken, dass die in dieser Untersuchung extrahierte 3-Faktorenlösung auf einem vergleichsweise kleinen Datensatz von 52 Patienten des schizophrenen Spektrums beruht. Der Anwendungsempfehlung zur Durchführung einer Faktorenanalyse von Backhaus et al. (2003): „Die Fallzahl sollte mindestens der dreifachen Variablenzahl entsprechen, mindestens aber der Zahl der Variablen“ wurde hierbei entsprochen. Weiterhin wurde zur Abschätzung der Stabilität der Faktorstruktur das Stabilitätskriterium (FS) von Guadagnoli und Velicer (1988, zitiert nach Bortz, 1999) berechnet. Mit einem Kriteriumswert von  $FS = .84$  gilt die Faktorstruktur als interpretierbar. Neben der Anzahl der Versuchspersonen hat auch die Höhe der Faktorladungen Einfluss auf die Stabilität von Faktorzuordnungen. Nach Guadagnoli und Velicer (1988, zitiert nach Bortz, 1999) kann eine Faktorstruktur ungeachtet der Stichprobengröße generalisierend interpretiert werden, wenn mindestens vier Variablen auf einem Faktor Ladungen  $> .60$  aufweisen. Festzuhalten bleibt, dass alle Faktorladungen dieser 3-Faktorenlösung Werte  $\geq .66$  aufweisen. Einschränkend wurden im Gegensatz zum Negativfaktor und der Desorganisationsdimension jedoch bei dem Positivfaktor insgesamt lediglich drei Variablen zur Interpretation herangezogen (vgl. Kapitel IV, Abschnitt 4.1).

## VI Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die mit der Positivsymptomatik der Schizophrenie zusammenhängenden kognitiven Defizite zu untersuchen. Bisher wurden keine klaren Nachweise solcher Zusammenhänge erbracht, doch wurden vorherige Untersuchungen vorrangig an Patienten mit ausgeprägter Negativ- oder Mischsymptomatik durchgeführt, während für die vorliegende Untersuchung Patienten mit ausgeprägter Positivsymptomatik selektiert wurden. Darüber hinaus sollte mittels clusteranalytischer Methode das Vorhandensein neuropsychologischer Untergruppen der Patienten untersucht werden. Ferner wurde die Bedeutung von Denkfehlern („cognitive bias“) bei schizophrener Positivsymptomatik über die erhöhte Bereitschaft zur externalen Quellenattribution („decision bias“) im Prozess der kontextuellen Zuordnung von Erinnerungen („reality and external source monitoring“) untersucht.

52 Patienten mit einer Diagnose des schizophrenen Spektrums und persistierender Positivsymptomatik (Wahn und/oder Halluzinationen) wurden in die Untersuchung aufgenommen. Die kognitive Testbatterie umfasste neuropsychologische Untersuchungsverfahren der Aufmerksamkeit, des verbalen Lernens, des verbalen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutivfunktionen (CPT-IP, ZST, VLMT, TMT A & B, Zahlen- und visuelle Merkspanne vor- und rückwärts, BZT, formallexikalische Wortflüssigkeit). Die Diagnosestellung erfolgte anhand des SKID-I. Die Dimensionen und Ausprägungen schizophrener Symptomatik wurden mittels der PANSS erfasst. Weitere Fremdbeurteilungsverfahren dienten der differenzierten Beurteilung von Wahn und Halluzinationen (PSYRATS, AMDP), der Beurteilung der psychosozialen Anpassung (GAF-S), des Schweregrades der Erkrankung (CGI) und der Depressivität (CDSS-G).

Die vorliegende Stichprobe von Patienten mit persistierender Positivsymptomatik wies vergleichbar mit anderen schizophrenen Subpopulationen Defizite in einer Vielzahl kognitiver Funktionen auf, nämlich einer reduzierten basalen und höheren Aufmerksamkeitsleistung, einer verbal deklarativ episodischen Gedächtnisstörung in Form eines Lerndefizits, ein umfassendes substanzielles Defizit exekutiver Funktionen und ein Arbeitsgedächtnisdefizit. Es besteht eine Akzentuierung der Leistungsdefizite im Bereich exekutiver Funktionen und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die Positivsymptomatik war nicht mit Aufmerksamkeits-, Lern-, Gedächtnis-, Arbeitsgedächtnis- oder Exekutivfunktionen assoziiert. Ein Zusammenhang der produktiv schizophrenen Symptomatik (Wahn, Halluzinationen) mit einer verringerten Fähigkeit der kontextuellen Zuordnung von Erinnerungen wurde nicht aufgezeigt. Veränderungen im Evaluationsprozess der Entscheidungsfindung in Richtung eines liberalen Antwortverhaltens (VLMT: „decision bias“ beim Wiedererkennen) liegen tendenziell vor. Der kognitiven Variabilität produktiver Patienten liegen kognitive Subtypen

zugrunde. Die kognitiven Profilcharakteristika zeigten Extremcluster, wie sie auch schon vorher gefunden wurde. Differenzielle Charakteristika der kognitiven Subtypen in demografischen, klinischen und psychopathologischen Parametern konnten nicht systematisch aufgezeigt werden. Die kognitive Variabilität scheint die Heterogenität der Schizophrenie nicht zu bedingen.

Obwohl die Stichprobe der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu 26 gesunden Kontrollprobanden deutliche Einbußen bei neuropsychologischen Tests zeigte, lassen die vorliegenden Ergebnisse keinen Schluss auf gemeinsame neuropathologische Prozesse kognitiver Defizite und schizophrener Positivsymptomatik zu. Die Ergebnisse betonen die Bedeutung von Denkfehlern bei produktiv schizophrener Psychopathologie. Die weiterführende Forschung sollte auf breitere Konzepte mit Berücksichtigung sozialer Kognitionen zur Erklärung der Entstehungsmechanismen schizophrener Positivsymptomatik fokussieren. Weiterhin erscheinen Längsschnittstudien an Populationen mit vergleichbaren homogenen Stichprobencharakteristika für kausale Interpretationen indiziert. Eine schizophrene Typisierung alleine über kognitive Merkmale erscheint zur Reduktion der Heterogenität des Erkrankungsbildes ebenso wenig hilfreich wie über die klinische Phänomenologie. Vermutlich bedarf es für eine reliable und stabile Typisierung der Berücksichtigung einer Kombination kognitiver, klinischer und neurobiologischer Merkmale.

**VII Literaturverzeichnis**

- Abbruzzese, M., Ferri, S., & Scarone, S. (1996). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research*, 64, 27-33.
- Abdel-Hamid, M., Lehmkämpfer, C., Sonntag, C., Juckel, G., Daum, I., & Brüne, M. (2009). Theory of mind in schizophrenia: The role of clinical symptomatology and neurocognition in understanding other people's thoughts and intentions. *Psychiatry Research*, 165, 19-26.
- Achim, A.M., & Lepage, M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 187, 500-509.
- Addington, J., & Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27, 188-192.
- Addington, D., Addington, J., & Atkinson, M. (1996). A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schizophrenia Research*, 19, 205-212.
- Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1994). Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 11, 239-244.
- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., & Joyce, J. (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 6, 201-208.
- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 3, 247-251.
- Addington, D.J., & Maticka-Tyndale, E. (1991). Cognitive functioning and positive and negative symptoms in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 123-134.
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., Hecht, S., Borrmann, M., & Wahlheim, C. (1999). Are there gender differences in neuropsychological performance in patients with first-episode schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 28, 39-50.
- 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. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 262-267.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E., & Kahn, R. (1999). Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., & Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Allen, D. N., Huegel, S. G., Seaton, B.E., Goldstein, G., Gurklis Jr, J.A., & van Kammen, D. P. (1998). Confirmatory factor analysis of the WAIS-R in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 34, 87-94.
- Allen, P., Amore, E., Fu, C.H., Williams, S.C., Brammer, M.J., Johns, L.C., & McGuire, P.K. (2007). Neural correlates of the misattribution of speech in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 190, 162-189.
- Alvarez, J.A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, 16, 17-42.
- American Psychological Association (2010). *Publication manual of the American Psychological Association* - 6.ed., 4. Print. Washington D.C.: American Psychological Association.
- An der Heiden, W., & Häfner H. (2000). The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 292-303.
- Anderson, V.A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental Neuropsychology*, 20, 385-406.
- Andreasen, N.C. (1983). *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: Univ. Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984). *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: Univ. Iowa.
- Andreasen, N.C. (1997). Linking mind and brain in the study of mental illnesses: A project for a

- scientific psychopathology, *Science*, 275, 1586-1593.
- Andreasen, N.C. (1999). Understanding the causes of schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 340, 645-647.
- Andreasen, N.C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., & Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings, and mechanism. *Archives of General Psychiatry*, 52, 341-351.
- Andreasen, N.C., & Olsen, S. (1982). Negative vs. positive schizophrenia: Definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39, 789-794.
- Andreasen, N.C., Rezai, K., Alliger, R., Swayze, V.W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G., & O'Leary, D.S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry*, 49, 943-958.
- Appels, M.C.M., Sitskoorn, M., Westers, P., Lems, E., & Kahn, R.S. (2003). Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients. *Schizophrenia Research*, 63, 285-293.
- Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP e.V., 2007). *Das AMDP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde*. Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH.
- Arce, E., Leland, D.S., Miller, D.A., Simmons, A.N., Winterheimer, K.C., & Paulus, M.P. (2006). Individuals with schizophrenia present hypo- and hyperactivation during implicit cuing in an inhibitory task. *NeuroImage*, 32, 704-713.
- Arndt, S., Alliger, R.J., & Andreasen, N.C. (1991). The distinction of positive and negative symptoms: The failure of a two-dimensional model. *British Journal of Psychiatry*, 158, 317-322.
- Arndt, S., Andreasen, N.C., Flaum, M., Miller, D., & Nopoulos, P. (1995). A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Archives of General Psychiatry*, 52, 352-360.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 152, 738-748.
- Ash, R. (1999). *Fantastic Book of 1001 Facts*. New York: DK Publishing.
- Atkinson, R.C., & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control Processes. In Spence, K.W., & Spence, J.T. (Eds.), *The psychology of learning and motivation* (pp. 89-195). New York: Academic Press.
- Audenaert, K., Brans, B., Van Laere, K., Lahorte, P., Versijpt, J., van Heeringen, K., & Dierckx, R. (2000). Verbal fluency as a prefrontal activation probe: A validation study using 99m Tc-ECD brain SPET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 27, 1800-1808.
- Azuma, T. (2004). Working memory and perseveration in verbal fluency. *Neuropsychology*, 18, 69-77.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 58, 33-40.
- Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W., & Weiber, R. (2003). *Multivariate Analysemethoden - Eine anwendungsorientierte Einführung* (8. Auflage). Berlin: Springer Verlag.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Science*, 4, 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Review Neuroscience*, 4, 829-839.
- Baddeley, A.D., & Hitch, G. (1974). *Working memory*. In Bower G.A., Recent Advances in Motivation and Learning. New York: Academic Press.
- Bäumler, G. (1985) *Farbe-Wort-Interferenztest*. Göttingen: Hogrefe Testzentrale.
- Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A., Noll, D.C., & Cohen, J.D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 280-288.

- 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? *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 478-494.
- Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers, R.E., Richards, S.S., & Tune, L.E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1457-1462.
- Basso, M.R., Bornstein, R.A., & Lang, J.M. (1999). Practise effects on commonly used measures of executive function across twelve months. *The Clinical Neuropsychologist*, 13, 283-292.
- Baumann, U. (1974). Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psychopathologie-Skalen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 219, 89-103.
- Baumann, U., Pietzcker, A., & Woggon, B. (1983). Syndroms and scales in the AMP-System. In Bobon, D., Baumann, U., Angst, J., Helmchen, H., & Hippus, H. (Eds.), *The AMDP-System in Pharmacopsychiatry* (pp. 74-87). Basel: Karger
- Baumann, U. & Stieglitz, R.D. (1989). Evaluation des AMDP-Systems anhand der neueren Literatur - Überblicksarbeit. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 57, 357-373.
- Baumgartner, C. (2008). Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie: Ein Update. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie*, 8, 2-21.
- Bayer, T.A., Falkai, P., & Maier, W. (1999). Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: The basis of the „Two hit hypothesis“. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 543-548.
- Beatty, W.W., Jovic, Z., Monson, N., & Staton, R.D. (1993). Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 448-453.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foerster, A., Murray, R., Toone, B., & Lewis, S. (1993). Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry*, 162, 72-79.
- Beck, A.T., & Rector, N.A. (2003). A cognitive model of hallucinations. *Cognitive Therapy and Research*, 27, 19-52.
- Beiser, M., Bean, G., Erickson, D., Zhang, J., Iacono, W.G., & Rector, N.A. (1994). Biological and psychosocial predictors of job performance following a first episode of psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 151, 857-863.
- Bell, M.D., Lysaker, P.H., Milstein, R.M., & Beam-Goulet, J.L. (1994). Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: Relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. *Psychiatry Research*, 54, 51-58.
- Benedict, R.H., Shucard, D.W., Santa Maria, M.P., Shucard, J.L., Abara, J.P., Coad, M.L., Wack, D., Sawusch, J., & Lockwood, A. (2002). Covert auditory attention generates activation in the rostral/dorsal anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 637-645.
- Beneke, M., & Rasmus, W. (1992). „Clinical Global Impressions“ (ECDEU): Some critical comments. *Pharmacopsychiatry*, 25, 171-176.
- Benes, F.M., McSparren, J., Bird, E.D., SanGiovanni, J.P., & Vincent, S.L. (1991). Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Archives of General Psychiatry*, 48, 996-1001.
- Benke, T., Lehnert-Baumgartner, E., Bodner, T., Karner, E., & Delazer, M. (2007). Neuropsychologie im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie*, 7, 2-10.
- Benkert, O., & Hippus, H. (1996). *Psychiatrische Pharmakotherapie* (6. Auflage). Berlin: Springer Verlag.
- Bentalep, L.A., Beaugard, M., Liddle, P., & Stip, E. (2002). Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations: A functional magnetic resonance imaging case study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27, 110-115.
- Bentall, R.P. (1990). The illusion of reality: A review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychological Bulletin*, 107, 82-95.
- Bentall, R.P. (2006). Madness explained: Why we must reject the Kraepelinian paradigm and

- replace it with a ›complaint-orientated‹ approach to understanding mental illness. *Medical Hypotheses*, 66, 220-233.
- Bentall, R.P., Baker, G.A., & Havers, S. (1991). Reality monitoring and psychotic hallucinations. *British Journal of Clinical Psychology*, 30, 213-222.
- Bentall, R.P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: A review and theoretical integration. *Clinical Psychology Review*, 21, 1143-1192.
- Bentall, R.P., & Kaney, S. (1989). Content specific information processing and persecutory delusions: An investigation using the emotional Stroop Test. *British Journal of Psychology: Medical Section*, 62, 355-364.
- Bentall, R.P., Kinderman, P., & Kaney, S. (1994). The self, attributional processes and Abnormal beliefs: Towards a model of persecutory delusions. *Behaviour Research and Therapy*, 32, 331-341.
- Bentall, R.P., & Slade, P.D. (1985). Reality testing and auditory hallucinations: A signal detection analysis. *British Journal of Clinical Psychology*, 24, 159-169.
- Benton, A.L., & Hamsher, KdeS. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, Iowa: AJA Associates.
- Benton, A.L., Hamsher, KdeS., & Sivan, A.B. (1994). *Multilingual Aphasia Examination*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Berenbaum, H., Kerns, J.G., Vernon, L.L., & Gomez, J.J. (2008). Cognitive correlates of schizophrenia sign and symptoms: III. Hallucinations and delusions. *Psychiatry Research*, 159, 163-166. doi: 10.1016/j.psychres.2007.08.017
- Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., & Green, A.I. (1997). Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 25, 1-10.
- Bertolino, A., Sciota, D., Brudaglio, F., Altamura, M., Blasi, G., Bellomo, A., Antonucci, N., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Scarabino, T., Weinberger, D.R., & Nardini, M. (2003). Working memory deficits and levels of N-acetylaspartate in patients with schizophreniform disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160, 483-489.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M.J., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M., & Lieberman, J.A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157, 549-559.
- Bilder, R.M., Lipschutz-Broch, L., Reiter, G., Geisler, S., Mayerhoff, D., & Lieberman, J.A. (1991). Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 198-199.
- Bilder, R.M., Turkel, E., Lipschutz-Broch, I., & Lieberman, J.A. (1992). Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacology Bulletin*, 28, 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. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 70-77.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1996). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer Verlag.
- Blackwood, N.J., Bentall, R.P., Ffytche, D.H., Simmons, A., Murray, R.M., & Howard, R.J. (2003). Self-responsibility and the self-serving bias: An fMRI investigation of causal attributions. *NeuroImage*, 20, 1076-1085.
- Blackwood, N.J., Ffytche, D.H., Simmons, A., Bentall, R.P., Murray, R., & Howard, R.J. (2004). The cerebellum and decision making under uncertainty. *Cognitive Brain Research*, 20, 46-53.
- Blackwood, N.J., Howard, R.J., & Bentall, R.P. (2001). Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions. *American Journal of Psychiatry*, 158, 527-539.
- Blackwood, N.J., Howard, R.J., Ffytche, D.H., Simmons, A., Bentall, R.P., & Murray, R.M. (2000). Imaging attentional and attributional bias: An fMRI approach to the paranoid delusion. *Psychological Medicine*, 30, 873-883.
- Blakemore, S.J., Smith, J., Steel, R., Johnstone, C.E., & Frith, C.D. (2000). The perception of

- self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: Evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychological Medicine*, 30, 1131-1139.
- Blanchard, J.J., & Neale, J.M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit? *American Journal of Psychiatry*, 151, 40-48.
- Bleuler, E. (1911/1988). *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Springer Verlag.
- Bobon, D., & Ansseau, M. (1986). The AMDP-System in clinical psychopharmacology. *Pharmacopsychiatry*, 19, 55-57.
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in affective psychoses: A meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 112-125. doi:10.1093/schbul/sbp093
- Borgaro, S., Pogge, D.L., DeLuca, V.A., Bilginer, L., Stokes, J., & Harvey, P.D. (2003). Convergence of different versions of the Continuous Performance Test: Clinical and scientific implications. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 283-292.
- Bornstein, R.A., Baker, G.B., & Douglas, A.B. (1987). Short-term retest reliability of the Halstead-Raitan Battery in a normal sample. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 175, 229-232.
- Bornstein, R.A., Nasrallah, H.A., Olsen, S.C., Coffman, J.A., Torello, M., & Schwarzkopf, S.D. (1990). Neuropsychological deficits in schizophrenic subtypes: Paranoid, non-paranoid and schizoaffective subgroups. *Psychiatry Research*, 31, 15-24.
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer Verlag.
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Kioperlidou, K., & Karavatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45, 392-400.
- Braff, D.L. (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 233-259.
- Braff, D.L., Heaton, R.K., & Kuck, J. (1990). The generalized pattern of neuropsychological deficits in out-patients with chronic schizophrenia with heterogenous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, 48, 891-898.
- Brébion, G., Amador, X., Smith, M.J., & Gorman, J.M. (1998). Memory impairment and schizophrenia: The role of processing speed. *Schizophrenia Research*, 30, 31-39.
- Brébion, G., Amador, X., Smith, M.J., Malaspina, D., Sharif, Z., & Gorman, J.M. (1999). Opposite links of positive and negative symptomatology with memory errors in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 88, 15-24.
- Brébion, G., David, A.S., Jones, H., & Pilowsky, L.S. (2004). Semantic organization and verbal memory efficiency in patients with schizophrenia. *Neuropsychology*, 18, 378-383.
- Brébion, G., Smith, M.J., Amador, X., Malaspina, D., & Gorman, J.M. (1997). Clinical correlates of memory in schizophrenia: Differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairments. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1538-1543.
- Brébion, G., Smith, M.J., Gorman, J.M., & Amador, X. (1997a). Discrimination accuracy and decision bias in different types of reality monitoring in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 247-253.
- Brébion, G., Smith, M.J., Gorman, J.M., Malaspina, D., Sharif, Z., & Amador, X. (2000). Memory and schizophrenia: Differential link of processing speed and selective attention with two levels of encoding. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 121-127.
- Brébion, G., Smith, M.J., Mark, J.M.D., Amador, X., Malaspina, D., & Gorman, J.M. (1998a). Word recognition, discrimination accuracy, and decision bias in Schizophrenia: Association with positive symptomatology and depressive symptomatology. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186, 604-609.
- Brewer, J.B., Zhao, Z., Desmond, J.E., Glover, G.H., & Gabrieli, J.D. (1998). Making memories: Brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, 281, 1185-1187
- Broga, M.I., & Neufeld, R.W.J. (1981). Multivariate cognitive performance and response styles among paranoid and nonparanoid schizophrenics. *Journal of Abnormal Psychology*, 90, 495-509.

- Brown, A.S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J.M., & Susser, E.S. (2001). Prenatal rubella, premorbid abnormalities and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 473-486.
- Brown, A.S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.C., Goetz, R., Begg, M.D., Gorman, J.M., & Susser, E.S. (2000). Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorder: A prospective birth cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 287-295.
- Brown, G.W., Birley, J.L., & Wing, J.K. (1972). Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: A replication. *British Journal of Psychiatry*, 121, 241-258.
- Brown, G.W., Monck, E.M., & Carstairs, G.M. (1962). Influences of family life on the course of schizophrenic illness. *British Journal of Preventive and School Medicine*, 16, 55-68.
- Bruder, G.E., Wexler, B.E., Sage, M.M., Gil, R.B., & Gorman, J.M. (2004). Verbal memory in schizophrenia: Additional evidence of subtypes having different cognitive deficits. *Schizophrenia Research*, 68, 137-147.
- Brüne, M. (2005). Emotion recognition, 'theory of mind', and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 133, 135-147.
- Brunelin, J., d'Amato, T., Brun, P., Bediou, B., Kallel, L., Senn, M., Poulet, E., & Saoud, M. (2007). Impaired verbal source monitoring in schizophrenia: An intermediate trait vulnerability marker? *Schizophrenia Research*, 89, 287-292.
- Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D., Green, M.F., Keefe, R.S.E., Leon, A.C., Nuechterlein, K.H., Laughren, T., Levin, R., Stover, E., Fenton, W., & Marder, S.R. (2005). A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 5-19.
- Buchanan, R.W., Strauss, M.E., Kirkpatrick, B., Holstein, C., Breier, A., & Carpenter Jr, W.T. (1994). Neuropsychological impairments in deficit vs. nondesic forms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 804-811.
- Buchsbaum, M.S., Someya, T., Teng, C.Y., Abdel, L., Chin, S., Najafi, A., Haier, R.J., Wu, J., & Bunney Jr, W.E. (1996). PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 191-199.
- Bühl, A. & Zöfel, P. (2000). *SPSS Version 10.0 -Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows-*. München: Addison Wesley Verlag.
- Byrne, M., Clafferty, B.A., Cosway, R., Grant, E., Hodges, A., Whalley, H.C., Lawrie, S.M., Owens, D.G., & Johnstone, E.C. (2003). Neuropsychology, genetic liability, and psychotic symptoms in those at high risk of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 38-48.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition: II. An empirical review of 275 PET and fMRI Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 1-47.
- Cahill, C., Silbersweig, D., & Frith, C. (1996). Psychotic experiences induced in deluded patients using distorted auditory feedback. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1, 201-211.
- Calabrese, P. (2000). Neuropsychologie der Alzheimer-Demenz. In Calabrese, P. & Förstl, H. (Eds.), *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen* (pp. 31-50). Lengerich: Pabst.
- Calev, A. (1984). Recall and recognition in chronic nondemented schizophrenics: Use of matched tasks. *Journal of Abnormal Psychology*, 93, 172-177.
- Calev, A., Edelist, S., Kugelmass, S., & Lerer, B. (1991). Performance of long-stay schizophrenics on matched verbal and visuospatial recall tasks. *Psychological Medicine*, 21, 655-660.
- Callicott, J.H., Bertolino, A., Mattay, V.S., Langheim, F.J., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10, 1078-1092.
- Callicott, J.H., Egan, M.F., Mattay, V.S., Bertolino, A., Verchinski, B., & Weinberger, D.R. (2003). Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 709-719.
- Callicott, J.H., Mattay, V.S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J.A., Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cerebral Cortex* 1, 20-26.
- Cameron, A.M., Oram, J., Geffen, G.M., Kavanagh, D.J., McGrath, J.J., & Geffen, L.B. (2002).

- Working memory correlates of three symptom clusters in Schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110, 41-69.
- 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. *British Journal of Psychiatry*, 168, 368-371.
- Cannon, M., Jones, P.B., & Murray, R.M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1080-1092.
- Cannon, T.D., Kaprio, J., Lönqvist, J., Huttunen, M., & Koskenvuo, M. (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. *Archives of General Psychiatry*, 55, 67-74.
- Cannon, T.D., van Erp, T.G., Huttunen, M., Lönqvist, J., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V.P., Standertskjold-Nordenstam, C.G., Gur, R.E., & Yan, M. (1998a). Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1084-1091.
- Cannon, T.D., Zorilla, L.E., Shtasel, D., Gur, R.E., Gur, R.C., Marco, E.J., Moberg, P., & Price, R.A. (1994). Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 51, 651-661.
- Cantor-Graae, E., & Selten, J.-P. (2005). Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 162, 12-24.
- Cantor-Graae, E., Warkentin, S., & Nilsson, A. (1995). Neuropsychological assessment of schizophrenic patients during a psychotic episode: Persistent cognitive deficit? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 91, 283-288.
- Cardno, A.G., & Gottesman, I.I. (2000). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to Star War Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 12-17.
- Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., Chaderjian, M., Kraft, L., & O'Shara-Celaya, L. (1996). Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 40, 930-932.
- 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 and Language*, 80, 287-295.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., De Kosky, S.T., Ganguli, M., & Phil, D. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55, 1847-1853.
- Chen, R.Y.L., Chen, E.Y.H., Chan, C.K.Y., Lam, L.C.W., & Lieh-Mak, F. (2000a). Verbal fluency in schizophrenia: Reduction in semantic store. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 43-48.
- Chen, W.J., & Faraone, S.V. (2000). Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 52-57.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1027-1032.
- Cirillo, M.A., & Seidman, L.J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: From clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review*, 13, 43-77.
- Clark, M.S., Dennerstein, L., Elkadi, S., Guthrie, J.R., Bowden, S.C., & Henderson, V.W. (2004). Normative Data for tasks of executive function and working memory for Australian-born women aged 56-67. *Australian Psychologist*, 39, 244-250.
- Cohen, A.S., & Docherty, N.M. (2005). Symptom-oriented versus syndrom approaches to resolving heterogeneity of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17, 384-390.
- Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (CIPS; 1996). *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Collins, A.A., Remington, G., Coulter, K., & Birkett, K. (1996). Depression in schizophrenia: A comparison of three measures. *Schizophrenia Research*, 20, 205-209.
- Collins, A.M., & Loftus, E.F. (1975). A spreading activation theory of semantic memory. *Psychological Review*, 82, 407-428.

- Condray, R., Steinhauer, S.R., Van Kammen, D.P., & Kasperek, A. (1996). Working memory capacity predicts language comprehension in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 20, 1-13.
- Conklin, H.M., Curtis, C.E., Katsanis, J., & Iacono, W.G. (2000). Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: Evidence from the digit span task. *American Journal of Psychiatry*, 157, 275-277.
- Corbetta, M., Miezin, F.M., Dobmeyer, S., Shulman, G.L., & Petersen, S.E. (1991). Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: Functional anatomy by positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience*, 11, 2383-2402.
- Corcoran, R., & Frith, C.D. (2003). Autobiographical memory and theory of mind: Evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 33, 897-905.
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C.D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: Investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17, 5-13.
- Cornblatt, B.A. (1982-98). *Continuous Performance Test - Identical Pairs Version (CPT-IP)*. Bio Behavioral Technologies Inc.
- Cornblatt, B.A., & Keilp, J.G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 31-46.
- Cornblatt, B.A., Lenzenweger, M.F., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1989). The Continuous Performance Test, Identical Pairs Version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research*, 29, 65-85.
- Cornblatt, B.A., & Malhotra, A.K. (2001). Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 11-15.
- Cornblatt, B.A., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Developmental and Psychopathology*, 11, 487-508.
- Cornblatt, B.A., Obuchowski, M., Schnur, D.B., & O'Brien, J.D. (1997). Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*, 68, 343-359.
- Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., Friedman, D., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). Continuous Performance Test - Identical Pairs Version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, 26, 223-238.
- Corwin, J. (1994). On measuring discrimination and response bias: Unequal numbers of targets and distractors and two classes of distractors. *Neuropsychology*, 8, 110-117.
- Craik, F.I.M., & Lockhart, R.S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Learning 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.
- Crow, T.J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry*, 137, 383-386.
- Crow, T.J. (1985). The two syndrome concept: Origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 471-486.
- Crow, T.J., & Done, D.J. (1992). Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 161, 390-393.
- Crowe, S.F. (2000). Does the Letter Number Sequencing Task measure anything more than Digit Span? *Assessment*, 7, 113-117.
- Cuesta, M.J., & Peralta, V. (1995). Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 58, 227-235.
- Cuesta, M.J., Peralta, V., & de Leon, J. (1996). Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 20, 15-20.
- Cummings, J.L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50, 873-880.
- Dahlke, F., Lohaus, A., & Gutzmann, H. (1992). Reliability and clinical concepts underlying global judgments in dementia: Implications for clinical research. *Psychopharmacology Bulletin*, 28, 425-432.
- Dall'Òra, P., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1989). Autobiographical memory. Its impairment in amnesic syndromes. *Cortex*, 25, 197-217.

- Danion, J.M., Meulemans, T., & Kauffmann-Muller, F. (2001). Intact Implicit Learning in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 944-948.
- Daum, I. & Schugens, M.M. (2002). *Biologische Grundlagen des Gedächtnisses*. In Elbert, T. & Birbaumer, N. (2002). Enzyklopädie der Psychologie, Biologische Psychologie, Biologische Grundlagen der Psychologie (Band 6). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- David, A.S., & Cutting, J.C. (1994). *The neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates.
- Davis, K.L., Kahn, R.S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1474-1486.
- De Gracia Dominguez, M., Viechtbauer, W., Simons, C.J.P., van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin*, 135, 157-171.
- Delank, H.-W. & Gehlen, W. (2003). *Neurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Delis, D.C., Kaplan, E., & Kramer, J.H. (2001). *Delis-Kaplan executive function system*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- 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. *Biological Psychiatry*, 29, 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. *Biological Psychiatry*, 38, 349-360.
- D'Esposito, M., Detre, J.A., Alsop, D.C., Shin, R.K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378, 279-281.
- D'Esposito, M., Postle, B.R., Ballard, D., & Lease, J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: An event-related fMRI study. *Brain and Cognition*, 41, 66-86.
- D'Esposito, M., Postle, B.R., & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: Evidence from event-related fMRI studies. *Experimental Brain Research*, 133, 3-11.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatry, Psychotherapie und Nervenheilkunde (1998). *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff Verlag.
- Diaz-Asper, C., Schretlen, D.J., & Pearlson, G.D. (2004). How well does IQ predict neuropsychological test performance in normal adult. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 82-90.
- Dickinson, D. (2008). Digit Symbol Coding and general cognitive ability in schizophrenia: Worth another look? *British Journal of Psychiatry*, 193, 354-356.
- Dickinson, D., Ramsey, M., & Gold, J.M. (2007). Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding task and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 532-542.
- Diehl, J.M. & Staufenbiel, T. (2001). *Statistik mit SPSS Version 10.0*. Eschborn: Verlag Dietmar Klotz GmbH.
- Dierks, T., Linden, D.E., & Jandl, M. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22, 615-621.
- Dikmen, S.S., Heaton, R.K., Grant, I., & Temkin, N.R. (1999). Test-retest reliability and practice effect of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 346-356.
- DiSclafani, V., Mackay, R.D.S., Meyerhoff, D.J., Norman, D., Weiner, M.W., & Fein, G. (1997). Brain atrophy in HIV infection is more strongly associated with CDC clinical stages than with cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 276-287.
- Dolan, R.J., & Fletcher, P.C. (1997). Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature*, 388, 582-585.
- Dolan, R.J., Paulesu, E., & Fletcher, P. (1997a). *Human memory systems*. In Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R. J., & Mazziotta, J.C. (Eds.), *Human brain*

- function (pp. 367-404). San Diego: Academic Press.
- Dollfus, S., Lombardo, C., Benali, K., Halbecq, I., Abadie, P., Marie, R.M., & Brazo, P. (2002). Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: A preliminary study. *Schizophrenia Research*, 53, 93-99.
- Doughty, O.J., & Done, D.J. (2009). Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies. *Cognitive Neuropsychiatry*, 14, 473-509.
- Drake, R., Haddock, G., Tarrier, N., Bentall, R., & Lewis, S. (2007). The Psychotic Symptom Rating Scale (PSYRATS): Their usefulness and properties in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 89, 119-122.
- Dudley, R.E.J., John, C.H., Young, A.W., & Over, D.E. (1997). Normal and abnormal reasoning in people with delusions. *British Journal of Clinical Psychology*, 36, 243-258.
- Dudley, R.E.J., & Over, D.E. (2003). People with delusions jump to conclusions: A theoretical account of research findings on the reasoning of people with delusions. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 10, 263-274.
- Durvasula, R.S., Satz, P., & Hinkin, C.H. (1996). Does practice make perfect? Results of a six-year longitudinal study with semiannual testing. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11, 386.
- Eastwood, S.L., & Harrison, P.J. (2000). Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: A study of complexin mRNAs. *Molecular Psychiatry*, 5, 425-432.
- Edelmann, W. (1996). *Lernpsychologie*. Weinheim: Beltz Psychologie VerlagsUnion.
- Elderkin-Thompson, V., Kumar, A., Bilker, W.B., Dunkin, J.J., Mintz, J., Moberg, P.F., Mesholam, R.I., & Gur, R.E. (2003). Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 529-549.
- Elias, M.F., Elias, P.K., D'Àgostino, R.B., Silbershatz, H., & Wolf, P.A. (1997). Role of age, education and gender on cognitive performance in the Framingham Heart Study: Community-based norms. *Experimental Aging Research*, 23, 201-235.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 52, 735-746.
- Elliot, R., McKenna, P.J., Robbins, T.W., & Sahakian, B.J. (1995). Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 25, 619-630.
- Emsley, R., Rabinowitz, J., & Torremans, M. (2003). The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 61, 47-57.
- Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J.L., & Cohen, J. (1976). The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry*, 33, 766-771.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S.A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U., & Gottesman, I.I. (2000). Attention, Memory, and Motor Skills as Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychoses: The New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1416-1422.
- Exner, C., Boucsein, K., Degner, D., & Irle, I. (2006). State-dependent implicit learning deficit in schizophrenia. Evidence from 20-month follow-up. *Psychiatry Research*, 142, 39-52.
- Eyler, L.T., Olsen, R.K., Jeste, D.V., & Brown, G.G. (2004). Abnormal brain response of chronic schizophrenia patients despite normal performance during a visual vigilance task. *Psychiatry Research*, 130, 245-257.
- Fähndrich, E., & Renfordt, E. (1985). The AMDP System for the Documentation of Psychiatric Symptoms: Course and Effectivity of a Training Seminar. *Pharmacopsychiatry*, 18, 278-281.
- Falkai, P., Vogeley, K., & Maier, K. (2001). Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen. Von der fokalen Pathologie zur Netzwerkstörung. *Nervenarzt*, 72, 331-341.
- Fals-Stewart, W. (1991). An interrater reliability study of the Trail Making Test (Part A and B).

- Unpublished manuscript. In Spreen, O., & Strauss, E. (Eds., 2006), *A Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. Oxford: Oxford University Press.
- Fan, J., McCandliss, B.D., Fossella, B., Flonbaum, J.L., & Posner, M.I. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage*, 26, 471-479.
- Faraone, S.V., Seidman, L.J., Kremen, W.S., Toomey, R., Pepple, J.R., & Tsuang, M.T. (2000). Neuropsychologic functioning among nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: The effect of genetic loading. *Biological Psychiatry*, 48, 120-126.
- Farmer, A.E., McGuffin, P., & Gottesman, I.I. (1987). Twin concordance for DSM-III schizophrenia: Scrutinising the validity of the definition. *Archives of General Psychiatry*, 44, 634-641.
- Fear, C., Sharp, H., & Healy, D. (1996). Cognitive Processes in Delusional Disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 168, 61-67.
- Fernandez, G., & Tendolkar, I. (2001). Integrated brain activity in medial temporal and prefrontal areas predicts subsequent memory performance: Human declarative memory formation at the system level. *Brain Research Bulletin*, 55, 1-9.
- Fernandez, 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. *The Journal of Neuroscience*, 18, 1841-1847.
- Ffytche, D.H., Howard, R.J., Brammer, M.J., David, A., Woodruff, P., & Williams, S. (1998). The anatomy of conscious vision: An fMRI study of visual hallucinations. *Nature Neuroscience*, 1, 738-742.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M.E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15, 73-95.
- Fleming, K., Goldberg, T.E., Binks, S., Randolph, C., Gold, J.M., & Weinberger, D.R. (1997). Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 41, 43-49.
- Fletcher, P.C., & Henson, R.N. (2001). Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124, 849-881.
- Fletcher, P.C., McKenna, P.J., Frith, C.D., Grasby, P.M., Friston, K.J., & Dolan, R.J. (1998). Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1001-1008.
- Fossum, B., Holmberg, H., & Reinvang, I. (1992). Spatial and symbolic factors in performance on the Trail Making Test. *Neuropsychology*, 6, 71-75.
- Franck, N., Farrer, C., Georgieff, N., Marie-Cardine, M., Daléry, J., d'Amato, T., & Jeannerod, M. (2001). Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 454-459.
- Franke, P., Maier, W., Hain, C., & Klinger, T. (1992). Wisconsin Card Sorting Test: An indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 6, 243-249.
- Franke, P., Maier, W., Hardt, J., Hain, A., & Cornblatt, B.A. (1994). Attentional abilities and measures of schizotypy: Their variation and covariation in schizophrenic patients, their siblings, and normal control subjects. *Psychiatry Research*, 54, 259-272.
- Fraser, D., Park, S., Clark, G., Yohanna, D., & Houk, J.C. (2004). Spatial serial order processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 203-213.
- Freeman, D., Garety, P.A., Kuipers, E., Fowler, D., & Bebbington, P.E. (2002). A cognitive model of persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology*, 41, 331-347.
- Freeman, D., Garety, P.A., & Philipps, M.L. (2000). An examination of hypervigilance for external threat in individuals with generalized anxiety disorder and individuals with persecutory delusions using visual scan paths. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 53, 549-567.
- Friis, S., Sundet, K., Rund, B.R., Vaglum, P., & McGlashan, T.H. (2002). Neurocognitive dimensions characterising patients with first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 181, 85-90.
- Frith, C.D. (1996). Neuropsychology of schizophrenia. What are the implications of intellectual

- and experiential abnormalities for the neurobiology of schizophrenia? *British Medical Bulletin*, 52, 618- 626.
- Frith, C.D. (1999). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hove, East Sussex: Psychology Press.
- Frith, C.D. (2005). The neural basis of hallucination and delusions. *Comptes Rendus Biologies*, 328, 169-175.
- Frith, C.D., Friston, K.J., Liddle, P.F., & Frackowiak, R.S. (1991). A PET study of word finding. *Neuropsychologia*, 29, 1137-1148.
- Fu, C.H.Y., Vythelingum, G.N., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Amaro Jr, E., Andrew, C.M., Yàguez, L., van Haren, N.E.M., Matsumoto, K., & McGuire, P.K. (2006). An fMRI study of verbal self-monitoring: Neural correlates of auditory verbal feedback. *Cerebral Cortex*, 16, 969-977.
- Furtner, J., Prayer, D. & Sachs, G. (2010). Funktionelle MRT bei Schizophreniepatienten. *Radiologe*, 50, 131-135. doi: 10.1007/s00117-009-1895-y
- Gaebel, W., & Pietzcker, A. (1984). Prognosis of the course of schizophrenic psychosis compared to other psychiatric illnesses. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 234, 189-197.
- Gaillard, W.D., Hertz-Pannier, L., Mott, S.H., Barnett, A.S., LeBihan, D., & Theodore, W.H. (2000). Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*, 54, 180-185.
- Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R.S., Mucci, A., Boter, H., Gheorghe, M.D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Dollfus, S., López-Ibor, J.J., Peuskens, J., Hranov, L.G., & Fleischhacker, W.W. (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: The EUFEST study. *Schizophrenia Research*, 115, 104-114.
- Ganev, K. (2000). Long-term trends of symptoms and disability in schizophrenia and-related disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 35, 389-395.
- Garety, P.A., Freeman, D., Jolley, S., Dunn, G., Bebbington, P.E., Fowler, D.G., Kuipers, E., & Dudley, R. (2005). Reasoning, emotions, and delusional conviction in psychosis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 373-384.
- Garety, P.A., Kuipers, E., Fowler, D., Freeman, D., & Bebbington, P.E. (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychological Medicine*, 31, 189-195.
- Gaser, C., Nenadic, I., Buchsbaum, B.R., Hazlett, E.A., & Buchsbaum, M.S. (2004). Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 161, 154-156.
- Gattaz, W.F. (1995). Biologische Schizophrenieforschung: Methodische Probleme und integrative Forschungsansätze. In Häfner, H. (Eds.), *Was ist Schizophrenie*. Stuttgart: Fischer Verlag.
- Gaudino, E.A., Geisler, M.W., & Squires, N.K. (2005). Construct validity in the Trail Making Test: What makes Trail B harder? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 529-535.
- Gebhardt, R. & Pietzcker, A. (1983). Zur Validierung der AMDP-Syndromskalen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 233, 509-523.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 158, 618-624.
- Gilvarry, C.M., Russell, A., Jones, P., Sham, P., Hemsley, D., & Murray, R.M. (2001). Verbal fluency in patients with schizophrenia and affective psychoses and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 31, 695-704.
- Glanz, L.A., & Lewis, D.A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 65-73.
- Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 159-165.
- Gold, J.M., Fuller, R.L., Robinson, B.M., Braun, E.L., & Luck, S.J. (2007). Impaired top-down control of visual research in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 94, 148-155.
- Gold, J.M., Fuller, R.L., Robinson, B.M., McMahon, R.P., Braun, E.L., & Luck, S.J. (2006). Intact

- attention control of working memory encoding in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 115, 658-673.
- Gold, J.M., Hahn, B., Strauss, G.P., & Waltz, J.A. (2009). Turning it upside down: Areas of preserved cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 19, 294-311.
- Gold, J.M., Randolph, C., Carpenter, C.J., Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 487-494.
- Gold, J.M., Rehkemper, G., Binks, S.W., Carpenter, C.J., Fleming, K., Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (2000). Learning and forgetting in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 534-538.
- Gold, J.M., & Weinberger, D.R. (1995). Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 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. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1342-1348.
- Goldberg, E., & Seidman, L.J. (1991). Higher cortical functions in normals and in schizophrenia: A selective review. In Steinhaus, S.R., Gruzeliier, J.H., & Zubin, J. (Eds.), *Handbook of Schizophrenia. Volume 5: Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V..
- Goldberg, T.E., David, A., & Gold, J.M. (2003). Neurocognitive deficits in schizophrenia. In Hirsch, S.T., & Weinberger, D.R. (Eds.), *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science Ltd..
- Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (1996). Effects of neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: A review of recent studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 62-65.
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., Berman, K.F., Pliskin, N.H., & Podd, M.H. (1987). Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry*, 44, 1008-1014.
- Goldman-Rakic, P.S. (1996). The prefrontal landscape: Implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Series B, Biological Sciences*, 351, 1445-1453.
- Goldman-Rakic, P.S. (1999). The physiological approach: Functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 650-661.
- Goldstein, G. (1990). Neuropsychological heterogeneity in schizophrenia. A consideration of abstraction and problemsolving abilities. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 5, 251-264.
- Goldstein, G., Allen, D.N., & Seaton, B.E. (1998). A comparison of clustering solutions for cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 353-362.
- Goldstein, G., Beers, S.R., & Shemanskey, W.J. (1996). Neuropsychological differences between schizophrenic patients with heterogenous Wisconsin Card Sorting Test performance. *Schizophrenia Research*, 21, 13-18.
- Goldstein, G., & Halperin, K.M. (1977). Neuropsychological differences among subtypes of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86, 34-40.
- Goldstein, G., & Shemanskey, W.J. (1995). Influences on cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 18, 59-69.
- Goldstein, G., & Watson, J.R. (1989). Test-retest reliability of the Halstead-Raitan Battery and the WAIS in a neuropsychiatric population. *The Clinical Neuropsychologist*, 3, 265-273.
- Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Seidman, L.J., Kennedy, D.N., Makris, N., Lee, H., Tourville, J., Caviness Jr, V.S., Faraone, S.V., & Tsuang, M.T. (1999). Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 56, 537-547.
- Gooding, D.C., & Tallent, K.A. (2001). The association between antisaccade task and working memory task performance in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 189, 8-16.
- Gooding, D.C., & Tallent, K.A. (2002). Spatial working memory performance in patients with schizoaffective psychosis versus schizophrenia: A tale of two disorders? *Schizophrenia Research*, 53, 209-218.

- Goodkin, D.E., Beatty, W.W., & Monson, N. (1990). *Screening examination for detecting cognitive impairment in multiple sclerosis*. Presented at the annual meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, Denver.
- Gottesman, I.I. (1993). *Schizophrenie - Ursachen, Diagnosen und Verlaufsformen*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Gottesman, I.I., & Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46, 867-872.
- Gottesman, I.I., & Gould, T.D. (2004). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- Grant, I., Dams, K.M., & Reed, R. (1984). Aging, abstinence, and medical risk in the prediction of neuropsychological population. *The Clinical Neuropsychologist*, 3, 265-273.
- Grant, I., Reed, R., & Adams, K.M. (1987). Diagnosis of intermediate-duration and subacute organic mental disorders in abstinent alcoholics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48, 319-323.
- 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“? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.
- Green, M.F., & Nuechterlein, K.H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 25, 309-319.
- Grube, B.S., Bilder, R.M., & Goldman, R.S. (1998). Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31, 113-120.
- Gruber, O., & Goschke, T. (2004). Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychologica*, 115, 105-121.
- Gruber, O., Gruber, E., & Falkai, P. (2005). Neural correlates of working memory deficits in schizophrenic patients. Ways to establish neurocognitive endophenotypes of psychiatric disorders. *Radiologe*, 45, 153-160.
- Gruber, O., Kleinschmidt, A., Binkofski, F., Steinmetz, H., & von Cramon, D.Y. (2000). Cerebral correlates of working memory for temporal information. *Neuroreport*, 11, 1689-1693.
- Gruber, O., & von Cramon, D.Y. (2001). Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 297, 29-32.
- Gruber, O., & von Cramon, D.Y. (2003). The functional neuroanatomy of human working memory revisited - Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *NeuroImage*, 19, 797-809.
- Gschwandtner, U., Aston, J., Borgwardt, S., Drewe, M., Feinendegen, C., Lacher, D., Lanzarone, A., Stieglitz, R.D., & Riecher-Rössler, A. (2003). Neuropsychological and neurophysiological findings in individuals suspected to be at risk for schizophrenia: Preliminary results from the Basel early detection of psychosis study -Basel Early Detection of Psychosis Study- Früherkennung von Psychosen (FEPSY). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 152-155.
- 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, 597-610.
- Gur, R.C., & Gur, R.E. (1995). Hypofrontality in schizophrenia: RIP. *Lancet*, 345, 1383-1384.
- Gur, R.E., Cowell, P.E., Latshaw, A., Turetsky, B.I., Grossman, R.I., Arnold, S.E., Bilker, W.B., & Gur, R.C. (2000). Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 761-768.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 55, 145-152.
- Gur, R.E., Turetsky, B.I., Bilker, W.B., & Gur, R.C. (1999). Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 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. (2000a). Temporolimbic Volume Reductions in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 769-775.

- Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: The HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 241-245.
- Haddock, G., McCarron, J., TARRIER, N., & Faragher, E.B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: The psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine*, 29, 879-889.
- Häfner, H., & An der Heiden, W. (1997). Epidemiology of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 139-151.
- Härting, C. (2000). *WMS-R -Wechsler Gedächtnistest Revidierte Fassung- Manual der deutschen Adaptation an den WMS-R*. Bern: Hans Huber Verlag.
- Halligan, P.W., & David, A.S. (2001). Cognitive neuropsychiatry: Towards a scientific psychopathology. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2, 209-215.
- Harding, C.M., Brooks, G.W., Ashikaga, T., Strauss, J.S., & Breier, A. (1987). The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 144, 727-735.
- Haro, J.M., Karnath, S.A., Ochoa, S., Novick, D., Rele, K., Fargas, A., Rodríguez, M.J., Rele, R., Orta, J., Kharbeng, A., Araya, S., Gervin, M., Alonso, J., Mavreas, V., Lavrentzou, E., Lontos, N., Gregor, K., & Jones, P.B. - SOHO Study Group. (2003). The Clinical Global Impression - Schizophrenia scale: A simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica inclusive Supplemente*, 416, 16-23.
- 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. *Psychological Medicine*, 27, 799-806.
- Harrison, J.E., Buxton, P., Husain, M., & Wise, R. (2000). Short test of semantic and phonological fluency: Normal performance, validity and test-retest reliability. *British Journal of Clinical Psychology*, 39, 124-132.
- Harrison, P.J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- Hartman, M., Steketee, M.C., Silva, S., Lanning, K., & McCann, H. (2003). Working memory and schizophrenia: Evidence for slowed encoding. *Schizophrenia Research*, 59, 99-113.
- Harvey, P.D. (2003). Ziprasidone and cognition: The evolving story. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 33-39.
- Harvey, P.D., & Keefe, R.S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*, 158, 176-184.
- Hatton, C., Haddock, G., Taylor, J.L., Coldwell, J., Crossley, R., & Peckham, N. (2005). The reliability and validity of general psychotic rating scales with people with mild and moderate intellectual disabilities: An empirical investigation. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49, 490-500.
- Hawkins, K.A., Addington, J., Keefe, R.S., Christensen, B., Perkins, D.O., Zipurksy, R., Woods, S.W., Miller, T.J., Marquez, E., Breier, A., & McGlashan, T.H. (2004). Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 67, 115-122.
- Heaton, R.K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 58, 24-32.
- Heilbronner, R.L., Henry, G.K., Buck, P., Adams, R.L., & Fogle, T. (1991). Lateralized damage and performance on Trail Making A and B, Digit Span Forward and Backward, and TPT memory and location. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 6, 251-258.
- Heinrichs, R.W., & Awad, A.W. (1993). Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 9, 49-58.
- Heinrichs, R.W., & Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Heinz, A., & Weinberger, D.R. (2001). Schizophrenia: The neurodevelopmental hypothesis. In

- Henn, F., Sartorius, N., & Helmchen, H. (Eds.), *Contemporary Psychiatry* (pp. 61-71). Berlin: Springer-Verlag.
- Helmstaedter, C., & Elger, C.E. (1996). Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: A three-month follow-up study. *Epilepsia*, 37, 171-180.
- Helmstaedter, C., Gleissner, U., Di Perna, M., & Elger, C.E. (1997). Relational verbal memory processing in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 33, 667-678.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). *VLMT - Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Henry, J.D., Crawford, J.R., & Phillips, L.H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's Type: A meta-analysis. *Neuropsychologica*, 42, 1212-1222.
- Henry, J.D., Crawford, J.R., & Phillips, L.H. (2004a). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18, 621-628.
- Henry, J.D., & Crawford, J.R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10, 1-33.
- Henson, R. (2001). Neural working memory. In Andrade, J.A. (Eds.), *Working memory in perspective*. Hove, UK: Psychology Press.
- Hermann, D., Benke, M., Bentz, J., Huebner, M. & Klemm, E. (1994). *SPSS Benutzerhandbuch Band 2 - Komplexe statistische Verfahren, Tabellenanalyse und graphische Analyseverfahren*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- Hesters, R.L., Kinsella, G.J., Ong, B., & McGregor, J. (2005). Demographic influences on baseline and derived scores from the Trail Making Test in healthy older Australian adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 45-54.
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A.L., DeLisi, L.E., & Csernansky, J.G. (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 1-9.
- Hilger, E. & Kasper, S. (2002). Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 3, 17-22.
- Hill, S.K., Beers, S.R., Kmiec, J.A., Keshavan, M.S., & Sweeney, J.A. (2004). Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 127-136.
- Hill, S.K., Ragland, J.D., Gur, R.C., & Gur, R.E. (2001). Neuropsychological differences among empirically derived clinical subtypes of schizophrenia. *Neuropsychology*, 15, 492-501.
- Hill, S.K., Ragland, J.D., Gur, R.C., & Gur, R.E. (2002). Neuropsychological profiles delineate distinct profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven distribution of clinical subtypes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 765-780.
- Hill, S.K., Schuepbach, D., Herbener, E.S., Keshavan, M.S., & Sweeney, J.A. (2004a). Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 49-63.
- Hilsenroth, M.J., Ackerman, S.J., Blagys, M.D., Baumann, B.D., Baity, M.R., Smith, S.R., Price, J.L., Smith, C.L., Heindselman, T.L., Mount, M.K., & Holdwick Jr, D.J. (2000). Reliability and validity of DSM-IV axis V. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1858-1863.
- Hirayasu, Y., McCarley, R.W., Salisbury, D.F., Tanaka, S., Kwon, J.S., Frumin, M., Snyderman, D., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F.A., & Shenton, M.E. (2000). Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 57, 692-699.
- Hofer, A., Weiss, E.M., Golaszewski, S.M., Siedentopf, C.M., Brinkhoff, C., Kremser, C., Felber, S., & Fleischhacker, W.W. (2003). Neuronal correlates of episodic encoding and recognition of words in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: A functional MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1802-1808.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 160, 911-918.

- Hoff, A.L., Harris, D., Faustman, W.O., Beal, M., DeVilliers, D., Mone, R.D., Moses, J.A., & Csernansky, J.G. (1996). A neuropsychological study of early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 20, 21-28.
- Hoff, A.L., Riordan, H., O'Donnell, D.W., Morris, L., & DeLisi, L.E. (1992). Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychiatry*, 149, 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. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1336-1341.
- Hoff, A.L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L.E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78, 27-34.
- Hoffman, R.E. (1986). Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 9, 503-548.
- Hoffman, R.E., & McGlashan, T.H. (2001). Neural network models of schizophrenia. *Neuroscientist*, 7, 441-454.
- Hollister, J.M., Laing, P., & Mednick, S.A. (1996). Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Archives of General Psychiatry*, 53, 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. *Schizophrenia Research*, 53, 45-56.
- Horan, W.P., & Goldstein, G. (2003). A retrospective study of premorbid ability and aging differences in cognitive clusters of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 118, 209-221.
- Hori, H., Noguchi, H., Hashimoto, R., Nakabayashi, T., Omori, M., Takahashi, S., Tsukue, R., Anami, K., Hirabayashi, N., Harada, S., Saitoh, O., Iwase, M., Kajimoto, O., Takeda, M., Okabe, S., & Kunugi, H. (2006). Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 86, 138-146.
- Huber, G., & Gross, G. (1989). The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Progressi in Medicina*, 80, 646-652.
- Hubl, D., & Dierks, T. (2004). Visualizing the cerebral alterations that underlie auditory hallucinations in schizophrenia. In McDonald, C., Schulze, K., Murray, R.M., & Bonnett, R. (Eds.), *Schizophrenia: Challenging the orthodox* (pp. 7-16). London: Tylor, & Francis.
- Hubl, D., Hauf, M., Schwam, C. van, Muri, R., Dierks, T., & Strik, W. (2007). Hearing dysphasic voices. *Lancet*, 370, 538.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., O'Neil, S., Mathew, V., & Sharma, T. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59, 137-146.
- Huguelet, P., Zanello, A., & Nicastro, R. (2000). A study of visual and auditory verbal working memory in schizophrenic patients compared to healthy subjects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 79-85.
- Hulshoff-Pol, H.E., Schnack, H.G., Bertens, M.G., van Haren, N.E., van der Tweel, I., Staal, W.G., Baaré, W.F., & Kahn, R.S. (2002). Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 244-250.
- Huq, S.F., Garety, P.A., & Hemsley, D.R. (1988). Probabilistic judgement in deluded and non-deluded subjects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 40, 801-812.
- Hutton, S.B., Puri, B.K., Duncan, L.J., Robbins, T.W., Barnes, T.R., & Joyce, E.M. (1998). Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28, 463-473.
- Isohanni, M., Miettunen, J., Mäki, P., Murray, G.K., Ridler, K., Lauronen, E., Moilanen, K., Alaräisänen, A., Haapea, M., Isohanni, I., Ivleva, E., Tamminga, C., McGrath, J., & Koponen, H. (2006). Risk factors for schizophrenia. Follow-up data from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World Psychiatry*, 5, 168-171.
- Iverson, G.L., Lange, R.T., Green, P., & Franzen, M. (2002). Detection exaggeration and malingering with the Trail Making Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 16, 398-406.
- Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: The global burden of disease and disability. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 274-285.
- Jablensky, A. (2003). The epidemiological horizon. In Hirsch, S.R., & Weinberger, D.R. (Eds.), *Schizophrenia* (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. *Psychological Medicine inclusive Monograph Supplement*, 20, 1-97.
- Johns, I.C., & McGuire, P.K. (1999). Verbal self-monitoring and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 353, 469-470.
- Johnson, M.K., Hashtroudi S., & Lindsay, D.S. (1993). Source monitoring. *Psychological Bulletin*, 114, 3-28.
- Johnson-Selfridge, M., & Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: Meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 305-316.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344, 1398-1402.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 155, 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). *British Journal of Psychiatry*, 166, 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. *The Journal of Neuroscience*, 18, 5026-5034.
- Jonides, J., Smith, E.E., Koeppe, R.A., Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M.A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, 363, 623-625.
- Jonsson, S.A., Luts, A., Guldborg-Kjaer, N., & Brun, A. (1997). Hippocampal pyramidal cell disarray correlates negatively to cell number: Implications for the pathogenesis of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 247, 120-127.
- Jovanovic, A.A., Gasić, M.J., Ivković, M., Milovanović, S., & Damjanović, A. (2008). Reliability and validity of DSM-IV Axis V scales in a clinical sample of veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatria Danubina*, 20, 286-300.
- Kalus, P., Muller, T.J., Zuschratter, W., & Senitz, D. (2000). The dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons in schizophrenic patients. *Neuroreport*, 11, 3621-3625.
- Kaney, S., & Bentall, R.P. (1992). Persecutory delusions and the self-serving bias. Evidence from a contingency judgment task. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 180, 773-780.
- Kaney, S., Wolfenden, M., Dewey, M.E., & Richard, P. (1992). Persecutory delusions and recall of threatening propositions. *British Journal of Clinical Psychology*, 31, 85-87.
- Kaplan, E., Fein, D., Morris, R., & Delis, D. (1991). *WAIS-R as a neuropsychological instrument*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Karnath, H.O. & Kammer, T. (2003). Manifestation von Frontalhirnschädigungen. In Karnath, H. O. & Thier, P. (2003). *Neuropsychologie* (pp. 489-502). Berlin: Springer Verlag.
- Kay, S.R. (1979). Schizophrenic WAIS pattern by diagnostic subtypes. *Perceptual and Motor Skills*, 48, 1241-1242.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kay, S.R., & Opler, L.A. (1987a). The positive-negative dimension in schizophrenia: Its validity and significance. *Psychiatric Developments*, 5, 79-103.
- Kay, S.R., Opler, L.A., & Fiszbein, A. (1986). *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) - Bewertungsleitfaden*. Department of Psychiatry, Albert Einstein College of Medicine-Montefiori Medical Center and Schizophrenia Research Unit, Bronx Psychiatric Center, NY.
- Kay, S.R., Opler, L.A., & Fiszbein, A. (1986a). Significance of positive and negative Syndromes in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 149, 439-448.
- Kay, S. R., & Sevy, S. (1990). Pyramidal Model of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 537-545.
- Keefe, R., Silva, S., Perkins, D.O., & Lieberman, J.A. (1999). The effect of atypical

- antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 201-222.
- Kendler, K.S., Gruenberg, A.M., & Kinney, D.K. (1994). Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish adoption study of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 456-468.
- Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W., Johnson, M.K., Stenger, V.A., Aizenstein, H., & Carter, C.S. (2005). Decreased conflict and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1833-1839.
- Kety, S.S., Wender, P.H., Jacobsen, B., Ingraham, L.J., Jansson, L., Faber, B., & Kinney, D.K. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry*, 51, 442-455.
- Kinderman, P., & Bentall, R.P. (1997). Causal attributions in paranoia and depression: Internal, personal, and situational attributions for negative events. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 341-345.
- Kircher, T. (2003). *Neuronale Korrelate psychopathologischer Symptome. Denk- und Sprachprozesse bei Gesunden und Patienten mit Schizophrenie*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Kirchhoff, B.A., Wagner, A.D., Maril, A., & Stern, C.E. (2000). Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *The Journal of Neuroscience*, 20, 6173-6180.
- Klingenberg, S., Wittorf, A., & Wiedemann, G. (2006). Disorganization and cognitive impairment in schizophrenia: Independent symptom dimension? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256, 532-540.
- Kochlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, J., & Grafman, J. (1999). The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 399, 148-151.
- Kolb, B., & Wishaw, I.Q. (1983). Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 171, 435-443.
- Konick, L.C., & Friedman, L. (2001). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 28-38.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122, 981-991.
- Kortte, C.B., Horner, M.D., & Windham, W.K. (2002). The Trail Making Test, Part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, 9, 106-109.
- Kovelman, J.A., & Scheibel, A.B. (1984). A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 19, 1601-1621.
- Kraepelin, E. (1893). *Psychiatrie* (4 Auflage). Leipzig: Abel (Meixner).
- Kraepelin, E. (1904/1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. New York: Kreiger.
- Krawiecks, M., Goldberg, D., & Vaughn, M. (1977). A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 55, 299-308.
- Kremen, W.S., Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Faraone, S.V., & Tsuang, M.T. (1994). Systematized delusions and neuropsychological function in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12, 223-236.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 152, 450-452.
- Kuperberg, G., & Heckers, S. (2000). Schizophrenia and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 205-210.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 56, 142-148.
- Lacy, M.A., Gore, P.A., Pliskin, N.H., & Henry, G.K. (1996). Verbal fluency task equivalence. *The Clinical Neuropsychologist*, 10, 305-308.
- Langell, M.E., Purisch, A.D., & Golden, C.J. (1987). Neuropsychological differences between

- paranoid and nonparanoid schizophrenics on the Luria-Nebraska Battery. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 9, 88-95.
- Laurent, A., Moreaud, O., Bosson, J.-L., Naëgelé, B., Boucharlat, J., Saoud, M., Dalery, J., & d'Amato, T. (1999). Neuropsychological functioning among non-psychotic siblings and parents of schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 87, 147-157.
- Lawrie, S.M., & Abukmeil, S.S. (1998). Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 172, 110-120.
- 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, 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, 677-692.
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 599-611.
- Lehmann, G. (2000). *Statistik*. Regensburg: S. Roderer Verlag.
- Lehrl, S. (1995). *Manual zum MWT-B*. Balingen: Medizinische Verlags GmbH.
- Lencz, T., Smith, C.W., McLaughlin, D., Auther, A., Nakayama, E., Hovey, L., & Cornblatt, B.A. (2006). Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59, 863-871.
- Lepage, M., Habib, R., Cormier, H., Houle, S., & McIntosh, A.R. (2000). Neural correlates of semantic associative encoding in episodic memory. *Cognitive Brain Research*, 9, 271-280.
- Levin, H.S., Song, J., Ewing-Cobbs, L., Chapman, S.B., & Mendelsohn, D. (2001). Word fluency in relation to severity of closed head injury, associated frontal brain lesions, and age at injury in children. *Neuropsychologia*, 39, 122-131.
- Levin, S., Yurgelun-Todd, D., & Craft, S. (1989). Contributions of clinical neuropsychology to the study of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 98, 341-356.
- Lewine, A.J., Miller, E.N., Becker, J.T., Selnes, O.A., & Cohen, B.A. (2004). Normative Data for determining significance of test-retest differences on eight common neuropsychological instruments. *The Clinical Neuropsychologist*, 18, 373-384.
- Lewine, R.R., Walker, E.F., Shurett, R., Caudle, J., & Haden, C. (1996). Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1178-1184.
- Lewis, S.J., Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., & Owen, A.M. (2004). Striatal contributions to working memory: A functional magnetic resonance imaging study in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19, 755-760.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press.
- Liberman, R.P. (1986). Coping and competence as protective factors in the vulnerability-stress model of schizophrenia. In Goldstein, M.J., Hand, I., & Hahlweg, K. (Eds.), *Treatment of schizophrenia. Family assessment and intervention*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Liddle, P.F. (1987). Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychological Medicine*, 17, 49-57.
- Liddle, P.F. (1987a). The symptoms of chronic schizophrenia: A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.
- Liddle, P.F. (1995). Inner connections with domain of dementia praecox: Role of supervisory mental processes in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245, 210-215.
- Liddle, P.F., & Barnes, T.R.E. (1990). Syndromes of chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 157, 558-561.
- Liddle, P.F., Laurens, K.R., Kiehl, K.A., & Ngan, E.T. (2006). Abnormal function of the brain system supporting motivated attention in medicated patients with schizophrenia: An fMRI study. *Psychological Medicine*, 36, 1097-1108.

- Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., & Bilder, R. (2001). Longitudinal study of brain morphology in first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 487-499.
- Loewy, R.L., Bearden, C.E., Johnson, J.K., Raine, A., & Cannon, T.D. (2005). The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophrenia Research*, 77, 141-149.
- Lorr, M., Jenkins, R.L., & Holsopple, J.G. (1953). Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients. Hospital Form. *Veterans Administration Technical Bulletin*, 43, 10-507.
- Lorr, M., Klett, C.J., McNair, D.M., & Lasky, J.J. (1963). *Manual: Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Lucas, S., Fitzgerald, D., Redoblado-Hodge, M.A., Anderson, J., Sanbrook, M., Harris, A., & Brennan, J. (2004). Neuropsychological correlates of symptom profiles in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 71, 323-330.
- Luckner, N., Maurer, M., Kuny, S., Woggon, B., & Dittrich, A. (1985). Comparison of AMP-System and comprehensive psychopathological rating scale with regard to contents. *Neuropsychobiology*, 13, 117-120.
- Lurito, J.T., Kareken, D.A., Lowe, M.J., Chen, S.H., & Mathews, V.P. (2000). Comparison of rhyming and word generation with fMRI. *Human Brain Mapping*, 10, 99-106.
- Madson, A.L., Karle, A., Rubin, P., Cortsen, M., Andersen, H.S., & Hemmingson, R. (1999). Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: Interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, 367-374.
- Maier, W., Lichtermann, D., Rietschel, M., Held, T., Falkai, P., Wagner, M. & Schwab, S. (1999). Genetik schizophrener Störungen - Neuere Konzepte und Befunde. *Nervenarzt*, 70, 955-969.
- Malec, J.F., Ivnik, R.J., & Hinkeldey, N.S. (1991). Visual Spatial Learning Test. *Psychological Assessment*, 3, 82-88.
- Manoach, D.S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: Reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60, 285-298
- Manoach, D.S., Greve, D.N., Lindgren, K.A., & Dale, A.M. (2003a). Identifying regional activity associated with temporally separated components of working memory using event-related functional MRI. *NeuroImage*, 20, 1670-1684.
- 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? *Psychological Medicine*, 29, 1197-1203.
- Markowitsch, H.J. (1997). The functional neuroanatomy of episodic memory retrieval. *Trends in Neurosciences*, 20, 557-558.
- Markowitsch, H.J. (2000). The anatomical bases of memory. In Gazzaniga, M.S. (Eds.), *The new cognitive neurosciences* (pp. 781-795). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Marneros, A. & Andreasen, N.C. (1992). Positive und negative Symptomatik der Schizophrenie. *Nervenarzt*, 63, 262-270.
- Marneros, A., Deister, A., & Rohde, A. (1991). Affective, schizoaffektive und schizophrene psychosen. A comparative long-term study. *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie Psychiatrie Series*, 65, 1-454.
- Martin, A., Wiggs, C.L., Lalonde, F., & Mack, C. (1994). Word retrieval to letter and semantic cues: A double dissociation in normal subjects using interference tasks. *Neuropsychologia*, 32, 1487-1494.
- Martin, J.A., & Penn, D.L. (2002). Attributional style in schizophrenia: An investigation in outpatients with and without persecutory delusions. *Schizophrenia Bulletin*, 28, 131-141.
- Martin, T.A., Hoffmann, N.M., & Donders, J. (2003). Clinical utility of the Trail Making Test ration score. *Applied Neuropsychology*, 10, 163-169.
- Mass, R., Schoemig, T., Hitschfeld, K., Wall, E., & Haasen, C. (2000). Psychopathological syndromes of schizophrenia: Evaluation of the dimensional structure of the positive and negative syndrome scale. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 167-177
- Matarazzo, J.D., Wiens, A.N., Matarazzo, R.G., & Goldstein, S.G. (1974). Psychometric and clinical test-retest reliability of the Halstead Impairment Index in a sample of healthy, young, normal men. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 158, 37-49.
- Mathalon, D.H., Whitfield, D.L., & Ford, J.M. (2003). Anatomy of an error: ERP and fMRI.

- Biological Psychology*, 64, 119-141.
- MATRICES - Matrices Consensus Cognitive Battery (MCCB, 2006). Retrieved from <http://www.matricesinc.org>
- Matthes-von Cramon, G. & von Cramon, D.Y. (2000). Störungen exekutiver Funktionen. In Sturm, W., Herrmann, M. & Wallesch, C.W. (Eds.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* (pp. 392-410). Lisse: Swets, & Zeitlinger Publishers.
- Maurer, M., Kuny, S., Woggon, B., Dittrich, A., & Luckner, N. (1984). Comparison of the AMP-System and the CPRS with regard to interrater reliability. *Neuropsychobiology*, 12, 27-33.
- McCaffrey, R.J., Krahula, M.M., Heimberg, R.G., & Keller, K.E. (1988). A comparison of the Trail Making Test, Symbol Digit Modalities Test, and the Hooper Visual Organization Test in an inpatient substance abuse population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 3, 181-187.
- McCarley, R.W., Wible, C.G., Frumin, M., Hirayasu, Y., Levitt, J.J., Fischer, I.A., & Shenton, M.E. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 1099-1119.
- McDermid Vaz, S.A., & Heinrichs, W. R. (2002). Schizophrenia and memory impairment: Evidence for a neurocognitive subtype. *Psychiatry Research*, 113, 93-105.
- McDonald, A.W. 3rd, & Carter, C.S. (2003). Event-related fMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 689-697
- McDowell, S., Whyte, J., & D'Esposito, M. (1997). Working memory impairments in traumatic brain injury: Evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychologia*, 35, 1341-1353.
- 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. *Schizophrenia Research*, 35, 237-242.
- McGue, M., & Gottesman, I.I. (1991). The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 240, 174-181.
- McKenna, P.J., Tamlyn, D., Lund, C.E., Mortimer, A.M., Hammond, S., & Baddeley, A.D. (1990). Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20, 967-972.
- McNeal, T.F., & Kaij, L. (1987). Swedish high-risk study: Sample characteristics at age 6. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 373-381.
- Menon, V., Adelman, N.E., White, C.D., Glover, G.H., & Reiss, A.L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human Brain Mapping*, 12, 131-143.
- Menon, V., Anagnoson, R.T., Mathalon, D.H., Glover, G.H., & Pfefferbaum, A. (2001a). Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: Relation to positive and negative symptoms. *NeuroImage*, 13, 433-446.
- Miller, D.D., Arndt, S., & Andreasen, N.C. (1993). Alogia, attentional impairment, and inappropriate affect: Their status in the dimensions of schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 34, 221-226.
- Miller, T., McGlashan, T., Rosen, J., Somjee, L., Markovich, P., & Stein, K. (2002). Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: Preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *American Journal of Psychiatry*, 159, 863-865.
- Milligan, G.W. (1981). A review of Monte Carlo tests of cluster analysis. *Multivariate Behavioral Research*, 16, 379-407.
- Miner, T., & Ferraro, F.R. (1998). The role of speed of processing, inhibitory mechanism, and presentation order in Trail Making Test performance. *Brain and Cognition*, 38, 246-253.
- Mino, Y., Oshima, I., Tsuda, T., & Okagami, K. (2000). No relationship between schizophrenia birth and influenza epidemics in Japan. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 133-138.
- Mirsky, A.F., Ingraham, L.J., & Kugelmass, S. (1995a). Neuropsychological assessment of attention and its pathology in the Israeli cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 21, 193-204.
- Mirsky, A.F., Kugelmass, S., Ingraham, L., Frenkel, E., & Nathan, M. (1995). Overview and summary: Twenty-five-year follow-up of high-risk children. *Schizophrenia Bulletin*, 21, 227-239.
- Mischler, E.G., & Scotch, N.A. (1983). Sociocultural factors in the epidemiology of

- schizophrenia: A review. *Psychiatry*, 26, 315-351.
- Mishara, A.L., & Goldberg, T.E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: Opening a closed book. *Biological Psychiatry*, 55, 1013-1022.
- Mitrushina, M., Boone, K., & D'Elia, L.F. (1999). *Handbook of Normative Data - Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press.
- Mitrushina, M., & Satz, P. (1991). Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly. *Journal of Clinical Psychology*, 47, 790-801.
- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia. A study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56, 749-754.
- Mohamed, S., Rosenheck, R., Swartz, M., Stroup, S., Lieberman, J.A., & Keefe, R.S.E. (2008). Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 165, 978-987.
- Morice, R., & Delahunty, A. (1996). Frontal executive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 125-137.
- Moritz, S., Andresen, B., Perro, C., Schickel, M., Krausz, M., & Naber, D. (2002). Neurocognitive performance in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 33-37.
- Moritz, S., Birker, C., Kloss, M., Holger, J., Hand, I., Haasen, C., & Krausz, M. (2002a). Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 477-483.
- Moritz, S., Heeren, D., Andresen, B., & Krausz, M. (2001). An analysis of the specificity and the syndromal correlates of verbal memory impairments in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 101, 23-31.
- Moritz, S., & Laudan, A. (2007). Attention bias for paranoia relevant visual stimuli in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12, 381-390.
- Morrison, A.P., & Haddock, G. (1997). Cognitive factors in source monitoring and auditory hallucinations. *Psychological Medicine*, 27, 669-679.
- 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. *The New England Journal of Medicine*, 340, 603-608.
- Mortimer, A.M. (1997). Cognitive function in schizophrenia - do neuroleptics make a difference? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 6, 789-795.
- Mueller, B.W., Sartory, G., & Bender, S. (2004). Neuropsychological deficits and concomitant clinical symptoms in schizophrenia. *European Psychologist*, 9, 96-106.
- Mueller, M.J., Marx-Dannigkeit, P., Schlösser, R., Wetzels, H., Addington, D., & Benkert, O. (1999). The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia: Development and interrater reliability of a German version (CDSS-G). *Journal of Psychiatric Research*, 33, 433-443.
- Mueller, M.J., Rossbach, W., Davids, E., Wetzels, H. & Benkert, O. (2000). Evaluation eines standardisierten Trainings für die „Positive und Negative Syndrome Scale“ (PANSS). *Nervenarzt*, 71, 195-204.
- Murray, R.M., O'Callaghan, E., Castle, D.J., & Lewis, S.W. (1992). A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 319-332.
- Naismith, S.L., Hickie, I.B., Turner, K., Little, C.L., Winter, V., Ward, P.B., Wilhelm, K., Mitchell, P., & Parker, G. (2003). Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 866-877.
- Nathaniel-James, D.A., Brown, R., & Ron, M.A. (1996). Memory impairment in schizophrenia: Its relationship to executive function. *Schizophrenia Research*, 21, 85-96.
- National Institute of Mental Health (1976). CGI - Clinical Global Impression. In Guy, W., & Bonato, R.R. (Eds.), *Manual for the EDCEU Assessment Battery*, 2nd. Revised Edition, (pp.12.1-12.6). Maryland: Chevy Chase.
- Nestor, P.G., Onitsuka, T., Gurrera, R.J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., Shenton, M.E., &

- McCarley, R.W. (2007). Dissociable contributions of MRI volume reductions of superior temporal and fusiform gyri to symptoms and neuropsychology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 91, 103-106.
- Netter, F. H. (1987). *Farbatlanten der Medizin. Band 5: Nervensystem I. Neuroanatomie und Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Newman, S.D., Carpenter, P.A., Varma, S., & Just, M.A. (2003). Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia*, 41, 1668-1682.
- Niendam, T.A., Bearden, C.E., Rosso, I.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., Nuechterlein, K.H., & Cannon, T.D. (2003). A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2060-2062.
- Nieuwenstein, M.R., Aleman, A., & de Haan, E.H. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 119-125.
- Niznikiewicz, M., Donnino, R., McCarley, R.W., Nestor, P.G., Iosifescu, D.W., O'Donnell, B., Levitt, J., & Shenton, M.E. (2000). Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 428-437.
- Nopoulos, P., Flashman, L., Flaum, M., Arndt, S., & Andreasen, N. (1994). Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 29-37.
- Nopoulos, P., Torres, I., Flaum, M., Andreasen, N.C., Ehrhardt, J.C., & Yuh, W.T. (1995). Brain morphology in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1721-1723.
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In Schwartz, G.E., & Shapiro, D. (Eds.), *Consciousness and self-regulation*. New York: Plenum Press.
- Norman, R.M.G., & Malla, A.K. (1993). Stressful life events and schizophrenia I: A review for the research. *British Journal of Psychiatry*, 162, 161-166.
- Nuechterlein, K. (1983). Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and among hyperactive children. *Journal of Abnormal Psychology*, 92, 4-28.
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., & Green, M.F. (1994). Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 384, 71-79.
- O'Callaghan, E., Sham, P., Takei, N., Glover, G., & Murray, R.M. (1991). Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, 337, 1248-1250.
- O'Carroll, O. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 6, 161-168.
- O'Donnell, J.P., McGregor, L.A., Dabrowski, J.J., Oestreicher, J.M., & Romero, J.J. (1994). Construct Validity of neuropsychological tests of conceptual and attentional abilities. *Journal of Clinical Psychology*, 50, 596-600.
- O'Leary, D.S., Flaum, M., Kesler, M.L., Flashman, L.A., Arndt, S., & Andreasen, N.C. (2000). Cognitive Correlates of the Negative, Disorganized, and Psychotic Symptom Dimensions of Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 4-15.
- Onstad, S., Skre, I., Torgersen, S., & Kringlen, E. (1991). Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83, 395-402.
- Overall, J.E., & Gorham, D.R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychology 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. *European Journal of Neuroscience*, 9, 1329-1339.
- Pakkenberg, B. (1992). The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 7, 95-100.
- Pakkenberg, B. (1990). Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1023-1028.
- Palmer, B.W., Dawes, S.E., & Heaton, R.K. (2009). What do we know about

- neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review*, 19, 365-384.  
doi: 10.1007/s11065-009-9109-y
- Pantelis, C., Barnes, T.R.E., Nelson, H.E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A.M., & Robbins, T.W. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120, 1823-1843.
- Pantelis, C., Harvey, C.A., Plant, G., Fossey, E., Maruff, P., Stuart, G.W., Brewer, W. J., Nelson, H.E., Robbins, T.W., & Barnes, T.R.E. (2004). Relationship of behavioural and symptomatic syndromes in schizophrenia to spatial working memory and attentional set-shifting ability. *Psychological Medicine*, 34, 693-703.
- Pantelis, C., Yücel, M., Wood, S.J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G., Stuart, G.W., Yung, A., Phillips, L., & McGorry, P.D. (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 672-696.
- Pardo, J.V., Fox, P.T., & Raichle, M.E. (1991). Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*, 349, 61-64.
- Park, S., & Holzman, P.S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, 49, 975-982.
- Patrick, D.L., Burns, T., Morosini, P., Rothman, M., Gagnon, D.D., Wild, D., & Adriaenssen, I. (2009). Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia. *Current Medical Research and Opinion*, 25, 325-338.
- Paulesu, E., Frith, C.D., & Frackowiak, R.S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362, 342-345.
- Paulman, R.G., Devous, M.D., Gregory, R.R., Herman, J.H., Jennings, L., Bonte, F.J., Nasrallah, H.A., & Raese, J.D. (1990). Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: Dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biological Psychiatry*, 27, 377-399.
- Paulsen, J.S., Heaton, R.K., Sadek, J.R., Perry, W., Delis, D.C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S., & Jeste, D.V. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 88-99.
- Paus, T. (2000). Functional anatomy of arousal and attention systems in the human brain. *Progress in Brain Research*, 126, 65-77.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., & Evans, A.J. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: A new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, 17, 3178-3184.
- Pelletier, M., Achim, A.M., Montoya, A., Lal, S., & Lepage, M. (2005). Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 74, 233-252.
- Peralta, V., & Cuesta, M.J. (1994). Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 53, 31-40.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1105-1113.
- Perlstein, W.M., Dixit, N.K., Carter, C.S., Noll, D.C., & Cohen, J.D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53, 25-38.
- Perry, W., Light, G.A., Davis, H., & Braff, D.L. (2000). Schizophrenia patients demonstrate a dissociation on declarative and non-declarative memory tests. *Schizophrenia Research*, 46, 167-174.
- Peterson, B.S., Kane, M.J., Alexander, G.M., Lacadie, C., Skudlarski, P., Leung, H.C., May, J., & Gore, J.C. (2002). An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks. *Cognitive Brain Research*, 13, 427-440.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 152, 715-721.
- Phelps, E.A., Hyder, F., Blamire, A.M., & Shulman, R.G. (1997). fMRI of the prefrontal cortex during overt verbal fluency. *Neuroreport*, 8, 561-565.

- Philips, M.L., & David, A.S. (1998). Abnormal visual scan paths: A psychophysiological marker of delusions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 29, 235-245.
- Pierri, J.N., Volk, C.L.E., Sungyoung Auh, B.S., Sampson, A., & Lewis, D.A. (2001). Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 466-473.
- Pietrzak, R.H., Snyder, P.J., Jackson, C.E., Oliver, J., Norman, T., Piskulic, D., & Maruff, P. (2009). Stability of cognitive impairment in chronic schizophrenia over brief and intermediate re-test intervals. *Human Psychopharmacology*, 24, 113-121.
- Pihlajamaki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Könönen, M., Laakso, M., Partanen, K., Soininen, H., & Aronen, H.J. (2000). Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: A functional magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology*, 47, 470-476.
- Popken, G.J., Bunney Jr, W.E., Potkin, S.G., & Jones, E.G. (2000). Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: PNAS*, 97, 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. *Biological Psychiatry*, 43, 649-659.
- Posner, M.I. (1978). *Chronometric explorations of mind. The third Paul M.Pitts lectures*. Hillsdale NJ: Erlbaum.
- Posner, M.I., & Peterson, S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Pukrop, R., Matuschek, E., Ruhrmann, S., Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Bertsch, A., & Klosterkötter, J. (2003). Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62, 259-268.
- Rabbitt, P. (1997). Methodologies and models in the study of Executive Function. In Rabbit, P. (Eds.), *Methodology of frontal and executive function*. Hove: Psychology Press.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 55, 215-224.
- Ramirez, A., Ekselius, L., & Ramklint, M. (2008). Axis V - Global Assessment of Functioning scale (GAF), further evaluation of the self-report version. *European Psychiatry*, 23, 575-579.
- Rankin, P.M., & O'Carroll, P.J. (1995). Reality discrimination, reality monitoring and disposition towards hallucinations. *British Journal of Clinical Psychology*, 34, 517-528.
- Rantakillio, 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. *International Journal of Epidemiology*, 26, 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. *Archives of General Psychiatry*, 56, 649-654.
- Rasser, P.E., Johnston, P., Lagopoulos, J., Ward, P.B., Schall, U., Thienel, R., Bender, S., Toga, A.W., & Thompson, P.M. (2005). Functional MRI BOLD response to Tower of London performance in first-episode schizophrenia patients using cortical pattern matching. *NeuroImage*, 26, 941-951.
- Raz, S., & Raz, N. (1990). Structural brain abnormalities in the major psychoses: A quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychological Bulletin*, 108, 93-108.
- Reichenberg, A., Harvey, P.D., Bowie, C.R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R.K., & Bromet, E. (2008). Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 1022-1029.
- Reif, A., & Lesch, K.P. (2003). Toward a molecular architecture of personality. *Behavioural Brain Research*, 139, 1-20.
- Remington, G. (2003). Understanding antipsychotic "atypically": A clinical and pharmacological moving target. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28, 275-284.
- Riedel, G., & Micheau, J. (2001). Function of the hippocampus in memory formation:

- Desperately seeking resolution. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25, 835-853.
- Riedel, G., Micheau, J., Lam, A.G., Roloff, E., Martin, S.J., Bridge, H., Hoz, L., Poeschel, B., McCulloch, J., & Morris, R.G. (1999). Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nature Neuroscience*, 2, 898-905.
- Riley, B., Asherson, P.J., & McGuffin, P. (2003). Genetics and schizophrenia. In Hirsch, S.R., & Weinberger, D. (Eds.), *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science.
- Riley, E.M., McGovern, D., Mockler, D., Doku, V.C.K., O'Callaghan, S., 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. *Schizophrenia Research*, 43, 47-55.
- Rizzo, L., Danion, J.M., Der Londen, M.V., Grange, D., & Rohmer, J.G. (1996). Impairment of memory for spatial context in schizophrenia. *Neuropsychology*, 10, 376-384.
- Roberts, A.C. (1998). Introduction. In Roberts, A.C., Robbins, T.W., & Weiskrantz, L. (Eds.), *Prefrontal Cortex. Executive and Cognitive Functions*. Oxford: University Press.
- Rochester, S.R. (1978). Are language disorder in acute schizophrenia actually information processing problems? *Journal of Psychiatric Research*, 14, 275-283.
- Rosenthal, R.N. (1998). Is schizophrenia addiction prone? *Current Opinion of Psychiatry*, 11, 45-48.
- Rosenzweig, M. R., Breedlove, S. M., & Watson, N. V. (2004). *Biological Psychology. An Introduction to Behavioral and Cognitive Neuroscience*. Palgrave: Macmillan.
- Rosse, R.B., Schwartz, B.L., Mastropaolo, J., Goldberg, R.L., & Deutsch, S.I. (1991). Subtype diagnosis in Schizophrenia and its relation to neuropsychological and computerized tomography measures. *Biological Psychiatry*, 30, 63-72.
- Royan, J., Tombaugh, T.N., Rees, L., & Francis, M. (2004). The Adjusting-Paced Serial Addition Test (Adjusting-PSAT): Thresh-olds for speed of information processing as a function of stimulus modality and problem complexity. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 131-143.
- Ruff, R.M., Light, R.H., Parker, S.B., & Levin, H.S. (1996). Benton Controlled Word Association Test: Reliability and updated norms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11, 329-338.
- Ruff, R.M., Light, R.H., Parker, S.B., & Levin, H.S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain and Language*, 57, 394-405.
- Rund, B.R. (1982/1983). The effect of distraction on focal attention in paranoid and non-paranoid schizophrenic patients compared to normal and non-psychotic psychiatric patients. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 241-250.
- Rund, B.R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 425-435.
- Rund, B.R., & Borg, N.E. (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: A review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, 85-95.
- Rund, B.R., & Landro, N.I. (1995). Memory in schizophrenia and affective disorders. *Scandinavian Journal of Psychology*, 36, 37-46.
- Rund, B.R., Melle, I., Friis, S., Johannessen, J.O., Larsen, T.K., Midboe, L.J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2007). The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophrenia Research*, 91, 132-140.
- Sachs, G. (2000). Cognitive dysfunction and psychosocial impairments in schizophrenia: Non-pharmacological aspects of treatment of cognitive deficits. *Journal of Advances in Schizophrenia and Brain Research*, 3, 2-8.
- Salamè, P., Danion, J.M., Peretti, S., & Cuervo, C. (1998). The state of functioning of working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 30, 11-29.
- Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Perez-Gomez, M., Vendrell, P., Junque, C., Bargallo, N., & Bernardo, M. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *NeuroImage*, 19, 365-375.
- Sanfilippo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., Arena, L., Loneragan, C., Lautin, A., Rotrosen, J., & Wolkin, A. (2002). Cognitive performance in schizophrenia: Relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Research*, 116, 1-23.
- Sarter, M., & Markowitsch, H.J. (1985). The amygdala's role in human mnemonic processing.

- Cortex*, 21, 7-24.
- Sartory, G. (2007). *Schizophrenie - Empirische Befunde und Behandlungsansätze*. München: Spektrum Verlag.
- Sartory, G., Thom, A., & Griese, J. (2001). Lack of insight and concomitant neuropsychological deficits in schizophrenia. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 12, 54-60.
- Saß, H., Wittchen, H.U., & Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. (DSM-IV)*. Göttingen: Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG.
- Saß, H., Wittchen, H.U., & Zaudig, M. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. (DSM-IV-TR): Textrevision*. Göttingen: Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 48, 619-624.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 51, 124-131.
- Schall, U., Johnston, P., Lagopoulos, J., Jüptner, M., Jentzen, W., Thienel, R., Dittmann-Balcar, A., Bender, S., & Ward, P.B. (2003). Functional brain maps of Tower of London performance: A positron emission tomography and functional magnetic imaging study. *NeuroImage*, 26, 941-951.
- Schatz, J. (1998). Cognitive processing efficiency in schizophrenia: Generalized vs domain specific deficits. *Schizophrenia Research*, 30, 41-49.
- Schear, J.M., & Sato, S.D. (1989). Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 4, 25-33.
- Schied, H.W., Rein, W., Straube, E., Jung, H., & Breyer-Pfaff, U. (1983). Prediction and evaluation criteria in Perazine therapy of acute schizophrenics: Psychopathological results. *Pharmacopsychiatry*, 16, 152-159.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 151, 842-848.
- Schmauß, M. (2002). *Schizophrenie - Pathogenese, Diagnostik und Therapie*. Bremen: UNI-MED Verlag.
- Schneider, K. (1957). Primäre und sekundäre Symptome bei der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 25, 487.
- Schneider, K. (1973). *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Schroeder, J., Buchsbaum, M.S., Siegel, B.V., Geider, F.J., Lohr, J., Tang, C., Wu, J. & Potkin, S.G. (1996). Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 19, 41-53.
- Schwartz, B.L., Deutsch, L.H., Cohen, C., Warden, D., & Deutsch, S.L. (1991). Memory for temporal order in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 29, 329-339.
- Seal, M.L., Aleman, A., & McGuire, P.K. (2004). Compelling imagery, unanticipated speech and deceptive memory: Neurocognitive models of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 9, 43-72.
- Seaton, B. E., Allen, D. N., Goldstein, G., Kelley, M. E., & van Kammen, D. P. (1999). Relations between cognitive and symptom profile heterogeneity in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187, 414-419.
- Seaton, B.E., Goldstein, G., & Allen, D.N. (2001). Sources of heterogeneity in schizophrenia: The role of neuropsychological functioning. *Neuropsychology Review*, 11, 45-67.
- Segal, D.L., Hersen, M., Van Hasselt, V.B., Kabacoff, R.I., & Roth, L. (1993). Reliability of diagnosis in older psychiatric patients using the Structured Clinical Interview for DSM-III-R. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 15, 347-356.
- Segal, D.L., Kabacoff, R.I., Hersen, M., Van Hasselt, V.B., & Freeman, R.C. (1995). Update on the reliability of diagnosis in older psychiatric outpatients using the Structured Clinical Interview for DSM III-R. *Journal of Clinical Geropsychology*, 1, 313-321.
- Seidman, L.J., Breiter, H.C., Goodman, J.M., Goldstein, J.M., Woodruff, P.W.R., O'Craven, K.,

- Savoy, R., Tsuang, M.T., & Rosen, B.R. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of auditory vigilance with low and high information processing demands. *Neuropsychology*, 12, 505-518.
- Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Koren, D., Turner, W.M., Faraone, S.V., & Tsuang, M.T. (1997). Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: Relationship to attention and verbal ability. *Biological Psychiatry*, 42, 104-115.
- 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. *Psychological Medicine*, 27, 807-811.
- Seltzer, J., Conrad, C., & Cassens, G. (1997). Neuropsychological profiles in schizophrenia: Paranoid versus undifferentiated distinctions. *Schizophrenia Research*, 23, 131-138.
- Sengel, R.A., Lovallo, W.R., & Pishkin, V. (1985). Verbal recall in schizophrenia: Differential effect of retroactive interference in nonparanoid patients. *Comprehensive Psychiatry*, 26, 164-174.
- Servan-Schreiber, D., Cohen, J.D., & Steingard, S. (1996). Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1105-1112.
- Shallice, T., & Burgess, P. (1996). The Domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour [and discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 351, 1405-1412. doi: 10.1098/rstb.1996.0124
- Shapleske, J., Rossel, S.L., Woodruff, P.W., & David, A.S. (1999). The planum temporale: A systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Research Reviews*, 29, 26-49.
- Sharma, T., & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia: Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 26, 25-40.
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., & McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.
- Shenton, M.E., Wible, C.G., & McCarley, R.W. (1997). A review of magnetic resonance imaging studies of brain abnormalities in schizophrenia. In Krishnan, K.R.R., & Doraiswamy, P.M. (Eds.), *Brain imaging in clinical psychiatry* (pp. 297-380). New York: Marcel Dekker Inc.
- 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, 1033-1038.
- Shergill, S.S., Samson, G., Bays, P.M., Frith, C.D., & Wolpert, D.M. (2005). Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2384-2386.
- Shin, S.E., Lee, J.S., Kang, M.H., Kim, C.E., Bae, J.N., & Jung, G. (2005). Segmented volumes of cerebrum and cerebellum in first episode schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Research*, 138, 33-42.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., & Gur, R.C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1809-1816.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A.B., Engh, J.A., Færden, A., ... Andreassen, O.A. (2009). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin*. Advance online publication. doi:10.1093/schbul/sbp034
- Singh, M.M., & Kay, S.R. (1975). A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benzotropine in schizophrenia: Theoretical implications for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia*, 43, 103-113.
- Sitskoorn, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J., Appels, M.C., & Kahn, R.S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 71, 285-295.
- Slade, P., & Bentall, R. (1988). *Sensory deception: Towards a scientific analysis of hallucinations*. London: Croom Helm.

- Somerville, J., Tremont, J., & Stern, R.A. (2000). The Boston Qualitative Scoring System as a measure of executive functioning in Rey Osterrieth Complex Figure performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 613-621.
- Snitz, B.E., & Daum, I. (2001). The neuropsychology of schizophrenia: A selective review. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 12, 3-7.
- Snow, W.G., Thierney, M.C., Zorzitto, M.L., Fisher, R.H., & Reid, D.W. (1988). One-year test-retest reliability of selected neuropsychological tests in older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 10, 60.
- Sorent, N., Crosbie, J., Ickowicz, A., & Schachar, R. (2009). Stop Signal and Conners' Continuous Performance Tasks. Test-Retest reliability of two inhibition measures in ADHD children. *Journal of Attention Disorders*, 13, 137-143.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1475-1484.
- Spalletta, G., Tomaiuolo, F., Marino, V., Bonaviri, G., Trequattrini, A., & Caltagirone, C. (2003). Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome: A white matter voxel-based morphometry study. *Schizophrenia Research*, 64, 15-23.
- Spitzer, M. (1993). The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 243, 57-70.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1991/2006). *A Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. Oxford: Oxford University Press.
- Squire, L.R. (1983). The hippocampus and the neuropsychology of memory. In Seifert, W. (Eds.), *Neurobiology of the Hippocampus*. New York: Academic Press.
- Startup, M., Jackson, M.C., & Bendix, S. (2002). The concurrent validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *British Journal of Clinical Psychology*, 41, 417-422.
- Steinberg, B.A., Bieliauskas, L.A., Smith, G.E., & Ivnik, R.J. (2005). Mayo Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-adjusted norms for the Trail-Making Test, the Stroop Test, and MAE Controlled Oral Word Association Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 329-377.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 150, 752-757.
- Stratta, P., Daneluzzo, B., Mattei, P., Bostini, M., & Rossi, A. (1997). No deficits in Wisconsin Card Sorting Test performance of schizophrenic patients' first-degree relatives. *Schizophrenia Research*, 26, 147-151.
- Strauss, E., Sherman, M.S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*. Oxford: University Press.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Sturm, W., de Simone, A., Krause, B.J., Specht, K., Hesselmann, V., Radermacher, I., Herzog, H., Tellmann, L., Müller-Gärtner, H.W., & Willmes, K. (1999). Functional anatomy of intrinsic alertness: Evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia*, 37, 797-805.
- Sturm, W. & Zimmermann, P. (2000). Aufmerksamkeitsstörungen. In Sturm, W., Herrmann, M. & Wallesch CW (Eds.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie*. Lisse: Swets, & Zeitlinger Publishers.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P., Hamer, L., Paumbo, C., Dempster, R., Binns, M., Levine, B., & Izukawa, D. (1998). The effects of focal anterior brain lesions on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 265-278.
- Stuss, D.T., Stethem, L.L., & Poirier, C.A. (1987). Comparison of three tests of attention and rapid information processing across six age groups. *The Clinical Neuropsychologist*, 1, 139-152.
- 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. *Biological Psychiatry*, 36, 641-653.

- Sullivan, K. (1996). Estimates of interrater reliability for the logical memory subtest of the Wechsler Memory Scale-revised. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 702-712.
- Suslow, T. & Arolt, V. (1996). Störungen der frühen Informationsverarbeitung und der Vigilanz als Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 64, 90-104.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E.R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.
- Sweeney, J.A., Haas, G.L., Keilp, J.G., & Long, M. (1991). Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: One year follow-up study. *Psychiatry Research*, 38, 63-76.
- 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 Research*, 90, 1-15.
- Szöke, A., & Trandafir, A. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 192, 248-257.
- Tamlyn, D., McKenna, C.J., Morgentzheimer, A.N., Lund, C.E., Hammond, S., & Baddeley, A.D. (1992). Memory impairment in schizophrenia: Extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, 22, 101-115.
- Tandon, R., Keshavan, M.S., & Nasrallah, H.A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, 102, 1-18.
- Taylor, R. (1998). Order effects within the Trail Making and Stroop tests in patients with neurological disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 750-754.
- Tewes, U. (1994). *HAWIE-R. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Revision 1991. Handbuch und Testanweisung*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Therman, S., Suvisaari, J.M., Kalska, H., Huttunen, M.O., Manninen, M., & Cannon, T.D. (2009). Lack of association between neuropsychological performance and level of psychosis-proneness in an adolescent psychiatric sample. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 197, 669-674.
- Thoma, P. & Daum, I. (2005). Neurokognitive Veränderungen und Negativsymptomatik bei schizophrenen Erkrankungen. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 73, 333-342.
- Thoma, P., & Daum, I. (2008). Working memory and multi-tasking in paranoid schizophrenia with and without comorbid substance use disorder. *Addiction*, 103, 774-786.
- Thoma, P., Zoppelt, D., Wiebel, B., & Daum, I. (2007). Context processing and negative symptoms in schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 428-435.
- Tienari, P. (1991). Interaction between genetic vulnerability and family environment: The Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84, 460-465.
- Tombaugh, T.N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14, 167-177.
- Tombaugh, T.N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 203-214.
- Torrey, E.F., Rawlings, R., & Waldman, I.N. (1988). Schizophrenic birth and viral diseases in two states. *Schizophrenia Research*, 1, 73-77.
- Torrey, E.F., Miller, J., Rawlings, R., & Yolken, R.H. (1997). Seasonality of births in Schizophrenia and bipolar disorder: A review of the literature. *Schizophrenia Research*, 28, 1-38.
- Townsend, L.A., Malla, A.K., & Norman, R.M. (2001). Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Research*, 104, 119-131.
- Tracy, J.I., Josiassen, R.C., & Bellack, A.S. (1995). Neuropsychology of dual diagnosis: Understanding the combined effects of schizophrenia and substance use disorder. *Clinical Psychology Review*, 15, 67-97.
- Trandafir, A., Meary, A., Schurhoff, F., Leboyer, M., & Szöke, A. (2006). Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 81, 217-226.

- Trepel, M. (1999). *Neuroanatomie*. München: Urban & Fischer Verlag.
- Troyer, A.K. (2000). Normative data clustering and switching on verbal fluency tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 370-378.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In Tulving, E., & Donaldson, W. (Eds.), *Organization of memory*. New York: Academic Press.
- Tulving, E., Kapur, N., Craik, F.I.M., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding / retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission Tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: PNAS*, 91, 2016-2020.
- Valenstein, E.S. (1998). *Blaming the brain: The truth about drugs and mental health*. New York: Free Press.
- Van der Gaag, M., Cuijpers, A., Hoffman, T., Remijsen, M., Hijman, R., de Haan, L., van Meijel, B., van Harten, P.N., Valmaggia, L., de Hert, M., & Wiersma, D. (2006). The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale I: Confirmatory factor analysis fails to confirm 25 published five-factor solution. *Schizophrenia Research*, 85, 273-279.
- Van der Gaag, M., Hoffman, T., Remijsen, M., Hijman, R., de Haan, L., van Meijel, B., van Harten, P.N., Valmaggia, L., de Hert, M., Cuijpers, A., & Wiersma, D. (2006a). The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: A ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophrenia Research*, 85, 280-287.
- Vatnaland, T., Vatnaland, J., Friis, S., & Opjordsmoen, S. (2007). Are GAF scores reliable in routine clinical use? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 326-330.
- Velligan, D.I., Bow-Thomas, C.C., Mahurin, R.K., Miller, A.L., & Halgunseth, L.C. (2000). Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 188, 518-524.
- Veltman, D.J., Rombouts, S.A., & Dolan, R.J. (2003). Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: An fMRI study. *NeuroImage*, 18, 247-256.
- Ventura, J., Helleman, G.S., Thames, A.D., Koellner, V., & Nuechterlein, K.H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 113, 189-199.
- Ventura, J., Thames, A.D., Wood, R.C., Guzik, L.H., & Helleman, G.S. (2010). Disorganization and reality distortion in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophrenia Research*, 121, 1-14.
- Verdoux, H., Liraud, F., Assens, F., Abalan, F., & van Os, J. (2002). Social and clinical consequences of cognitive deficits in early psychosis: A two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophrenia Research*, 56, 149-159.
- Volz, H.P., Gaser, C., Hager, F., Rzanny, R., Pönisch, J., Mentzel, H.-J., Kaiser, W.A., & Sauer, H. (1999). Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the Continuous Performance Test - a functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry*, 14, 17-24.
- Volz, H. P. & Häger, F. (1999). Der Einsatz funktionell bildgebender Verfahren zur Untersuchung von Kognitionsstörungen. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 67, 58-63.
- Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J., & Awad, A.G. (1997). Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 1066-1071.
- 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, 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. *Archives of General Psychiatry*, 58, 48-52.
- War Department, Adjutant General's Office (1944). *Army Individual Test Battery: Manual of Directions and Scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Ward, K.E., Friedman, L., Wise, A., & Schulz, S.C. (1996). Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22, 197-213.
- Waters, F.A.V., Badcock, J.C., Dragović, M., & Jablensky, A. (2009). Neuropsychological

- functioning in schizophrenia patients with first-rank (passivity) symptoms. *Psychopathology*, 42, 47-58. doi: 10.1159/000187634
- Waters, F.A.V., Maybery, M.T., Badcock, J.C., & Michie, P.T. (2004). Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 119-125.
- Watson, C.G., Kucala, T., Tilleskjoer, C., & Jacobs, L. (1984). Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious disease and temperature extremes. *Archives of General Psychiatry*, 41, 85-90.
- Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - 3th edition*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 660-669.
- Weinberger, D.R., Torry, E.F., Neophytides, A.M., & Wyatt, R.J. (1979). Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 36, 735-739.
- Weis, S., Specht, K., Klaver, P., Tendolkar, I., Willmes, K., Ruhlmann, J., Elger, C.E., & Fernandez, G. (2004). Process dissociation between contextual retrieval and item recognition. *Neuroreport*, 15, 2729-2733.
- Weiss, E.M., Siedentopf, C., Golaszewski, S., Mottaghy, F.M., Hofer, A., Kremser, C., Felber, S., & Fleischhacker, W. (2007). Brain activation patterns during a selective attention test - a functional MRI study in healthy volunteers and unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 154, 31-40.
- Welsh, M. C., & Pennington, B. F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology*, 4, 199-230.
- Werf, Y.D. van der, Witter, M.P., Uylings, H.B., & Jolles, J. (2000). Neuropsychology of infarctions in the thalamus: A review. *Neuropsychologia*, 38, 613-627.
- Weyer, G., Ihl, R., Mohs, R.C., Shambach, M., Denkel, A. & Kaiser-Kehl, H. (1993). Validierungsuntersuchungen zu einer deutschen Version der Alzheimer's Disease Assessment Scale ADAS. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Gerontopsychiatrie*, 6, 67-87.
- Williams, J.B.W., Gibbon, M., First, M.B., Spitzer, R.L., Davis, M., Borus, J., Howes, J.F., Kane, J., Pope, H.G., Rounsaville, B., & Wittchen, H.U. (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). Multisite test-retest reliability. *Archives of General Psychiatry*, 49, 630-636.
- Winograd, E. (1968). List differentiation, recall and category similarity. *Journal of Experimental Psychology*, 78, 510-515.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). *SKID-I und SKID-II. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Spengler, P., Mombour, W., Hiller, W., Essau, C., Rummeler, R., Spitzer, R.L. & Williams, J.B.W. (1991). Wie zuverlässig ist operationalisierte Diagnostik? Die Test-Retest Reliabilität des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-III-R. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 20, 136-153.
- Wittorf, A. (2003). *Neuropsychologische Defizite als Vulnerabilitätsindikatoren für Schizophrenien - Eine neuropsychologische Langsschnittstudie an schizophrenen Patienten, gesunden Angehörigen ersten Grades und Kontrollen*. Frankfurt a.M.: Peter Lang.
- Wobrock, T., Pajonk, F.G. & Falkai, P. (2004). Schizophrenie: Verlauf, Diagnostik und Differenzialdiagnostik. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 72, 164-174.
- Woelwer, W. (2002). Impaired Trail-Making Test-B performance in patients with acute schizophrenia is related to inefficient sequencing of planning and acting. *Journal of Psychiatric Research*, 36, 407-416.
- Woelwer, W., Brinkmeyer, J., Riesbeck, M., Freimueller, L., Klimke, A., Wagner, M., Moeller, H.-J., Klingberg, S., & Gaebel, W. (2008). Neuropsychological impairments predict the clinical course in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258, 28-34.

- Wolf, R.C., Vasic, N. & Walter, H. (2006). Das Arbeitsgedächtniskonzept in der Schizophrenie: Überblick und Ausblick. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 74, 449-468.
- Wood, S.J., Velakoulis, D., Smith, D.J., Bond, D., Stuart, G. W., McGorry, P.D., Brewer, W.J., Bridle, N., Eritaia, J., Desmond, P., Singh, B., Copolov, D., & Pantelis, C. (2001). A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 52, 37-46.
- Woodruff, G.R., Mendoza, J.E., Dickson, A.L., Blanchard, E., & Chistenberry, L.B. (1995). The effects of configural differences on the Trail Making Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10, 408.
- Woodward, T.S., Ruff, C.C., Thornton, A.E., Moritz, S., & Liddle, P.F. (2003). Methodological considerations regarding the association of Stroop Test and verbal fluency performance with the symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 61, 207-214.
- Wright, I.C., Ellison, Z.R., Sharma, T., Friston, K.J., Murray, R.M., & McGuire, P.K. (1999). Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35, 1-14.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 157, 16-25.
- Wykes, T., & van der Gaag, M. (2001). Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis-cognitive remediation therapy (CRT)? *Clinical Psychology Review*, 21, 1227-1256.
- 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. *Biological Psychiatry*, 47, 944-953.
- Zabala, A., Rapado, M., Arango, C., Robles, O., Serna, E. de la , González, C.,...Bombin, I. (2009). Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: Comparison of diagnostic subgroups. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Advance online publication. doi: 10.1007/s00406-009-0046-9.
- Zakzanis, K.K., Troyer, A.K., Rich, J.B., & Heinrichs, W. (2000). Component analysis of verbal fluency in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 13, 239-245.
- Zalewski, C., Johnson-Selfridge, M.T., Ohriner, S., Zarella, K., & Seltzer, J.C. (1998). A review of neuropsychological differences between paranoid and nonparanoid schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 127-145.
- Zalla, T., Joyce, C., Szoke, A., Schurhoff, E., Pillon, B., Komano, O., Perez-Diaz, E., Bellivier, E., Allier, C., Dubois, B., Rouillon, F., Houde, O., & Leboyer, M. (2004). Executive dysfunction as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorders and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 121, 207-217.
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (2002). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*. Herzogenrath: Vera Fimm, Psychologische Testsysteme.
- Zomeran, A.H. van, & Brouwer, W.H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. New York: Oxford Univ. Press.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability - a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86, 103-126.
- Zurowski, B. & Braus, D. (2004). Schizophrenie kündigt sich früh an. Die Diagnose lang vor der Psychose stellen. *Der Neurologe und Psychiater*, 1, 6-9.
- Zysset, S., Muller, K., Lohmann, G., & Cramon, D.Y. von (2001). Color-word matching Stroop task: Separating interference and response conflict. *NeuroImage*, 13, 29-36.

**VIII ANHANG****Seite**

Anhang A	Abkürzungsverzeichnis _____	<u>278</u>
Anhang B	Abbildungsverzeichnis _____	<u>280</u>
Anhang C	Tabellenverzeichnis _____	<u>282</u>
Anhang D	Normdaten neuropsychologischer Testverfahren _____	<u>285</u>
Anhang E	Verfahrensvoraussetzungen _____	<u>288</u>
Anhang F	Klinische Daten der Patienten _____	<u>294</u>
Anhang G	Interkorrelationsmatrizen _____	<u>298</u>
Anhang H	U-Test nach Mann und Whitney _____	<u>302</u>
Anhang I	Korrelationsmatrizen klinischer, psychopathologischer und neuropsychologischer Parameter _____	<u>303</u>
Anhang J	Dendogram neuropsychologischer Clusteranalyse _____	<u>307</u>
Anhang K	Post-Hoc-Analysen _____	<u>308</u>
Anhang L	Hauptkomponentenanalysen: Neuropsychologie und PANSS _____	<u>314</u>
Anhang M	Interkorrelationsmatrix: PANSS _____	<u>316</u>

<b>Anhang A</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>
ADAS-Kog	Alzheimer's Disease Assessment Scale
AG	Arbeitsgedächtnis
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BA	Brodmann Area
BDI	Beck Depression Inventory
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BZT	Buchstaben-Zahlen-Test
bzw.	beziehungsweise
BVRT	Benton Visual Retention Test
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CDSS-G	Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia, dt. Version
CFT-3	Catell Grundintelligenztest Skala 3 (Culture Fair Intelligence Test)
CGI	Clinical Global Impression Skala
CIPS	Collegium Internationale Psychiatricae Salarum
COWA	Controlled Word Assoziation Test
CPM	Chlorpromazinäquivalenz
CPRS	Comprehensive Psychopathological Rating Scale
CPT-DS	Continuous Performance Task - Degraded stimulus Version
CPT-IP	Continuous Performance Task - Identical Pairs Version
CVLT	California Verbal Learning Test
DG	Durchgang
DGNPP	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM-IV-TR	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, Textrevision
FMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSIQ	Full Scale IQ
GAF-S	Global Assessment of Functioning Scale
GCP	Good Clinical Practice
GDS	Geriatric Depression Scale
Ggf.	gegebenenfalls
Ham-D	Hamilton Depression Rating Scale
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene - Revision
HDRS	Depression Rating Scale
ICC	Intra-Class-Correlation
ICD	International Classification of Disease
IQ	Intelligenzquotient
KGV	Psychiatric Assessment Scale
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LNS	Letter-Number Span
LPS	Leistungsprüfsystem nach Horn

LVR	Landschaftsverband Rheinland
LZG	Langzeitgedächtnis
M	Mittelwert
MATRICES	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MCCB	MATRICES Consensus Cognitive Battery
mg	Milligramm
MMSE	Mini Mental Status Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NART	National Adult Reading Test
NP	Neuropsychologie
PANADSS	The Positive and Negative and Disorganized Symptom Scale
PANSS	Positive and Negative Syndrom Scale
PASAT	Paced Serial Attention Test
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSP	Personal and Social Performance Scale
PSYRATS	Psychotic Symptom Rating Scale
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
ROCFT	Rey Osterrieth Complex Figure Test
RW	Rohwert
SADS-C	Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia - Change
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SD	Standardabweichung
SECIMS	Screening Examination for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
TMT A	Trail Making Test Teil A
TMT B	Trail Making Test Teil B
TPT	Halstead Tactual Performance Test
vgl.	vergleiche
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
vs.	versus
VSAT	Visual Search and Attention Test
VSLT	Visual Spatial Learning Test
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WISC-III	Wechsler Intelligence Scale for Children
WMS-R	Wechsler Memory Scale - revidierte Version
WRAT-R	Wide Range Achievement Test - Revised
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZST	Zahlen-Symbol-Test

<b>Anhang B</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
Abbildung 1:	Limbisches System_____	41
Abbildung 2:	Basalansicht des Großhirns mit Kennzeichnung der Großhirnwindungen_____	41
Abbildung 3:	Lateralansicht des Großhirns mit Kennzeichnung der Großhirnwindungen_____	42
Abbildung 4 und 5:	Lateral- und Medialansicht des Großhirns mit Brodmann-Arealen_____	43
Abbildung 6:	Multi-Speicher-Modell (Atkinson & Shiffrin. 1968)_____	49
Abbildung 7:	Modell multipler Langzeitgedächtnissysteme (Squire. 1983)_____	50
Abbildung 8:	Modifiziertes Arbeitsgedächtnissmodell (Baddeley, 1986, 2000, 2003)_____	55
Abbildung 9:	Neuropsychologische Profile selektiver Subgruppen mit auditorisch- verbalen Halluzinationen und Ich-Störungen _____	107
Abbildung 10:	Gruppenvergleiche in Bezug auf neuropsychologische Leistungen_____	107
Abbildung 11:	Neuropsychologische Profil der neurokognitiven Cluster _____	110
Abbildung 12:	Mittlerer Defizitgrad der neurokognitiven Cluster_____	110
Abbildung 13:	Demografische. historische und klinische Daten der neurokognitiven Cluster_____	111
Abbildung 14:	Histogramm mit Normalverteilung: VLMT Fehlertyp „Falsch positive Nennungen“_____	165
Abbildung 15:	Histogramm mit Normalverteilung: VLMT Fehlertyp „Perseverationen“ _____	166
Abbildung 16:	Histogramm mit Normalverteilung: VLMT Faktor „Wiedererkennen“ _____	166
Abbildung 17:	Fehlerbalkendiagramm TMT A_____	166
Abbildung 18:	Fehlerbalkendiagramm TMT B_____	166
Abbildung 19:	Fehlerbalkendiagramm VLMT Faktor „Wiedererkennen“_____	167
Abbildung 20:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Zahlen-Symbol-Test_____	172
Abbildung 21 und 22:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Continuous Performance Test - IP „Hits“ und „D'Prime“ _____	173
Abbildung 23:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Continuous Performance Test - IP „LogBeta“ _____	173
Abbildung 24 und 25:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Trail Making Test A & B _____	174
Abbildung 26 und 27:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Merkspanne: vorwärts und rückwärts_____	175
Abbildung 28:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Buchstaben-Zahlen-Test_____	175
Abbildung 29:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Formallexikalische Wortflüssigkeit_____	176
Abbildung 30:	Lernverlaufskurve (VLMT) der Patienten und Kontrollen _____	178
Abbildung 31 und 32:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der Patienten und Kontrollen: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest - Faktoren „Lernen“ und „Wiedererkennen“_____	178

	<b>Seite</b>
Abbildung 33:	Neuropsychologisches Profil (Dimensionen) der Patienten_____ 184
Abbildung 34:	Neuropsychologisches Profil (Variablenniveau) der Patienten_____ 185
Abbildung 35:	Komponentendiagramm im rotierten Raum (PANSS Dimensionen)_____ 188
Abbildung 36:	Hoch signifikanter Zusammenhang der mittleren Dosis Chlorpromazinäquivalenz mit Lern- und Gedächtnisleistungen_____ 189
Abbildung 37:	Hoch signifikanter Zusammenhang der mittleren Dosis Chlorpromazinäquivalenz mit dem Buchstaben-Zahlen-Test_____ 189
Abbildung 38:	Hoch signifikanter Zusammenhang der mittleren Dosis Chlorpromazinäquivalenz mit dem Faktor „Lernen“ des VLMT_____ 190
Abbildung 39:	Hoch signifikanter Zusammenhang der mittleren Dosis Chlorpromazinäquivalenz mit dem Faktor „Wiedererkennen“ im VLMT_____ 190
Abbildung 40:	Hoch signifikante Zusammenhang der Desorganisation mit Exekutiven Leistungen_____ 191
Abbildung 41:	Hoch signifikanter Zusammenhang des PANSS-Negativscores mit dem Zahlen-Symbol-Test_____ 192
Abbildung 42:	Hoch signifikante Zusammenhang des PANSS-Negativfaktors mit dem Trail Making Test A_____ 193
Abbildung 43:	Hoch signifikanter Zusammenhang der Desorganisation mit der Merkspanne rückwärts_____ 193
Abbildung 44:	Hoch signifikanter Zusammenhang der Desorganisation mit der Formallexikalischen Wortflüssigkeit_____ 193
Abbildung 45:	Hoch signifikanter Zusammenhang der Desorganisation mit dem VLMT-Faktor „Lernen“_____ 194
Abbildung 46:	Entwicklung des Heterogenitätsmaßes (Elbow-Kriterium)_____ 197
Abbildung 47:	Kognitives Profil der neuropsychologischen Cluster_____ 199
Abbildung 48:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der neuropsychologischen Cluster: MWT-B_____ 200
Abbildung 49:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte der neuropsychologischen Cluster: Dosis Chlorpromazinäquivalenz_____ 201
Abbildung 50:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte aller drei neuropsychologischen Cluster: BPRS_____ 202
Abbildung 51:	Säulendiagramm der Gruppenmittelwerte aller drei neuropsychologischen Cluster: PANSS-Positivscore_____ 204
Abbildung 52:	Hauptkomponentenanalyse psychopathologischer Parameter (PANSS): Eigenwertdiagramm_____ 314
Abbildung 53:	Hauptkomponentenanalyse neuropsychologischer Parameter: Eigenwertdiagramm_____ 315

<b>Anhang C</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
Tabelle 1:	Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach DSM-IV-TR_____	13
Tabelle 2:	Diagnostische Kriterien der Wahnhaften und Schizoaffektiven Störung nach DSM-IV-TR_____	14
Tabelle 3:	Diagnostische Kriterien der Schizophrenie-Subtypen nach DSM-IV-TR_____	16
Tabelle 4:	Studienübersicht: Neuropsychologische Defizite bei Schizophrenie_____	64
Tabelle 5:	Studienübersicht: Kognitives Defizitprofil bei Schizophrenie_____	81
Tabelle 6:	Studienübersicht: Kognitive Defizite und kategorial-diagnostischer Subtypen der Schizophrenie_____	90
Tabelle 7:	Studienübersicht: Kognitive Defizite und Schizophrenie-Konzept „Positiv- und Negativsymptomatik“_____	95
Tabelle 8:	Studienübersicht: Kognitive Defizite und dreidimensionaler Ansatz schizophrener Psychopathologie_____	100
Tabelle 9:	Studienübersicht: Neuropsychologische Cluster der Schizophrenie_____	113
Tabelle 10:	Demografische Daten der Untersuchungsteilnehmer_____	123
Tabelle 11:	Diagnosen und Komorbiditäten in der Patientengruppe_____	124
Tabelle 12:	Klinische Variablen in der Patientengruppe_____	124
Tabelle 13:	Medikation in Patientengruppe_____	125
Tabelle 14:	Untersuchungsbestandteile - getrennt für die Teilnehmergruppen_____	126
Tabelle 15:	Perzentile und Ränge für die Negativ-, Positiv- und Globalskala der PANSS_____	130
Tabelle 16:	Auswertungsparameter des VLMT_____	155
Tabelle 17:	Testprofilinterpretation des VLMT_____	156
Tabelle 18:	Neuropsychologische Testverfahren und zugehörige Parameter_____	160
Tabelle 19:	Unabhängige und abhängige Variablen_____	160
Tabelle 20:	Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen Der Patienten und Kontrollen: Zahlen-Symbol-Test_____	171
Tabelle 21:	Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen Der Patienten und Kontrollen: Continuous Performance Test - IP_____	172
Tabelle 22:	Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Trail Making Test A & B_____	174
Tabelle 23:	Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Merkspanne vorwärts und rückwärts_____	174
Tabelle 24:	Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Buchstabe-Zahlen-Test_____	175
Tabelle 25:	Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Formalexikalische Wortflüssigkeit_____	176
Tabelle 26:	Neuropsychologische Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patienten und Kontrollen: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest_____	177
Tabelle 27:	Multivariate Varianzanalyse: Gruppenvergleich kognitiver Leistungen_____	180

	<b>Seite</b>
Tabelle 28:	Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation: neuropsychologische Parameter der Gesunden_____ 182
Tabelle 29:	Neuropsychologisches Profil (Dimensionen) der Patienten_____ 183
Tabelle 30:	Neuropsychologisches Profil (Variablenniveau) der Patienten_____ 185
Tabelle 31:	Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation: psychopathologische Parameter (PANSS) der Patienten_____ 187
Tabelle 32:	Korrelationen (Pearson) neuropsychologischer Faktoren mit psychopathologischen Parametern (PANSS)_____ 191
Tabelle 33:	Korrelationen (Pearson) neuropsychologischer Variablen mit psychopathologischen Parametern (PANSS)_____ 194
Tabelle 34:	Zuordnungsübersicht der hierarchischen Clusteranalyse_____ 196
Tabelle 35:	Kognitives Profil der neuropsychologischen Cluster_____ 198
Tabelle 36:	Demografische Daten der Neuropsychologischen Cluster_____ 200
Tabelle 37:	Klinische Daten der neuropsychologischen Cluster_____ 202
Tabelle 38:	Psychopathologische Daten (BPRS. CGI. GAF-S. CDSS) der neuropsychologischen Cluster_____ 203
Tabelle 39:	Psychopathologische Daten (PANSS) der neuropsychologischen Cluster_____ 205
Tabelle 40:	Normdaten des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest_____ 285
Tabelle 41 :	Altersspezifische Wertpunkäquivalente des Zahlen-Symbol-Tests: Altersgruppe 35 - 44 Jahre_____ 285
Tabelle 42:	Normdaten des Trail Making Tests A & B: Altersgruppe 35 - 44 Jahre_____ 285
Tabelle 43:	T-Werte des VLMT Faktor „Lernen“: Altersgruppe 30 - 49 Jahre_____ 286
Tabelle 44:	T-Werte des VLMT Faktor „Konsolidierung“: Altersgruppe 30 - 49 Jahre_____ 287
Tabelle 45:	T-Werte des VLMT Faktor „Wiedererkennen“: Altersgruppe 30 - 49 Jahre_____ 287
Tabelle 46:	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest - neuropsychologische Variablen: Gesamtpopulation_____ 288
Tabelle 47:	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest - neuropsychologische Variablen: Patientengruppe_____ 289
Tabelle 48:	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest - neuropsychologische Variablen: Kontrollgruppe_____ 290
Tabelle 49:	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest - klinische und psychopathologische Variablen: Patientengruppe_____ 291
Tabelle 50 und 50a:	Test auf Homogenität der Fehlervarianzen (Levenè-Test)_____ 292 / 293
Tabelle 51:	Psychopathologische Variablen in der Patientengruppe: PANSS. BPRS. CGI und GAF-S_____ 294
Tabelle 52:	Psychopathologische Variablen in der Patientengruppe: PSYRATS_____ 295
Tabelle 53:	Psychopathologische Variablen in der: AMDP-System_____ 296
Tabelle 54:	Psychopathologische Variablen in der Patientengruppe: CDSS-G_____ 297

	<b>Seite</b>	
Tabelle 55:	Interkorrelationsmatrix neuropsychologischer Variablen: Gesamtpopulation_____	298
Tabelle 56:	Interkorrelationsmatrix neuropsychologischer Variablen: Kontrollgruppe_____	300
Tabelle 57:	Mann-Whitney-U-Test_____	302
Tabelle 58:	Korrelationen neuropsychologischer Faktoren (z-Werte) mit psycho- pathologischen Einzelparametern (PANSS-Item „Wahn“ und „Halluzinationen“) _____	303
Tabelle 59:	Korrelationen neuropsychologischer Faktoren (z-Werte) mit klinischen und psychopharmakologischen Parametern_____	303
Tabelle 60:	Korrelationen neuropsychologischer Variablen (z-Werte) mit psychopathologischen Einzelparametern (PANSS-Item „Wahn“ und „Halluzinationen“)_____	304
Tabelle 61:	Korrelationen neuropsychologischer Variablen (z-Werte) mit klinischen und psychopharmakologischen Parametern_____	305
Tabelle 62:	Korrelationen neuropsychologischer Variablen (z-Werte) mit psychopathologischen Einzelparametern_____	306
Tabelle 63:	Post-Hoc-Analysen (Alter)_____	308
Tabelle 64:	Post-Hoc-Analysen (MWT-B)_____	308
Tabelle 65:	Post-Hoc-Analysen (Schuljahre)_____	308
Tabelle 66:	Post-Hoc-Analysen (Dauer stationäre Behandlungen)_____	309
Tabelle 67:	Post-Hoc-Analysen (Erkrankungsalter)_____	309
Tabelle 68:	Post-Hoc-Analysen (Dosis Chlorpromazinäquivalenz)_____	309
Tabelle 69:	Post-Hoc-Analysen (BPRS)_____	310
Tabelle 70:	Post-Hoc-Analysen (CGI)_____	310
Tabelle 71:	Post-Hoc-Analysen (GAF)_____	310
Tabelle 72:	Post-Hoc-Analysen (CDSS)_____	311
Tabelle 73:	Post-Hoc-Analysen (PANSS Positivscore)_____	311
Tabelle 74:	Post-Hoc-Analysen (PANSS Negativscore)_____	311
Tabelle 75:	Post-Hoc-Analysen (PANSS Item „Wahn“)_____	312
Tabelle 76:	Post-Hoc-Analysen (PANSS Item „Halluzinationen“)_____	312
Tabelle 77:	Post-Hoc-Analysen (PANSS Positivfaktor)_____	312
Tabelle 78:	Post-Hoc-Analysen (PANSS Negativfaktor)_____	313
Tabelle 79:	Post-Hoc-Analysen (PANSS Faktor Desorganisation)_____	313
Tabelle 80:	Hauptkomponentenanalyse psychopathologischer Parameter (PANSS): Kaiser-Kriterium und kumuliertes Varianzkriterium_____	314
Tabelle 81:	Hauptkomponentenanalyse neuropsychologischer Parameter: Kaiser-Kriterium und kumuliertes Varianzkriterium_____	315
Tabelle 82:	Interkorrelationsmatrix psychopathologischer Parameter (PANSS): Patientengruppe_____	316

**Anhang D: Normtabellen neuropsychologischer Testverfahren**

Tabelle 40: Normdaten des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B: Lehr. 1995)

Gesamtpunktzahl	Intelligenzstufe	IQ	Prozentrang	z-Wert
0 - 5	Sehr niedrige Intelligenz	≤ 72	≤ 2.4	≤ 80
6 - 20	Niedrige Intelligenz	73 - 90	3.9 - 23.4	81 - 93
21 - 30	Durchschnittliche Intelligenz	91 - 109	26.2 - 71.1	94 - 105
31 - 33	Hohe Intelligenz	110 - 127	80.6 - 94.3	108 - 116
34 - 37	Sehr hohe Intelligenz	≥ 128	≥ 97.7	≥ 120

Legende: IQ = Intelligenzquotient, z-Wert = Standardwert auf z-Skala

Tabelle 41: Altersspezifische Wertpunkttäquivalente des Zahlen-Symbol-Tests: Altersgruppe 35-44 Jahre (Tewes. 1994)

Wertpunkte (Altersgruppe 35 - 44 Jahre)	Rohwerte
19	83 - 93
18	79 - 82
17	75 - 78
16	71 - 74
15	67 - 70
14	63 - 66
13	59 - 62
12	55 - 58
11	51 - 54
10	47 - 50
9	43 - 46
8	39 - 42
7	35 - 38
6	31 - 34
5	27 - 30
4	19 - 26
3	11 - 18
2	5 - 10
1	0 - 4

Tabelle 42: Normdaten des Trail Making Tests A &amp; B: Altersgruppe 35-44 Jahre (Tombaugh. 2004)

Perzentile	Altersgruppe 35 - 44		Total (sek.)
	TMT A	TMT B	
90	16	40	
80	20	45	
70	23	50	
60	24	53	
50	26	58	
40	28	60	
30	32	62	
20	36	70	
10	46	87	
30	34	72	
20	38	75	
10	50	84	

Legende: sek. = Sekunden

Tabelle 43: T-Werte des VLMT Faktors „Lernen“: Altersgruppe 30-49 Jahre (Helmstaedter al., 2001 )

<b>Gesamtlernleistung (<math>\Sigma</math> DD 1 - 5)</b>	<b>Altersgruppe: 30 - 49 Jahre</b>
<i>Rohwert</i>	<i>T-Wert (M = 50. SD = 10)</i>
37	< 34
38	34
39	34
40	34
41	37
42	37
43	37
44	39
45	39
46	41
47	43
48	45
49	46
50	47
51	48
52	50
53	51
54	52
55	54
56	55
57	56
58	58
59	58
60	60
61	60
62	63
63	63
64	63
65	66
66	66
67	66
68	> 66

Legende: DG = Durchgang,  $\Sigma$  = Summe, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 44: T-Werte des VLMT Faktors „Konsolidierung“: Altersgruppe 30-49 Jahre (Helmstaedter et al., 2001)

<b>Verlust über die Zeit (DG 5 - DG 7)</b>	<b>Altersgruppe: 30 - 49 Jahre</b>
<i>Rohwert</i>	<i>T-Wert (M = 50. SD = 10)</i>
5	< 34
4	34
3	39-41
2	43-47
1	48-54
0	55-60
-1	63-66
-2	> 66

Legende: DG = Durchgang, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 45: T-Werte des VLMT Faktors „Wiedererkennen“: Altersgruppe 30-49 Jahre (Helmstaedter et al., 2001)

<b>Korrigierte Wiedererkennensleistung</b>	<b>Altersgruppe: 30 - 49 Jahre</b>
<i>Rohwert</i>	<i>T-Wert (M = 50. SD = 10)</i>
0	< 23
1	23
2	25
3	25
4	27
5	30
6	33
7	34
8	36
9	39
10	41
11	43
12	45
13	48
14	53
15	> 53

Legende: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

**Anhang E    Verfahrensvoraussetzungen**

Tabelle 46: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest - neuropsychologische Variablen: Gesamtpopulation

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest: Gesamtpopulation								
	Parameter der Normalverteilung			Extremste Differenzen			Kolmogorov-	Asymptotische
	N	M	SD	Absolut	Positiv	Negativ	Smirnov-Z	Signifikanz (2-seitig)
Alter	78	38.49	10.55	.089	.083	-.089	.783	.572
Schuljahre	78	10.96	1.48	.383	.383	-.223	3.382	< .001
Zahlen-Symbol-Test	77	45.19	13.93	.063	.057	-.063	.553	.920
Continuous Performance Test - IP: Hits	74	0.58	0.21	.074	.061	-.074	.641	.806
Continuous Performance Test - IP: D'Prime	74	1.13	.057	.080	.080	-.051	.685	.737
Continuous Performance Test - IP: LogBeta	74	.24	.51	.119	.091	-.119	1.025	.244
Trail Making Test - Version A	74	36.11	15.10	.153	.153	-.101	1.315	.063
Trail Making Test - Version B	74	90.33	44.27	.144	.144	-.123	1.252	.087
Merkspanne - vorwärts	78	7.67	1.53	.088	.088	-.075	.779	.579
Merkspanne - rückwärts	78	6.65	1.78	.107	.065	-.107	.944	.335
Buchstaben-Zahlen-Test	77	14.04	3.342	.111	.067	-.111	.973	.300
Wortflüssigkeit Anzahl Wörter	78	47.72	14.323	.089	.089	-.041	.789	.562
VLMT Faktor Lernen	78	47.21	14.170	.082	.066	-.082	.722	.674
VLMT Faktor Konsolidierung	78	1.97	2.476	.140	.140	-.110	1.238	.093
VLTM Faktor Wiedererkennen	78	11.49	3.653	.250	.168	-.250	2.211	< .001
VLMT Falsch positive Nennungen	78	.87	1.549	.329	.329	-.287	2.902	< .001
VLTM Perseverationen	78	3.46	3.313	.209	.209	-.148	1.848	.002

Legende: N = Anzahl,  $\bar{X}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung; VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Tabelle 47: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest - neuropsychologische Variablen: Patientengruppe

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest: Patientengruppe								
	Parameter der Normalverteilung			Extremste Differenzen			Kolmogorov-	Asymptotische
	N	M	SD	Absolut	Positiv	Negativ	Smirnov-Z	Signifikanz (2-seitig)
Alter	52	39.81	10.57	.099	.099	-.080	.712	.692
Schuljahre	52	10.67	1.41	.414	.414	-.220	2.987	< .001
Zahlen-Symbol-Test	51	38.82	11.31	.086	.077	-.086	.615	.844
Continuous Performance Test - IP: Hits	48	.50	.19	.104	.063	-.104	.718	.681
Continuous Performance Test - IP: D' Prime	48	.94	.52	.095	.095	-.051	.659	.778
Continuous Performance Test - IP: LogBeta	48	.37	.45	.108	.092	-.108	.752	.625
Trail Making Test - Version A	49	41.34	15.66	.167	.167	-.102	1.168	.131
Trail Making Test - Version B	49	103.88	47.69	.144	.144	-.094	1.019	.250
Merkspanne - vorwärts	52	7.21	1.44	.089	.089	-.080	.639	.808
Merkspanne - rückwärts	52	6.07	1.49	.120	.095	-.120	.869	.437
Buchstaben-Zahlen-Test	51	12.86	3.26	.127	0.91	-.127	.908	.382
Wortflüssigkeit Anzahl Wörter	52	44.31	15.20	.084	.084	-.061	.605	.857
VLMT Faktor Lernen	52	42.40	13.13	.079	.055	-.079	.571	.901
VLMT Faktor Konsolidierung	52	2.17	2.74	.156	.156	-.142	1.124	.160
VLTM Faktor Wiedererkennen	52	10.69	3.97	.220	.139	-.220	1.583	.013
VLMT Falsch positive Nennungen	52	.90	1.67	.321	.321	-.294	2.315	< .001
VLTM Perseverationen	52	3.19	3.17	.224	.224	-.157	1.612	.011

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Tabelle 48: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest - neuropsychologische Variablen: Kontrollgruppe

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest: Kontrollgruppe								
	Parameter der Normalverteilung			Extremste Differenzen			Kolmogorov-	Asymptotische
	N	M	SD	Absolut	Positiv	Negativ	Smirnov-Z	Signifikanz (2-seitig)
Alter	26	35.85	10.19	.123	.109	-.123	.628	.826
Schuljahre	26	11.54	1.48	.313	.313	-.301	1.596	.012
Zahlen-Symbol-Test	26	57.69	9.44	.125	.117	-.125	.635	.814
Continuous Performance Test - IP: Hits	26	.73	.14	.192	.134	-.192	.978	.294
Continuous Performance Test - IP: D' Prime	26	1.49	.51	.123	.077	-.123	.629	.824
Continuous Performance Test - IP: LogBeta	26	-.004	.55	.140	.140	-.118	.716	.685
Trail Making Test - Version A	25	25.86	6.04	.162	.162	-.099	.810	.528
Trail Making Test - Version B	25	64.28	18.69	.185	.185	-.125	.944	.335
Merkspanne - vorwärts	26	8.58	1.32	.143	.143	-.082	.730	.660
Merkspanne - rückwärts	26	7.81	1.78	.201	.157	-.201	1.024	.246
Buchstaben-Zahlen-Test	26	16.35	2.08	.182	.182	-.165	.926	.358
Wortflüssigkeit Anzahl Wörter	26	54.50	9.43	.118	.118	-.068	.604	.859
VLMT Faktor Lernen	26	56.81	11.08	.135	.102	-.135	.687	.733
VLMT Faktor Konsolidierung	26	1.58	1.84	.200	.200	-.157	1.021	.248
VLTM Faktor Wiedererkennen	26	13.08	2.24	.256	.196	-.256	1.303	.067
VLMT Falsch positive Nennungen	26	0.81	1.30	.349	.349	-.267	1.778	.004
VLTM Perseverationen	26	4.00	3.59	.225	.225	-.133	1.148	.143

Legende: N = Anzah., Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Tabelle 49: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest - klinische und psychopathologische Variablen: Patientengruppe

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest: Patientengruppe								
	N	Parameter der Normalverteilung		Extremste Differenzen			Kolmogorov-Smirnov-Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
		Mittelwert	Standardabweichung g	Absolut	Positiv	Negativ		
PANSS Positivscore	52	17.00	4.29	.118	.118	-.079	.849	.466
PANSS Negativscore	52	13.04	4.77	.163	.163	-.103	1.176	.126
PANSS Psychopathologische Globalskala	52	26.83	6.28	.124	.124	-.067	.891	.405
PANSS Item Wahn	52	4.23	1.63	.239	.139	-.239	1.726	.005
PANSS Item Halluzinationen	52	3.10	2.03	.291	.291	-.172	2.100	< .001
PANSS Item Sprachflüssigkeit	52	1.48	1.00	.435	.435	-.315	3.135	< .001
PANSS Item Abstraktes Denken	52	1.90	1.59	.192	.192	-.140	1.388	.042
PANSS Item Stereotype Gedanken	52	1.37	0.74	.477	.477	-.311	3.442	< .001
PANSS Item Form. Denkstörungen	52	2.27	1.59	.327	.327	-.212	2.356	< .001
PANSS Positivfaktor	52	10.65	2.74	.112	.112	-.074	.807	.533
PANSS Negativfaktor	52	7.21	3.32	1.66	.156	-.166	1.200	.112
PANSS Faktor Desorganisation	52	8.02	3.60	.145	.145	-.132	1.048	.222
Chlorpromazinäquivalenz	45	665.02	607.01	.174	.174	-.137	1.167	.131
Alter Erkrankungsbeginn	52	24.98	8.75	.128	.128	-.114	.923	.361
Dauer bisherige stationär psychiatrische Behandlung	47	21.38	23.52	.200	.200	-.182	1.374	.046

Legende: N = Anzahl,  $\bar{x}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PANSS = Positive and Negative Syndrome

Tabelle 50: Test auf Homogenität der Fehlervarianzen (Levenè-Test)

<i>Test auf Homogenität der Varianzen: Patientengruppe (N = 52) / Kontrollgruppe (N = 26)</i>				
	F-Wert	df1	df2	Signifikanz
Zahlen-Symbol-Test	.857	1	69	.358
Continuous Performance Test - IP: Hits	1.617	1	69	.208
Continuous Performance Test - IP: D`Prime	.002	1	69	..963
Continuous Performance Test - IP: LogBeta	.480	1	69	.491
Trail Making Test - Version A	7.934	1	69	.006
Trail Making Test - Version B	11.189	1	69	.001
Merkspanne - vorwärts	.097	1	69	.756
Merkspanne - rückwärts	.009	1	69	.926
Buchstaben-Zahlen-Test	2.451	1	69	.122
Formallexikalische Wortflüssigkeit: Summe genannter Wörter	3.145	1	69	.081
VLMT - Faktor Lernen	2.207	1	69	.142
VLMT - Faktor Konsolidierung	.783	1	69	.379
VLTM - Faktor Wiedererkennen	12.940	1	69	.001
VLMT - falsch positive Nennungen	.114	1	69	.736
VLMT - Anzahl Perseverationen	.521	1	69	.473

Legende: N = Anzahl,  $\bar{x}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Tabelle 50a: Test auf Homogenität der Fehlervarianzen (Levenè-Test)

<i>Test auf Homogenität der Varianz: Neuropsychologische Cluster</i>				
	F-Wert	df1	df2	Signifikanz
Alter	.123	2	43	.885
Intelligenzquotient (MWT-B)	.281	2	43	.756
Schuljahre	.483	2	43	.620
Chlorpromazinäquivalenz	4.758	2	38	.014
Erkrankungsalter	.004	2	43	.996
Bisherige stationäre Behandlungsdauer	1.000	2	39	.377
BPRS	.712	2	43	.497
CGI	.780	2	43	.465
GAF-S	3.449	2	43	.041
CDSS-G	.484	2	43	.620
PANSS Positivscore	1.316	2	43	.279
PANSS Negativscore	1.231	2	43	.302
PANSS Item „Wahn“	.101	2	43	.904
PANSS Item „Halluzinationen“	.643	2	43	.531
PANSS Positivfaktor	.455	2	43	.637
PANSS Negativfaktor	.325	2	43	.724
PANSS Desorganisation	.104	2	43	.902

Legende: BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CGI = Clinical Global Impression, GAF-S = Global Assessment of Functioning Scale, CDSS-G = Calgary Depression Scale for Schizophrenie, dt. Version, PANSS = Positive and Negative Syndrom Scale

## Anhang F                      Klinische Daten der Patientengruppe

Tabelle 51: Psychopathologische Variablen in der Patientengruppe: PANSS, BPRS, CGI und GAF-S

Testverfahren	Patientengruppe (N = 52)
<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>	
PANSS Positivscore Ø (SD) [Minimum - Maximum]	17.00 (4.29) [10 - 36]
PANSS Negativscore Ø (SD) [Minimum - Maximum]	13.04 (4.77) [7 - 28]
PANSS Score psychopathologische Globalskala Ø (SD) [Minimum - Maximum]	26.83 (6.28) [13 - 44]
PANSS Item „Wahnideen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	4.23 (1.63) [1 - 6]
PANSS Item „Halluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	3.10 (2.03) [1 - 7]
PANSS Dimension „Positiv“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	10.65 (2.74) [6 - 17]
PANSS Dimension „Negativ“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	7.21 (3.32) [4 - 17]
PANSS Dimension „Desorganisation“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	8.02 (3.60) [4 - 18]
<i>Weitere psychopathologische Fremdbeurteilungsskalen</i>	
BPRS Ø (SD) [Minimum - Maximum]	14.69 (5.99) [4 - 33]
CGI Ø (SD) [Minimum - Maximum]	5.21 (0.72) [4 - 7]
GAF-S Ø (SD) [Minimum - Maximum]	50.48 (7.22) [30 - 65]

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

Tabelle 52: Psychopathologische Variablen in der Patientengruppe: PSYRATS

Testverfahren	Patientengruppe (N = 52)
PSYRATS Subskala „auditive Halluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	11.44 (14.10) [0 - 37]
PSYRATS Subskala „Wahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	13.77 (6.53) [0 - 22]
<i>Psychotic Symptom Rating Scale: Items „auditive Halluzinationen“</i>	
PSYRATS Item „Häufigkeit auditive Halluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.00 (1.36) [0 - 4]
PSYRATS Item „Dauer auditive Halluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.04 (1.43) [0 - 4]
PSYRATS Item „Ort auditive Halluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.98 (1.42) [0 - 4]
PSYRATS Item „Lautstärke auditive Halluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.69 (0.92) [0 - 3]
PSYRATS Item „Überzeugung und Ursprungszuweisung Stimmen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.08 (1.51) [0 - 4]
PSYRATS Item „Menge negativer Inhalte der Stimmen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.19 (1.60) [0 - 4]
PSYRATS Item „Grad negativer Inhalte der Stimmen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.25 (1.61) [0 - 4]
PSYRATS Item „Höhe der Belastung durch die Stimmen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.06 (1.49) [0 - 4]
PSYRATS Item „Intensität der Belastung durch die Stimmen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.96 (1.36) [0 - 4]
PSYRATS Item „Lebensbeeinträchtigung durch die Stimmen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.87 (1.12) [0 - 3]
PSYRATS Item „Kontrollierbarkeit der Stimmen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.31 (1.69) [0 - 4]
<i>Psychotic Symptom Rating Scale: Items „auditive Halluzinationen“</i>	
PSYRATS Item „Stärke der Beschäftigung mit dem Wahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	2.00 (1.27) [0 - 4]
PSYRATS Item „Beschäftigungsdauer mit dem Wahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	2.21 (1.36) [0 - 4]
PSYRATS Item „Überzeugung zum Zeitpunkt des Interviews bzgl. Wahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	2.62 (1.33) [0 - 4]
PSYRATS Item „Höhe der Belastung durch die Überzeugung“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	2.75 (1.51) [0 - 4]
PSYRATS Item „Intensität der Belastung durch die Überzeugung“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	2.40 (1.39) [0 - 4]
PSYRATS Item „Lebensbeeinträchtigung durch die Überzeugung“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.79 (1.00) [0 - 3]

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PSYRATS = Psychotic Symptom Rating Scale

Tabelle 53: Psychopathologische Variablen in der Patientengruppe: AMDP-System

Testverfahren	Patientengruppe (N = 52)
AMDP „paranoid-halluzinatorisches Syndrom“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	9.10 (4.31) [0 - 21]
<i>AMDP-System: Sektion „Wahn“</i>	
AMDP Item „Wahnstimmung“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.83 (0.88) [0 - 3]
AMDP Item „Wahnwahrnehmung“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.67 (0.99) [0 - 3]
AMDP Item „Wahneinfall“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.31 (0.61) [0 - 2]
AMDP Item „Wahngedanken“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.96 (0.99) [0 - 3]
AMDP Item „Systematisierter Wahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.71 (0.96) [0 - 3]
AMDP Item „Wahndynamik“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.96 (0.97) [0 - 3]
AMDP Item „Beziehungswahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.87 (1.07) [0 - 3]
AMDP Item „Beeinträchtigungs- / Verfolgungswahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	1.21 (1.05) [0 - 3]
AMDP Item „Eifersuchtwahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.08 (0.44) [0 - 3]
AMDP Item „Schuldwahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.00 (0.00) [0]
AMDP Item „Verarmungswahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.00 (0.00) [0]
AMDP Item „hypochondrischer Wahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.06 (0.42) [0 - 3]
AMDP Item „Größenwahn“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.37 (0.79) [0 - 3]
AMDP Item „andere Wahninhalte“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.27 (0.77) [0 - 3]
<i>AMDP-System: Sektion „Sinnentäuschungen“</i>	
AMDP Item „Illusionen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.00 (0.00) [0]
AMDP Item „Stimmenhören“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.98 (1.23) [0 - 3]
AMDP Item „andere akustische Halluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.12 (0.38) [0 - 2]
AMDP Item „optische Halluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.33 (0.81) [0 - 3]
AMDP Item „Körperhalluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.15 (0.36) [0 - 1]
AMDP Item „Geruchs-/Geschmackshalluzinationen“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.15 (0.42) [0 - 2]
<i>AMDP-System: Sektion „Ich-Störungen“</i>	
AMDP Item „Gedankenausbreitung“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.50 (0.87) [0 - 3]
AMDP Item „Gedankenentzug“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.04 (0.19) [0 - 1]
AMDP Item „Gedankeneingebung“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.12 (0.47) [0 - 3]
AMDP Item „anderes Fremdbeeinflussungserleben“ Ø (SD) [Minimum - Maximum]	0.35 (0.79) [0 - 3]

Legende: N = Anzahl, Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung, AMDP = Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie

Tabelle 54: Psychopathologische Variablen in der Patientengruppe: CDSS-G

Testverfahren	Patientengruppe (N = 52)
<i>Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia - deutsche Version</i>	
CDSS-G Summenwert $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	4.02 (3.84) [0 - 14]
CDSS-G Item „Depressivität“ $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	0.83 (0.86) [0 - 3]
CDSS-G Item „Hoffnungslosigkeit“ $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	0.50 (0.75) [0 - 2]
CDSS-G Item „Selbstabwertung“ $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	0.42 (0.75) [0 - 3]
CDSS-G Item „schuldhafte Beziehungsideen“ $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	0.23 (0.55) [0 - 2]
CDSS-G Item „pathologische Schuld“ $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	0.42 (0.64) [0 - 2]
CDSS-G Item „morgendliche Depression“ $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	0.40 (0.72) [0 - 2]
CDSS-G Item „frühmorgendliches Erwachen“ $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	0.38 (0.87) [0 - 3]
CDSS-G Item „Suizidalität“ $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	0.31 (0.61) [0 - 3]
CDSS-G Item „beobachtete Depression“ $\bar{x}$ (SD) [Minimum - Maximum]	0.52 (0.73) [0 - 2]

Legende: N = Anzahl,  $\bar{x}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CDSS-G = deutsche Version der Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia.

## Anhang G Interkorrelationsmatrizen

Tabelle 55: Interkorrelationsmatrix neuropsychologischer Variablen: Gesamtpopulation

Testparameter (z-Werte)		ZST	CPT-IP: Hits	CPT-IP: D'Prime	CPT-IP: LogBeta	TMT A	TMT B	Merkspanne: vorwärts	Merkspanne: rückwärts	BZT	Wortflüssig- keit:	VLMT: Faktor „Lernen“	VLMT: Faktor „Konsolidierung“	VLMT: Faktor „Wiedererkennen“	VLMT: „Falsch pos. Nennungen“	VLMT: „Perseverationen“
		<i>Zahlen-Symbol-Test</i>	Korrelation nach Pearson	1	.596	.527	.297	.642	.734	.586	.525	.614	.445	.596	-.011	.358
	Signifikanz (2-seitig)		< .001	< .001	.010	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	.927	.001	.109	.145
<i>CPT-IP: Hits</i>	Korrelation nach Pearson	.596	1	.731	.411	.486	.439	.449	.498	.426	.363	.441	.025	.317	-.014	-.156
	Signifikanz (2-seitig)	< .001		< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	.001	< .001	.835	.006	.908	.183
<i>CPT-IP: D' Prime</i>	Korrelation nach Pearson	.527	.731	1	.007	.431	.384	.403	.494	.477	.375	.430	.058	.305	-.005	-.149
	Signifikanz (2-seitig)	< .001	< .001		.956	< .001	.001	< .001	< .001	< .001	.001	< .001	.621	.008	.970	.205
<i>CPT-IP: LogBeta</i>	Korrelation nach Pearson	.297	.411	.007	1	.078	.138	.091	.018	.077	.099	.085	.088	.165	.076	.002
	Signifikanz (2-seitig)	.010	< .001	.956		.511	.242	.441	.881	.515	.403	.472	.456	.159	.519	.983
<i>TMT A</i>	Korrelation nach Pearson	.642	.486	.431	.078	1	.803	.486	.372	.372	.390	.316	-.154	.192	-.053	-.229
	Signifikanz (2-seitig)	< .001	< .001	< .001	.511		< .001	< .001	.001	.001	< .001	< .001	.182	.095	.645	.045
<i>TMT B</i>	Korrelation nach Pearson	.734	.487	.384	.138	.803	1	.532	.478	.535	.397	.487	-.052	.317	.133	-.175
	Signifikanz (2-seitig)	< .001	< .001	.001	.242	< .001		< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	.650	.005	.251	.129
<i>Merkspanne: vorwärts</i>	Korrelation nach Pearson	.586	.449	.403	.091	.486	.532	1	.634	.582	.255	.417	.120	.210	-.016	-.184
	Signifikanz (2-seitig)	< .001	< .001	< .001	.441	< .001	< .001		< .001	< .001	.024	< .001	.294	.065	.892	.108

Legende: TMT = Trail Making Test, CPT-IP = Continuous Performance Task - Identical Pairs

Fortsetzung  
Tabelle 55: Interkorrelationsmatrix neuropsychologischer Variablen: Gesamtpopulation

Testparameter (z-Werte)		ZST	CPT-IP: Hits	CPT-IP: D' Prime	CPT-IP: LogBeta	TMT A	TMT B	Merkspanne: vorwärts	Merkspanne: rückwärts	Wortflüssig- keit	VLMT: Faktor „Lernen“	VLMT: Faktor „Konsolidierung“	VLMT: Faktor „Wiedererkennen“	VLMT: „Falsch pos. Nennungen“	VLMT: „Perseverationen“	
		<i>Merkspanne: rückwärts</i>	Korrelation nach Pearson	.525	.498	.494	.018	.372	.478	.634	1	.629	.309	.503	.057	.250
	Signifikanz (2-seitig)	< .001	< .001	< .001	.881	.001	< .001	< .001		< .001	.006	< .001	.623	.027	.720	.691
<i>Buchstaben-Zahlen-Test</i>	Korrelation nach Pearson	.614	.426	.477	.077	.372	.535	.582	.629	1	.432	.626	.146	.437	.203	-.069
	Signifikanz (2-seitig)	< .001	< .001	< .001	.515	.001	< .001	< .001	< .001		< .001	< .001	.206	< .001	.077	.550
<i>Wortflüssigkeit</i>	Korrelation nach Pearson	.445	.363	.375	.099	.390	.397	.255	.309	.432	1	.450	-.011	.379	.128	-.084
	Signifikanz (2-seitig)	< .001	.001	.001	.403	< .001	< .001	.024	.006	< .001		< .001	.923	.001	.264	.467
<i>VLMT: Faktor „Lernen“</i>	Korrelation nach Pearson	.596	.441	.430	.085	.316	.487	.417	.503	.626	.450	1	.185	.714	.331	-.145
	Signifikanz (2-seitig)	< .001	< .001	< .001	.472	.005	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001		.105	< .001	.003	.205
<i>VLMT: Faktor „Konsolidierung“</i>	Korrelation nach Pearson	-.011	.025	.058	.088	-.154	-.052	.120	.057	.146	-.011	.185	1	.355	.085	.165
	Signifikanz (2-seitig)	.927	.835	.621	.456	.182	.650	.294	.623	.206	.923	.105		< .001	.461	.148
<i>VLMT: Faktor „Wiedererkennen“</i>	Korrelation Spearman Rho	.358	.317	.305	.165	.192	.317	.210	.250	.437	.379	.714	.355	1	.310	-.140
	Signifikanz (2-seitig)	.001	.006	.008	.159	.095	.005	.065	.027	< .001	.001	< .001	.001		.006	.222
<i>VLMT: Fehlerparameter „Falsch positive Nennungen“</i>	Korrelation Spearman Rho	.184	-.014	-.005	.076	-.053	.133	-.016	.041	.203	.128	.331	.085	.310	1	.105
	Signifikanz (2-seitig)	.109	.908	.970	.519	.645	.251	.892	.720	.077	.264	.003	.461	.006		.362
<i>VLMT: Fehlerparameter „Perseverationen“</i>	Korrelation Spearman Rho	-.168	-.156	-.149	.002	-.229	-.175	-.184	.046	-.069	-.084	-.145	.165	-.140	.105	1
	Signifikanz (2-seitig)	.145	.183	.205	.983	.045	.129	.108	.691	.550	.467	.205	.148	.222	.362	

Legende: VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Tabelle 56: Interkorrelationsmatrix neuropsychologischer Variablen: Kontrollgruppe

Testparameter (z-Werte)		ZST	CPT-IP: Hits	CPT-IP: D' Prime	CPT-IP: LogBeta	TMT A	TMT B	Merkspanne: vorwärts	Merkspanne: rückwärts	BZT	Wortflüssig -keit:	VLMT: Faktor „Lernen“	VLMT: Faktor „Konsolidierung“	VLMT: Faktor „Wiedererkennen“	VLMT: „Falsch pos. Nennungen“	VLMT: „Perseverationen“
		<i>Zahlen-Symbol-Test</i>	Korrelation nach Pearson	1	.381	.449	.240	.057	.473	.346	.319	.371	.389	.426	.220	.179
	Signifikanz (2-seitig)		.055	.021	.238	.781	.015	.083	.112	.062	.050	.030	.280	.381	.177	.812
<i>CPT-IP: Hits</i>	Korrelation nach Pearson	.381	1	.487	.330	.185	-.159	.081	-.032	-.200	-.046	.124	-.050	.129	.156	-.319
	Signifikanz (2-seitig)	.055		.012	.100	.365	.437	.694	.875	.328	.825	.546	.810	.529	.447	.112
<i>CPT-IP: D' Prime</i>	Korrelation nach Pearson	.449	.487	1	.060	-.025	.031	.267	.058	.249	.113	.149	.081	.162	.249	.001
	Signifikanz (2-seitig)	.021	.012		.772	.903	.879	.188	.777	.220	.582	.468	.694	.428	.219	.995
<i>CPT-IP: LogBeta</i>	Korrelation nach Pearson	.240	.330	.060	1	.012	-.220	-.344	-.419	-.397	-.001	-.142	.117	.111	.004	-.168
	Signifikanz (2-seitig)	.238	.100	.772		.955	.279	.085	.033	.045	.995	.490	.570	.589	.983	.413
<i>TMT A</i>	Korrelation nach Pearson	.057	.185	-.025	.012	1	.264	.120	.022	-.022	-.002	-.251	-.281	-.240	-.194	-.230
	Signifikanz (2-seitig)	.781	.365	.903	.955		.193	.560	.916	.916	.993	.216	.164	.238	.343	.258
<i>TMT B</i>	Korrelation nach Pearson	.473	-.159	.031	-.220	.264	1	.264	.451	.427	.348	.331	-.039	.117	.207	.085
	Signifikanz (2-seitig)	.015	.437	.879	.279	.193		.193	.021	.030	.082	.099	.852	.568	.311	.681
<i>Merkspanne: vorwärts</i>	Korrelation nach Pearson	.346	.081	.267	-.344	.120	.264	1	.611	.641	-.100	.134	.019	-.136	.158	.143
	Signifikanz (2-seitig)	.083	.694	.188	.085	.560	.193		.001	< .001	.628	.514	.926	.508	.440	.485

Legende: CPT-IP = Continuous Performance Task – Identical Pairs, TMT = Trail Making Test

Fortsetzung  
Tabelle 56: Interkorrelationsmatrix neuropsychologischer Variablen: Kontrollgruppe

Testparameter (z-Werte)		ZST	CPT-IP: Hits	CPT-IP: D'Prime	CPT-IP: LogBeta	TMT A	TMT B	Merkspanne: vorwärts	Merkspanne: rückwärts	BZT	Wortflüssig- keit	VLMT: Faktor „Lernen“	VLMT: Faktor „Konsolidierung“	VLMT: Faktor „Wiedererkennen“	VLMT: „Falsch pos. Nennungen“	VLMT: „Perseverationen“
		<i>Merkspanne: rückwärts</i>	Korrelation nach Pearson	.319	-.032	.058	-.419	.022	.451	.611	1	.558	-.095	.138	-.115	-.204
	Signifikanz (2-seitig)	.112	.875	.777	.033	.916	.021	.001	.003	.644	.502	.577	.317	.959	.086	
<i>Buchstaben-Zahlen-Test</i>	Korrelation nach Pearson	.371	-.200	.249	-.397	-.022	.427	.641	.558	1	.168	.392	.358	.126	.309	.169
	Signifikanz (2-seitig)	.062	.328	.220	.045	.916	.030	< .001	.003	.411	.047	.072	.538	.125	.409	
<i>Wortflüssigkeit:</i>	Korrelation nach Pearson	.389	-.046	.113	-.001	-.002	.348	-.100	-.095	.168	1	.280	.216	.375	.374	.263
	Signifikanz (2-seitig)	.050	.825	.582	.995	.993	.082	.628	.644	.411	.166	.290	.059	.059	.194	
<i>VLMT: Faktor „Lernen“</i>	Korrelation nach Pearson	.426	.124	.149	-.142	-.251	.331	.134	.138	.392	.280	1	.696	.674	.544	.197
	Signifikanz (2-seitig)	.030	.546	.468	.490	.216	.099	.514	.502	.047	.166	< .001	< .001	.004	.336	
<i>VLMT: Faktor „Konsolidierung“</i>	Korrelation nach Pearson	.220	-.050	.081	.117	-.281	-.039	.019	-.115	.358	.216	.696	1	.687	.347	.099
	Signifikanz (2-seitig)	.280	.810	.694	.570	.164	.852	.926	.577	.072	.290	< .001	< .001	.082	.630	
<i>VLMT: Faktor „Wiedererkennen“</i>	Korrelation Spearman Rho	.179	.129	.162	.111	-.240	.117	-.136	-.204	.126	.375	.674	.687	1	.735	.077
	Signifikanz (2-seitig)	.381	.529	.428	.589	.238	.568	.508	.317	.538	.059	< .001	< .001	< .001	.707	
<i>VLMT: Fehlerparameter „Falsch positive Nennungen“</i>	Korrelation Spearman Rho	.273	.156	.249	.004	-.194	.207	.158	-.011	.309	.374	.544	.347	.735	1	-.056
	Signifikanz (2-seitig)	.177	.447	.219	.983	.343	.311	.440	.959	.125	.059	.004	.082	< .001	.788	
<i>VLMT: Fehlerparameter „Perseverationen“</i>	Korrelation Spearman Rho	.049	-.319	.001	-.168	-.230	.085	.143	.344	.169	.263	.197	.099	.077	-.056	1
	Signifikanz (2-seitig)	.812	.112	.995	.413	.258	.681	.485	.086	.409	.194	.336	.630	.707	.788	

Legende: VLMT = Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest

**Anhang H U-Test nach Mann und Whitney**

Tabelle 57: Mann-Whitney-U-Test

	Mittlerer Rang		Rangsumme		Mann-	Z	Signifikanz
	Patienten	Kontrollen	Patienten	Kontrollen	Whitney-U		
	Trail Making Test - Version A	46.35	20.16	2271.00	504.00		
Lexikalische Wortflüssigkeit: Anzahl Wörter	33.05	52.40	1718.50	1362.50	340.50	-3.558	< .001
VLMT Faktor „Konsolidierung“	42.02	34.46	2185.00	896.00	545.00	-1.407	.159
VLMT Faktor „Wiedererkennen“	34.32	49.87	1784.50	1296.50	406.50	-2.896	.004
VLMT Falsch positive Wiedererkennensentscheidung	35.16	44.92	1758.00	1168.00	.483	-1.874	.061
VLMT Anzahl falsch positive Nennungen	39.48	39.54	2053.00	1028.00	675.00	-.012	.990
VLTM Anzahl Perseverationen	37.54	43.42	1952.00	1129.00	574.00	-1.093	.275

Legende: VLMT = Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest

## Anhang I Korrelationsmatrizen klinischer, psychopathologischer und neuropsychologischer Parameter

Tabelle 58: Korrelationen neuropsychologischer Faktoren (z-Werte) mit psychopathologischen Einzelparametern (PANSS-Item „Wahn“ und „Halluzinationen“)

Korrelations-Koeffizient <sup>†</sup> Signifikanz (2-seitig)	Faktor I	Faktor II	Faktor III	Faktor IV	Faktor V
	Lernen und Gedächtnis	Arbeitsgedächtnis	Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit	Exekutive	Aufmerksamkeit
<b>PANSS Item „Wahn“</b>	.035	.060	-.040	.086	-.063
<b>PANSS Item „Halluzination“</b>	.811	.683	.787	.556	.672
	.075	.048	.082	-.167	.214
	.607	.745	.577	.252	.149

Legende: <sup>†</sup> = Spearman-Rho

Tabelle 59: Korrelationen neuropsychologischer Faktoren (z-Werte) mit klinischen und psychopharmakologischen Parametern

Korrelations-koeffizient Signifikanz (2-seitig)	Faktor I	Faktor II	Faktor III	Faktor IV	Faktor V
	Lernen und Gedächtnis	Arbeitsgedächtnis	Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit	Exekutive	Aufmerksamkeit
<b>Schuljahre<sup>†</sup></b>	.239	.127	-.029	.262	.177
	.095	.389	.847	.069	.235
<b>Chlorpromazin- äquivalenz</b>	-.423	-.314	-.292	-.260	-.125
	.005	.043	.060	.096	.443
<b>Erkrankungsalter</b>	.011	-.184	-.111	.004	-.310
	.942	.216	.456	.980	.032
<b>Dauer stationärer Behandlungen<sup>†</sup></b>	-.223	-.035	-.022	-.195	.011
	.131	.825	.888	.198	.945

Legende: <sup>†</sup> = Spearman-Rho

Tabelle 60: Korrelationen neuropsychologischer Variablen (z-Werte) mit psychopathologischen Einzelparametern (PANSS-Item „Wahn“ und „Halluzinationen“)

Korrelationskoeffizient* Signifikanz (2-seitig)	PANSS	PANSS
	Item „Wahn“	Item „Halluzination“
<b>Zahlen-Symbol-Test</b>	.157	-.046
	.272	.751
<b>CPT-IP: Hits</b>	-.116	.127
	.433	.392
<b>CPT-IP: D`Prime</b>	.009	.059
	.949	.689
<b>CPT-IP: LogBeta</b>	-.222	.108
	.130	.464
<b>Trail MakingTest A</b>	.028	.054
	.849	.717
<b>Trail Making Test B</b>	.120	-.185
	.408	.199
<b>Merkspanne: vorwärts</b>	.104	-.100
	.463	.480
<b>Merkspanne: rückwärts</b>	.118	.076
	.405	.591
<b>Buchstaben-Zahlen-Test</b>	-.021	.128
	.884	.370
<b>Wortflüssigkeit</b>	.125	-.018
	.382	.899
<b>VLMT: Faktor „Lernen“</b>	.112	.043
	.430	.764
<b>VLMT: Faktor „Konsolidierung“</b>	-.219	.213
	.122	.133
<b>VLMT: Faktor „Wiedererkennen“</b>	.161	-.006
	.255	.967
<b>VLMT: Falsch positive Nennungen</b>	-.010	-.127
	.946	.373
<b>VLMT: Perseverationen</b>	-.273	.383
	.053	.006
<b>VLMT: Falsch positive Wiedererkennensentscheidung</b>	.197	.059
	.171	.682

Legende: \* = Spearman-Rho, CPT-IP = Continuous Performance Task- Identical Pairs, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Tabelle 61: Korrelationen neuropsychologischer Variablen (z-Werte) mit klinischen und psychopharmakologischen Parametern

Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	Schuljahre*	Chlorpromazin- äquivalenz	Erkrankungsalter	Dauer stationäre Behandlungen <sup>+</sup>
	<b>Zahlen-Symbol-Test</b>	.174	-.119	-.137
	.221	.441	.342	.034
<b>CPT-IP: Hits</b>	-.196	-.247	-.110	.104
	.182	.115	.463	.506
<b>CPT-IP: D'Prime</b>	-.050	-.392	.003	.238
	.736	.010	.986	.124
<b>CPT-IP: LogBeta</b>	-.097	.093	-.152	-.026
	.514	.559	.309	.868
<b>Trail Making Test A</b>	.144	-.168	-.272	-.063
	.329	.294	.064	.687
<b>Trail Making Test B</b>	.129	-.191	-.109	-.124
	.373	.220	.455	.419
<b>Merkspanne: vorwärts</b>	-.032	-.268	-.095	-.092
	.822	.075	.505	.540
<b>Merkspanne: rückwärts</b>	.039	-.263	-.173	.028
	.783	.081	.226	.852
<b>Buchstaben-Zahlen-Test</b>	.272	-.408	-.056	-.033
	.053	.006	.697	.825
<b>Wortflüssigkeit</b>	.273	-.271	.015	-.105
	.053	.075	.918	.487
<b>VLMT: Faktor „Lernen“</b>	.315	-.453	-.044	-.252
	.023	.002	.757	.087
<b>VLMT: Faktor „Konsolidierung“</b>	-.070	.052	-.170	.007
	.623	.738	.239	.965
<b>VLMT: Faktor „Wiedererkennen“<sup>+</sup></b>	.232	-.394	-.024	-.141
	.097	.007	.868	.345
<b>VLMT: Falsch positive Nennungen<sup>+</sup></b>	.173	-.307	.162	-.324
	.225	.042	.261	.028
<b>VLMT: Perseverationen<sup>+</sup></b>	-.053	.164	.102	.141
	.713	.288	.481	.350

Legende:

\* = Spearman-Rho, CPT-IP = Continuous Performance Task- Identical Pairs, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Tabelle 62: Korrelationen neuropsychologischer Variablen (z-Werte) mit psychopathologischen Parameter (PANSS: Formale Denkstörungen, Abstraktes Denken, Spontanität / Sprachflüssigkeit, Stereotype Gedanken)

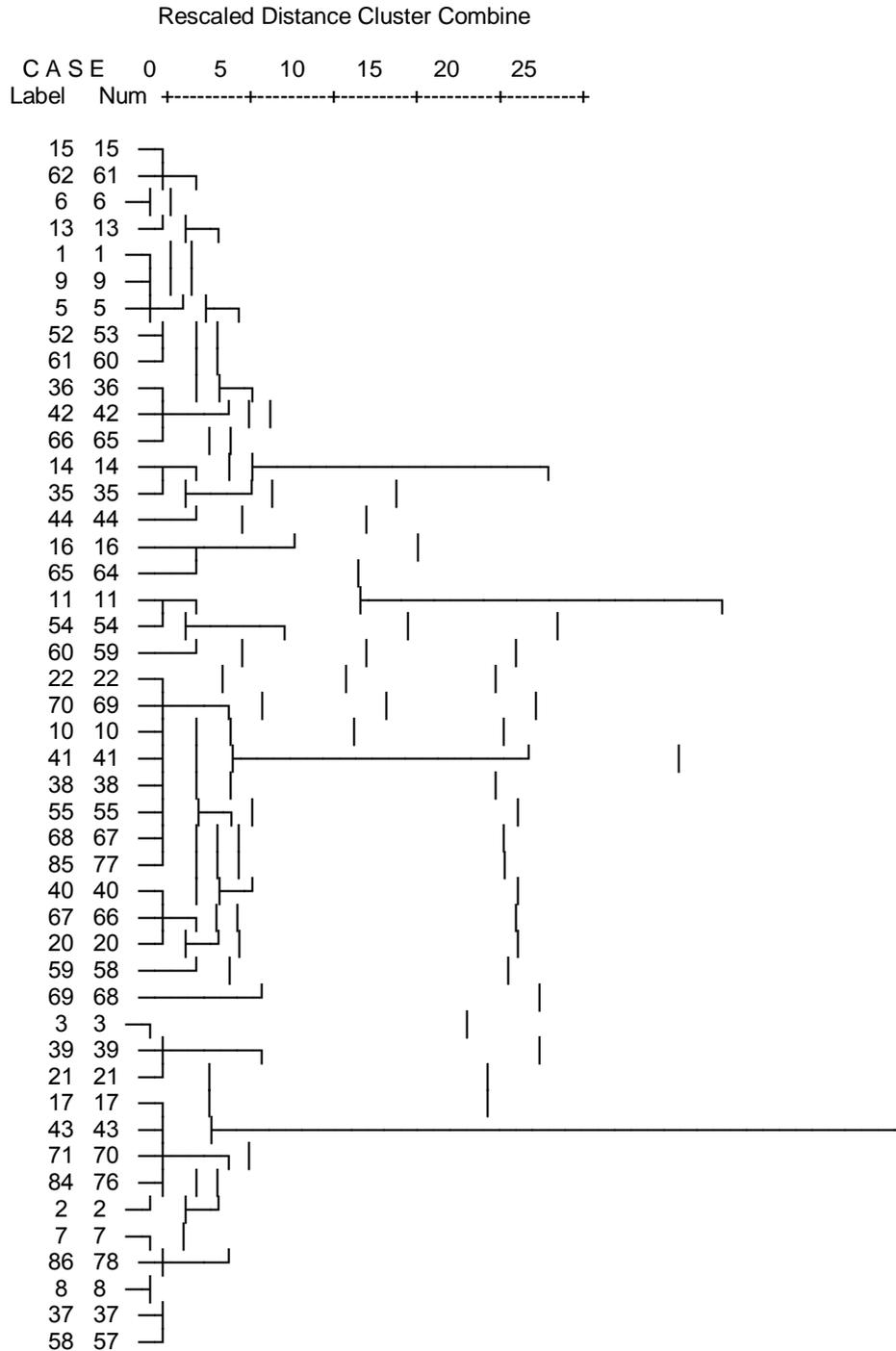
Korrelationskoeffizient* Signifikanz (2-seitig)	PANSS		PANSS	
	Formale Denkstörungen	Abstraktes Denken	Spontanität und Sprachflüssigkeit	Stereotype Gedanken
Zahlen-Symbol-Test	-.403	-.151	-.259	-.239
	.003	.289	.066	.092
CPT-IP: Hits	-.189	-.101	-.253	-.078
	.197	.496	.082	.599
CPT-IP: D'PRIME	-.031	-.182	-.248	-.161
	.834	.216	.089	.273
CPT-IP: LogBeta	-.087	.179	.087	.093
	.558	.224	.555	.530
Trail Making Test A	-.067	.027	-.281	-.272
	.649	.857	.053	.061
Trail Making Test B	-.255	-.015	-.313	-.297
	.074	.920	.027	.036
Merkspanne: vorwärts	-.052	.078	-.092	-.056
	.713	.584	.516	.694
Merkspanne: rückwärts	-.301	-.338	-.169	-.161
	.030	.014	.232	.253
Buchstaben-Zahlen-Test	-.204	-.315	-.136	-.199
	.150	.024	.343	.161
Wortflüssigkeit	-.293	-.320	-.325	-.319
	.037	.022	.020	.022
VLMT: Faktor „Lernen“	-.212	-.428	-.337	-.271
	.132	.002	.015	.052
VLMT: Faktor „Konsolidierung“	.024	.311	.117	.136
	.866	.026	.414	.340
VLMT: Faktor „Wiedererkennen“	.080	-.284	-.282	-.172
	.571	.041	.042	.221
VLMT: Falsch positive Nennungen	-.227	-.289	.022	.064
	.110	.040	.880	.656
VLMT: Perseverationen	-.076	-.158	.114	.123
	.595	.267	.428	.390

Legende: \* = Spearman-Rho, CPT-IP = Continuous Performance Task- Identical Pairs, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

## Anhang J Dendrogram neuropsychologischer Clusteranalyse

\*\*\*\*\*HIERARCHICAL CLUSTER ANALYSIS\*\*\*\*\*  
\*

Dendrogram using Ward Method



**Anhang K Post-Hoc-Analysen: Gruppenunterschiede neuropsychologischer Cluster**

Tabelle 63: Post-Hoc-Analysen (Alter)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-7.99	3.905	.141	-17.71	1.74
	3	-2.79	3.692	1.000	-11.99	6.40
2	1	7.99	3.905	.141	-1.74	17.71
	3	5.19	3.957	.589	-4.67	15.05
3	1	2.79	3.692	1.000	-6.40	11.99
	2	-5.19	3.957	.589	-15.05	4.67

Tabelle 64: Post-Hoc-Analysen (MWT-B)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-.09	1.892	1.000	-4.80	4.62
	3	3.67	1.789	.139	-.79	8.13
2	1	.09	1.892	1.000	-4.62	4.80
	3	3.76	1.918	.169	-1.02	8.54
3	1	-3.67	1.789	.139	-8.13	.79
	2	-3.76	1.918	.169	-8.54	1.02

Tabelle 65: Post-Hoc-Analysen (Schuljahre)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	.40	.525	1.000	-.91	1.71
	3	.25	.497	1.000	-.99	1.49
2	1	-.40	.526	1.000	-1.71	.91
	3	-.15	.533	1.000	-1.48	1.18
3	1	-.25	.497	1.000	-1.49	.99
	2	.15	.533	1.000	-1.18	1.48

Tabelle 66: Post-Hoc-Analysen (Dauer bisherige stationäre Behandlungen)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-2.71	7.572	1.000	-21.65	16.23
	3	3.90	7.063	1.000	-13.77	21.57
2	1	2.71	7.572	1.000	-16.23	21.65
	3	6.61	7.885	1.000	-13.11	26.34
3	1	-3.90	7.063	1.000	-21.57	13.77
	2	-6.61	7.885	1.000	-26.34	13.11

Tabelle 67: Post-Hoc-Analysen (Erkrankungsalter)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	1.38	3.104	1.000	-6.35	9.12
	3	3.75	2.935	.624	-3.56	11.06
2	1	-1.38	3.104	1.000	-9.12	6.35
	3	2.37	3.146	1.000	-5.47	10.20
3	1	-3.75	2.935	.624	-11.06	3.56
	2	-2.37	3.146	1.000	-10.20	5.47

Tabelle 68: Post-Hoc-Analysen (Dosis Chlorpromazinäquivalenz)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-395.06	191.96	.130	-889.91	99.798
	3	-707.47	201.51	.005	-1212.75	-202.19
2	1	395.06	191.96	.130	-99.798	889.91
	3	-312.42	244.07	.419	-921.10	296.27
3	1	707.47	201.51	.005	202.19	1212.75
	2	312.42	244.07	.419	-296.27	921.10

Tabelle 69: Post-Hoc-Analysen (BPRS)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-4.40	1.925	.082	-9.20	.39
	3	-1.57	1.820	1.000	-6.10	2.97
2	1	4.40	1.925	.082	-.39	9.20
	3	2.84	1.951	.460	-2.02	7.70
3	1	1.57	1.820	1.000	-2.97	6.10
	2	-2.84	1.951	.460	-7.70	2.02

Tabelle 70: Post-Hoc-Analysen (CGI)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-.29	.243	.719	-.89	.32
	3	-.37	.230	.339	-.94	.20
2	1	.29	.243	.719	-.32	.89
	3	-.08	.246	1.000	-.69	.53
3	1	.37	.230	.339	-.20	.94
	2	.08	.246	1.000	-.53	.69

Tabelle 71: Post-Hoc-Analysen (GAF-S)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	1.96	2.489	1.000	-4.24	8.16
	3	3.19	2.353	.545	-2.67	9.06
2	1	-1.96	2.489	1.000	-8.16	4.24
	3	1.24	2.522	1.000	-5.05	7.52
3	1	-3.19	2.353	.545	-9.06	2.67
	2	-1.24	2.522	1.000	-7.52	5.05

Tabelle 72: Post-Hoc-Analysen (CDSS-G)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-.70	1.419	1.000	-4.23	2.84
	3	.45	1.341	1.000	-2.89	3.79
2	1	.70	1.419	1.000	-2.84	4.23
	3	1.15	1.438	1.000	-2.43	4.73
3	1	-.45	1.341	1.000	-3.79	2.89
	2	-1.15	1.438	1.000	-4.73	2.43

Tabelle 73: Post-Hoc-Analysen (PANSS Positivscore)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-2.90	1.576	.170	-6.72	.93
	3	.85	1.490	.837	-2.77	4.47
2	1	2.90	1.576	.170	-.93	6.72
	3	3.75	1.597	.060	-.13	7.62
3	1	-.85	1.490	.837	-4.47	2.77
	2	-3.75	1.597	.060	-7.62	.13

Tabelle 74: Post-Hoc-Analysen (PANSS Negativscore)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-1.29	1.743	1.000	-5.63	3.05
	3	-1.12	1.648	1.000	-5.23	2.98
2	1	1.29	1.743	1.000	-3.05	5.63
	3	.17	1.766	1.000	-4.23	4.57
3	1	1.12	1.648	1.000	-2.98	5.23
	2	-.17	1.766	1.000	-4.57	4.23

Tabelle 75: Post-Hoc-Analysen (PANSS Item „Wahn“)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-.14	.587	1.000	-1.61	1.32
	3	.35	.555	1.000	-1.04	1.73
2	1	.14	.587	1.000	-1.32	1.61
	3	.49	.595	1.000	-.99	1.97
3	1	-.35	.555	1.000	-1.73	1.04
	2	-.49	.595	1.000	-1.97	.99

Tabelle 76: Post-Hoc-Analysen (PANSS Item „Halluzinationen“)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-.27	.738	1.000	-2.11	1.57
	3	-.06	.697	1.000	-1.79	1.68
2	1	.27	.738	1.000	-1.57	2.11
	3	.22	.748	1.000	-1.65	2.08
3	1	.06	.697	1.000	-1.68	1.79
	2	-.22	.748	1.000	-2.08	1.65

Tabelle 77: Post-Hoc-Analysen (PANSS Positivfaktor)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-.14	.35	.920	-1.00	.72
	3	.27	.33	.695	-.54	1.08
2	1	.14	.35	.920	-.72	1.00
	3	.41	.36	.492	-.46	1.28
3	1	-.27	.33	.695	-1.08	.54
	2	-.41	.36	.492	-1.28	.46

Tabelle 78: Post-Hoc-Analysen (PANSS Negativfaktor)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-.08	.34	.968	-.90	.74
	3	.24	.32	.735	-.54	1.01
2	1	.08	.34	.968	-.74	.90
	3	.32	.34	.620	-.51	1.15
3	1	-.24	.32	.735	-1.01	.54
	2	-.32	.34	.620	-1.15	.51

Tabelle 79: Post-Hoc-Analysen (PANSS Faktor Desorganisation)

Neuropsychologische Cluster	Neuropsychologische Cluster	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-.34	.38	.636	-1.25	.57
	3	-.63	.36	.186	-1.49	.23
2	1	.34	.38	.636	-.57	1.25
	3	-.29	.38	.725	-1.21	.63
3	1	.63	.35	.186	-.23	1.49
	2	.29	.38	.725	-.63	1.21

## Anhang L

## Hauptkomponentenanalysen: PANSS und Neuropsychologie

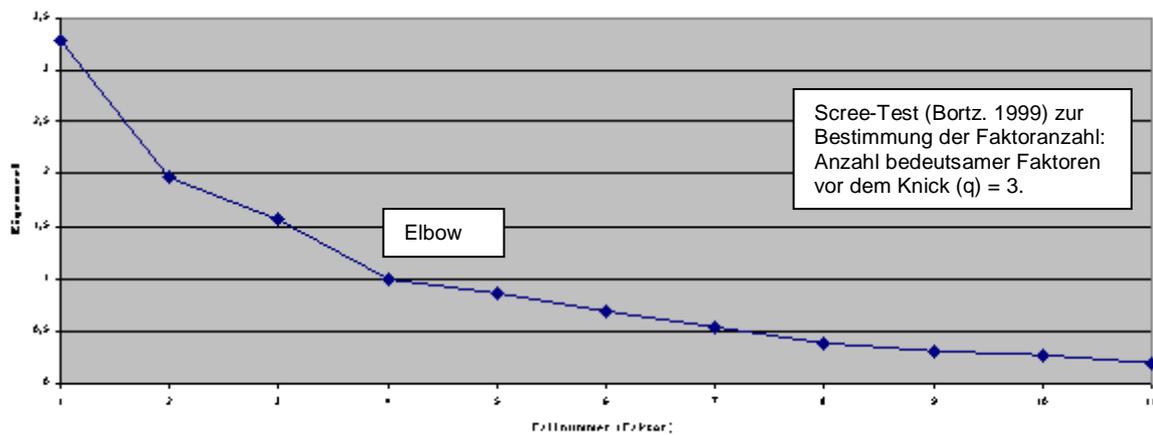


Abbildung 52: Hauptkomponentenanalyse psychopathologischer Parameter (PANSS): Eigenwertdiagramm

Tabelle 80: Hauptkomponentenanalyse psychopathologischer Parameter (PANSS): Kaiser-Kriterium und kumuliertes Varianzkriterium

Komponente	Anfängliche Eigenwerte			Summen von quadrierten Faktorladungen für Extraktion		
	Gesamt	% der Varianz	Kumulierte %	Gesamt	% der Varianz	Kumulierte %
1	3.286	29.868	29.868	3.286	29.868	29.868
2	1.972	17.931	47.799	1.972	17.931	47.799
3	1.563	14.212	62.011	1.563	14.212	62.011
<b>4</b>	<b>1.003</b>	<b>9.121</b>	<b>71.132</b>	1.003	9.121	71.132
5	.857	7.794	78.926			
6	.682	6.201	85.127			
7	.539	4.897	90.024			
<b>8</b>	<b>.352</b>	<b>3.200</b>	<b>93.224</b>			
9	.298	2.713	95.937			
10	.264	2.400	98.336			
11	.183	1.664	100<.001			

Kaiser-Kriterium:  
4 Faktoren-Lösung (Faktor 4 mit 1 Ladung)

Kumuliertes Varianzkriterium:  
8 Faktoren-Lösung

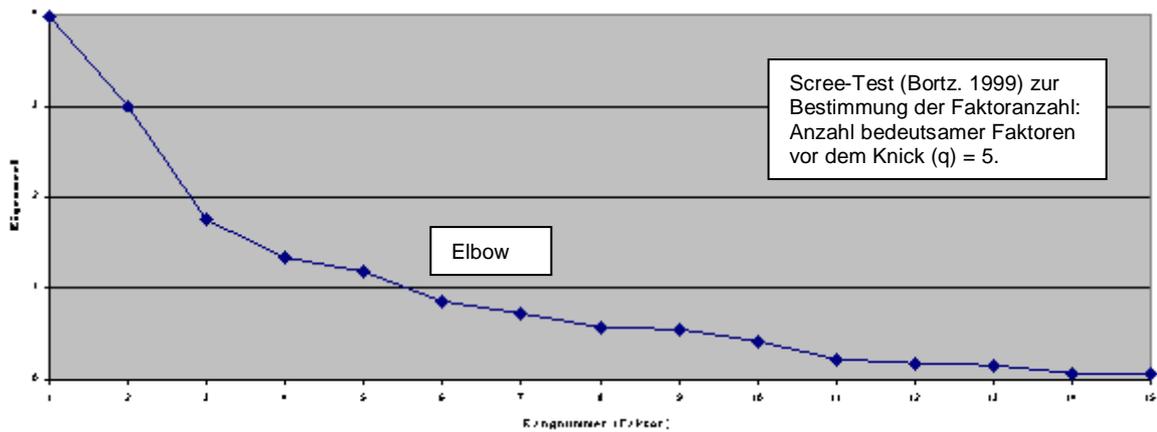


Abbildung 53: Hauptkomponentenanalyse neuropsychologischer Parameter: Eigenwertdiagramm

Tabelle 81: Hauptkomponentenanalyse neuropsychologischer Parameter: Kaiser-Kriterium und kumuliertes Varianzkriterium

Komponente	Anfängliche Eigenwerte			Summen von quadrierten Faktorladungen für Extraktion		
	Gesamt	% der Varianz	Kumulierte %	Gesamt	% der Varianz	Kumulierte %
1	3.971	26.475	26.475	3.971	26.475	26.475
2	2.986	19.908	46.383	2.986	19.908	46.383
3	1.756	11.708	58.091	1.756	11.708	58.091
4	1.328	8.852	66.942	1.328	8.852	66.942
<b>5</b>	<b>1.186</b>	<b>7.910</b>	<b>74.852</b>	1.186	7.910	74.852
6	.860	5.733	80.585			
7	.712	4.749	85.333			
8	.568	3.788	89.122			
<b>9</b>	<b>.541</b>	<b>3.606</b>	<b>92.727</b>			
10	.406	2.706	95.433			
11	.222	1.478	96.911			
12	.182	1.210	98.121			
13	.149	.991	99.111			
14	.072	.482	99.594			
15	.061	.406	100< .001			

Kaiser-Kriterium:  
5 Faktoren-Lösung

Kumuliertes Varianzkriterium:  
9 Faktoren-Lösung

**Anhang M Interkorrelationsmatrix: PANSS**

Tabelle 82: Interkorrelationsmatrix psychopathologischer Parameter (PANSS): Patientengruppe

Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	PANSS										
	PANSS Wahnidee	Formale Denk- störungen	PANSS Halluzina- tionen	PANSS Verfolgungs- wahn	PANSS Affektverfla- chung	PANSS Emotionaler Rückzug	PANSS Affektiver Rapport	PANSS Apathie	PANSS Abstraktes Denken	PANSS Sprach- flüssigkeit	PANSS Stereotype Gedanken
<b>PANSS Wahnidee</b>	1.000	-.078	-.611	.641	-.122	-.160	-.141	.033	-.082	-.142	-.022
		.584	< .001	< .001	.390	.257	.318	.817	.562	.316	.874
<b>PANSS Formale Denkstörungen</b>	-.078	1.000	.071	-.074	.309	.131	.138	.092	.314	.449	.332
	.584		.617	.602	.026	.356	.328	.516	.023	.001	.016
<b>PANSS Halluzinationen</b>	-.611	.071	1.000	-.287	.095	.139	-.036	-.038	-.076	.160	.028
	< .001	.617		.039	.504	.327	.801	.789	.592	.257	.842
<b>PANSS Verfolgungswahn / Misstrauen</b>	.641	-.074	-.287	1.000	-.023	-.034	-.075	-.014	-.198	-.113	-.003
	< .001	.602	.039		.870	.811	.599	.924	.159	.426	.982
<b>PANSS Affektverflachung</b>	-.122	.309	.095	-.023	1.000	.598	.587	.296	.257	.327	.039
	.390	.026	.504	.870		< .001	< .001	.033	.066	.018	.784
<b>PANSS Emotionaler Rückzug</b>	-.160	.131	.139	-.034	.598	1.000	.507	.486	.009	.385	.006
	.257	.356	.327	.811	< .001		< .001	< .001	.949	.005	.969

Legende: PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

**Fortsetzung:**

Tabelle 82: Interkorrelationsmatrix psychopathologischer Parameter (PANSS): Patientengruppe

Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	PANSS										
	PANSS Wahnidee	Formale Denk- störungen	PANSS Halluzina- tionen	PANSS Verfolgungs- wahn	PANSS Affektverfla- chung	PANSS Emotionaler Rückzug	PANSS Affektiver Rapport	PANSS Apathie	PANSS Abstraktes Denken	PANSS Sprach- flüssigkeit	PANSS Stereotype Gedanken
PANSS Affektiver Rapport	-.141	.138	-.036	-.075	.587	.507	1.000	.405	.396	.448	.255
	.318	.328	.801	.599	< .001	< .001		.003	.004	.001	.068
PANSS Soziale Passivität / Apathie	.033	.092	-.038	-.014	.296	.486	.405	1.000	.089	.205	.162
	.817	.516	.789	.924	.033	< .001	.003		.529	.146	.252
PANSS Abstraktes Denken	-.082	.314	-.076	-.198	.257	.009	.396	.089	1.000	.289	.330 <sup>*</sup>
	.562	.023	.592	.159	.066	.949	.004	.529		.038	.017
PANSS Mangel an Spontanität / Sprachflüssigkeit	-.142	.449	.160	-.113	.327	.385	.448	.205	.289	1.000	.605
	.316	.001	.257	.426	.018	.005	.001	.146	.038		< .001
PANSS Stereotype Gedanken	-.022	.332	.028	-.003	.039	.006	.255	.162	.330	.605	1.000
	.874	.016	.842	.982	.784	.969	.068	.252	.017	< .001	

Legende: PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation inklusive gestellter Auflagen selbständig 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.

Velbert, im März und November 2011

Stephanie Loos-Jankowiak, Dipl.-Psych.