

**Diplomarbeit**

**Funktionelle und strukturelle Auffälligkeiten des  
Frontalhirns bei Patienten mit Erkrankungen aus  
dem schizophrenen Formenkreis**

eingereicht von

**Belinda Stattmann**

Matrikelnummer: 0312391

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer**

**Dr. med. et scient. Anna Hödl**

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am .....

Unterschrift

# DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt allen voran meinen Eltern, ohne deren moralische und finanzielle Hilfe es mir nicht möglich gewesen wäre, dieses Studium zu vollenden. Liebe Mama, lieber Papa, vielen Dank dafür, dass Ihr immer für mich da seid, mich immer unterstützt habt und mir vieles ermöglicht habt, was mir mein ganzes Leben in guter Erinnerung bleiben wird.

Ebenso bedanke ich mich bei meiner Schwester Anja und ihrer Familie für das Zuhören und die vielen Stunden der Entspannung die ich bei und mit Euch verbringen durfte.

Weiters ist es mir ein Anliegen, mich auch bei meinem Freund Thomas zu bedanken – für Deine Hilfe immer und jederzeit, für Deine Freundschaft und Deine Liebe und dafür, dass Du mich immer zum Lachen bringst.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. DDr. Kapfhammer für seine Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und Frau Dr. Anna Hödl für ihre Hilfestellungen und Anregungen auch über geographische Grenzen hinweg. Vielen Dank für diese reibungslose Zusammenarbeit.

In liebevollem Gedenken an meine beiden Großmütter. Ihnen soll diese Arbeit gewidmet sein.

# ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob die kognitiven Beeinträchtigungen schizophrener Patienten durch Veränderungen im Frontalhirn mitverursacht sind. Dazu wurde eine ausführliche Literatursuche durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die sogenannten neurologischen soft signs, die auch frontalen Ursprungs sein können, bei bis zu 65% aller Schizophrenie-Patienten nachweisbar sind. Des Weiteren zeigen schizophrene Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikante Störungen der Informationsverarbeitung und Defizite der Aufmerksamkeitsleistung. Die fehlende Hemmung und Unterdrückung von irrelevanter Information führt zu einer Reizüberlastung des Individuums. In der Folge kann der Betroffene nicht mehr mit den Anforderungen des täglichen Lebens umgehen und reagiert mit sozialem Rückzug. Mehrere Studien zeigten auch, dass Defizite im Planen und Durchführen, in der Initiative, der Flexibilität und auch der Inhibition, also exekutive Dysfunktionen, bei Schizophrenen deutlich häufiger auftreten als in der Normalbevölkerung. Auch das EEG als elektrophysiologisches Verfahren wurde in Studien zu Hilfe genommen, um funktionelle Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten zu zeigen. Das Ruhe-EEG weicht mit einer verstärkten Delta- und Thetaaktivität und einer vor allem frontal verlangsamten Frequenz deutlich von der Norm ab und auch ereigniskorrelierte Potentiale, die die Mobilisierung der Aufmerksamkeitsressourcen widerspiegeln, sind in Amplitude und Latenz beim Schizophrenen im Vergleich zum Gesunden verändert. In der MRT als morphologische Untersuchungsmöglichkeit weisen Patienten einen um bis zu 20% größeren Liquorraum auf, der sich durch den gesteigerten Abbau von grauer Hirnsubstanz erweitert. In den Aufnahmen aus der funktionellen MRT zeigt sich bei den Betroffenen zum einen Teil eine verminderte und zum anderen eine gesteigerte Hirnaktivierung als in der Kontrollgruppe. Weiters konnten die Studienergebnisse zeigen, dass N-Acetylaspartat als wichtiger Marker für die Intaktheit der präfrontalen Neuronen gilt und bei schizophrenen Patienten umso niedriger war, umso mehr Negativsymptomatik sie klinisch aufwiesen und umso stärkere exekutive Dysfunktionen vorhanden waren.

## ABSTRACT

This work deals with the question whether the cognitive impairment of schizophrenic patients is caused by changes in the frontal lobe of the brain. Therefore, a thorough retrieval of literature was carried out. It could be shown, that so-called neurological soft signs, which can also be caused by a frontal origin, are evident in up to 65% of all schizophrenic patients. Furthermore, patients with schizophrenia have severe difficulties in information processing and deficits in their attentional achievements compared to the common population. A lack of inhibition and suppression of irrelevant information leads to a stimulus-overload. Then the afflicted cannot cope with the requirement of everyday-life anymore and react with social withdrawal. Several studies also showed, that deficits in planning and realisation of plans, of initiation, flexibility and inhibition, in summary executive dysfunctions, can be found more frequently in schizophrenics than in mentally healthy people. Also the EEG, as an electrophysiological tool, was used in studies to prove functional abnormalities in schizophrenic patients. The resting EEG deviates from the average by showing a stronger delta- and theta-activity and an especially slower frontal rhythm in patients and also event-correlated potentials, that imply the mobilisation of attentional resources, are differing in amplitude and latency compared to normal. In the MRI as a morphological examination tool, schizophrenics have an up to 20% larger ventricular cerebrospinal fluid volume, which increases while grey brain substance decreases. In the images of the functional MRI, on the one hand, patients show lower activity of certain brain areas, on the other hand, they also had a higher activity of other areas than the control group. Moreover, there are results of studies showing lower levels of N-acetylaspartate, an important marker for intact prefrontal neurons, in patients. The lower the level was, the stronger was the negative symptomatology and the more executive dysfunctions could be found.

# INHALTSVERZEICHNIS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>DANKSAGUNG</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>ABKÜRZUNGEN</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>1 EINLEITUNG</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>1.1 Schizophrenie</b> .....  | <b>8</b>  |
| 1.1.1 Historisches .....  | 8         |
| 1.1.2 Epidemiologie .....   | 9         |
| 1.1.3 Symptomatologie und Verlauf .....   | 9         |
| 1.1.4 Ätiopathogenese .....   | 12        |
| 1.1.5 Diagnostik .....  | 15        |
| 1.1.6 Therapie.....   | 16        |
| <b>1.2 Das Frontalhirn</b> .....  | <b>18</b> |
| 1.2.1 Grundlagen aus Anatomie und Neurophysiologie.....                                   | 18        |
| 1.2.2 Funktionen des Frontalhirns und deren Störungen .....                               | 20        |
| 1.2.3 Die neuropsychologische Testung .....   | 24        |
| 1.2.4 Bildgebung und Elektrophysiologie .....   | 26        |
| <b>1.3 Zusammenhang zwischen frontalen Störungen und schizophrenen Erkrankungen</b> ..... | <b>28</b> |
| <b>2 METHODEN UND MATERIAL</b> .....  | <b>30</b> |
| <b>3 ERGEBNISSE</b> .....   | <b>31</b> |
| <b>3.1 Neurologische Soft Signs mit frontaler Assoziation</b> .....                       | <b>31</b> |
| 3.1.1 Zusammenhänge zwischen NSS und schizophrener Symptomatik .....                      | 32        |
| 3.1.2 NSS und antipsychotische Therapie .....   | 34        |
| 3.1.3 Entwicklung und Verlauf von NSS beim Schizophrenie-Patienten.....                   | 35        |
| <b>3.2 Aufmerksamkeitsstörungen bei Schizophrenie</b> .....                               | <b>37</b> |
| 3.2.1 Ergebnisse neuropsychologischer Aufmerksamkeitstestungen .....                      | 39        |
| 3.2.2 Therapeutische Möglichkeiten .....  | 43        |
| 3.2.3 Vulnerabilität und genetische Prädisposition.....                                   | 47        |
| <b>3.3 Exekutive Dysfunktionen bei Schizophrenie</b> .....                                | <b>48</b> |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 3.3.1      | Zusammenhänge mit klassischen Symptomen .....  | 49        |
| 3.3.2      | Ergebnisse aus verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren... ..                                    | 51        |
| 3.3.3      | Exekutive Dysfunktionen in Bezug auf das Alltagsleben.....   | 56        |
| 3.3.4      | Einfluss von antipsychotischer Medikation auf exekutive Dysfunktion bei Schizophrenie .....              | 56        |
| <b>3.4</b> | <b>Auffälligkeiten in EEG und MRT bei Schizophrenie .....</b>  | <b>59</b> |
| 3.4.1      | EEG-Studien .....  | 59        |
| 3.4.2      | Das EEG als diagnostisches Hilfsmittel bei Schizophrenie .....   | 62        |
| 3.4.3      | EEG- Veränderungen als Hinweis auf Vulnerabilität und genetische Zusammenhänge.....                      | 63        |
| 3.4.4      | MRT-Studien.....   | 65        |
| 3.4.5      | fMRT- Studien.....   | 67        |
| 3.4.6      | Studien zu N-Acetylaspartat (NAA) als Marker für Frontallappendefizite bei Schizophrenie-Patienten ..... | 69        |
| <b>4</b>   | <b>DISKUSSION .....</b>  | <b>72</b> |
| <b>5</b>   | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>  | <b>74</b> |
|            | <b>LEBENS LAUF.....</b>  | <b>87</b> |

# ABKÜRZUNGEN

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>CNI</b>      | Cambridge Neurological Inventory                    |
| <b>CPT</b>      | Continuous Performance Test                         |
| <b>DLPFC</b>    | Dorsolateral Prefrontal Cortex                      |
| <b>EEG</b>      | Elektroenzephalographie                             |
| <b>ERP</b>      | Event-Related Potential                             |
| <b>fMRI</b>     | functional magnetic resonance imaging               |
| <b>FrSBE</b>    | Frontal Systems Behavior Scale                      |
| <b>GABA</b>     | Gammaaminobuttersäure                               |
| <b>ICD 10</b>   | International Classification of Diseases            |
| <b>IOR</b>      | Inhibition of Return                                |
| <b>METT</b>     | Micro-Expression Training Tool                      |
| <b>MRT/ MRI</b> | Magnetresonanztomographie/ Magnet Resonance Imaging |
| <b>NAA</b>      | N-Acetylaspartate                                   |
| <b>NES</b>      | Neurological Evaluation Scale                       |
| <b>NSS</b>      | Neurologische Soft Signs                            |
| <b>PET</b>      | Positronenemissionstomographie                      |
| <b>PFC</b>      | Prefrontal Cortex                                   |
| <b>TMT</b>      | Trail Making Test                                   |
| <b>TOH</b>      | Tower of Hanoi                                      |
| <b>TOL</b>      | Tower of London                                     |
| <b>WCST</b>     | Wisconsin Card Sorting Test                         |

# 1 EINLEITUNG

In den vergangenen Jahren haben immer mehr Studien, die mit verschiedensten technischen Möglichkeiten, wie zum Beispiel unter Zuhilfenahme der funktionellen MRT oder der Messung ereigniskorrelierter Hirnstrompotentiale durchgeführt wurden, gezeigt, dass es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen der Schizophrenie, einer an sich klassischen psychiatrischen Erkrankung, und morphologisch fassbaren Veränderungen im Frontalhirn, mit entsprechenden Störungen wie etwa der exekutiven Funktionen oder der Aufmerksamkeit, geben könnte. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dieser Thematik und soll wichtige Ergebnisse zusammenfassen.

## 1.1 Schizophrenie

Wenn in der Gesellschaft von psychiatrischen Erkrankungen gesprochen wird, haben die Schizophrenie und die sich um sie rankenden Mythen, einen besonderen Stellenwert. Es wird geglaubt, dass man die Erkrankung nicht wirklich heilen kann und dass die Patienten unberechenbar und gefährlich sind (1).

### 1.1.1 Historisches

Obwohl natürlich verschiedene Formen der Krankheit schon länger beobachtet wurden, fasste vor etwa hundert Jahren Emil Kraepelin die diversen Symptome unter dem Namen „Dementia praecox“ zusammen, einem Begriff, der auch in gewisser Weise die Prognose und das Fortschreiten impliziert (2). Eugen Bleuler war der Erste, der den Begriff Schizophrenie verwendete und die klinischen Erscheinungsbilder in „Grundsymptome und akzessorische Symptome“ einteilte. Zu den Grundsymptomen, die wichtige diagnostische Kriterien darstellen, gehören „Assoziationsstörungen, Affektstörungen, Ambivalenz, Autismus und Störungen

des Willens und des Handelns“, während sich die akzessorischen Symptome aus „Sinnestäuschungen und Wahnideen“ zusammensetzen (3).

Der dritte große Wegbereiter für das bessere Verständnis der Erkrankung war Kurt Schneider, der in Symptome ersten und zweiten Ranges einteilte (4).

### **1.1.2 Epidemiologie**

In der nahezu einhundertjährigen Forschung zum Thema Schizophrenie konnte gezeigt werden, dass die Erkrankung in allen Bevölkerungsschichten und weltweit mit einer Prävalenz von 1,4 bis 4,6 pro 1000 und einer Inzidenzrate von 0,16 bis 0,42 pro 1000 Einwohner vorkommt (5).

Die Wahrscheinlichkeit eines Beginns der Erkrankung ist bei Männern bis zum 25. Lebensjahr am größten, während Frauen einen zweiten Erkrankungsgipfel nach dem 45. Lebensjahr zeigen. Der Beginn der Schizophrenie allerdings findet sich bei männlichen Patienten um durchschnittlich 3-4 Jahre früher als bei weiblichen (6).

Es gibt keine Geschlechtsunterschiede in der Ausprägung der klassischen Kernsymptome. Auch die geographische Verteilung ist trotz unterschiedlicher Religionen und Kulturen in etwa gleich (7).

Allerdings konnte gezeigt werden, dass Frauen generell einen besseren Verlauf der Erkrankung zeigen, was sich in besserer sozialer Anpassung, besserem Ansprechen auf antipsychotische Therapie und kürzeren Krankenhausaufenthalten verglichen mit männlichen Patienten widerspiegelt (8).

### **1.1.3 Symptomatologie und Verlauf**

Das klinische Bild der Schizophrenie ist äußerst komplex mit vielen verschiedenen Ausprägungen. Typische pathognomonische Symptome, die nur bei dieser Erkrankung auftreten, gibt es nicht (9). Man kann nach den schon erwähnten Symptomen ersten und zweiten Ranges nach Kurt Schneider, nach Grund- und akzessorischen Symptomen nach Eugen Bleuler, nach verschiedenen Untergruppen und nach Positiv- und Negativsymptomatik einteilen (10).

| <b>Art der Störung</b>                     | <b>Symptome 1.Ranges</b>   | <b>Symptome 2. Ranges</b>                                      |
|--|--|--|
| Akustische Halluzinationen                 | Dialogische und/oder kommentierende Stimmen<br>Gedankenlautwerden                  | Sonstige akustische Halluzinationen                            |
| Leibhalluzinationen                        | Leibliche Beeinflussungserlebnisse   | Coenasthesien im engen Sinne                                   |
| Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten |  | Optische, olfaktorische und/oder gustatorische Halluzinationen |
| Schizophrene Ich-Störungen                 | Gedankeneingebung<br>Gedankenentzug<br>Gedankenausbreitung<br>Willensbeeinflussung |  |
| Wahn                                       | Wahnwahrnehmung  | Einfache Eigenbeziehung<br>Wahneinfall                         |

Tab.1 „Symptome ersten und zweiten Ranges nach Kurt Schneider“(11)

Zu den charakteristischen Symptomen der Schizophrenie zählen unter anderem „Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen, formale Denkstörungen, affektive Störungen und katatone Symptome“(12).

Von einer Positivsymptomatik spricht man bei folgendem klinischen Bild:

- Halluzinationen, die hauptsächlich aber nicht ausschließlich akustischer Natur sind
- Wahn, der meist einen sehr unglaubwürdigen und bizarren Inhalt hat
- Denkstörungen, zum Beispiel im Sinne von unzusammenhängenden Gedankengängen
- Psychomotorische Unruhe
- Katatonie

- Ich-Störungen, die sich in einem subjektiven Gefühl des veränderten Ich-Bewusstseins (Depersonalisation) und der veränderten Umgebung (Derealisation) zeigt.

Die Negativsymptomatik äußert sich in folgenden Punkten:

- Affektverflachung
- Verlust des Antriebs
- Störungen der Aufmerksamkeit
- Verlust sozialer Fähigkeiten und Kontakte
- Freudlosigkeit
- Störungen im sprachlichen Ausdruck

Man kann grob sagen, dass die positiven Symptome eher das akut psychotische Bild prägen, während negative Symptome mehr bei schon länger bestehenden Schizophrenien auftreten, wobei sich die beiden Gruppen aber auch vermischen (13, 14).

Die erwähnten Untergruppen, denen die Summe der Symptome zugeteilt werden kann, sind laut ICD10 (International Classification of Diseases) (15, 16):

- „**die paranoide Schizophrenie**“, bei der Wahn und Halluzinationen im Vordergrund stehen,
- „**die hebephrene Schizophrenie**“, die vor allem im Jugendalter auftritt und gekennzeichnet ist durch Veränderungen im Gefühlserleben, durch einen beeinträchtigten Antrieb und auch durch unzusammenhängendes Denken,
- „**die katatone Schizophrenie**“, die sich sowohl durch stuporöses Verharren in bestimmten Positionen, als auch durch extreme psychomotorische Unruhe zeigen kann,
- „**die undifferenzierte Schizophrenie**“, die man keiner der drei Gruppen zuteilen kann,
- „**die postschizophrene Depression**“,

- „**das schizophrene Residuum**“, wobei die Patienten nach einer Abnahme der positiven Symptome als Zeichen des chronischen Stadiums lang anhaltende negative Symptome entwickeln,
- die „**Schizophrenia simplex**“, eine sehr langsame fortschreitende Form, bei der keine Positivsymptomatik auftritt

Vom Verlauf her kann die Erkrankung ständig vorhanden sein, schubhaft immer wieder auftreten oder die Symptome können komplett beziehungsweise inkomplett remittieren. Nur etwa ein Fünftel aller Betroffenen wird ganz geheilt, rund die Hälfte kommt in einen „stabilen Residualzustand“, was zur Ausübung eines Berufs, zur Aufrechterhaltung von Partnerschaften und zum Eingliedern in die Gesellschaft befähigt. Die übrigen Betroffenen leiden ständig unter beeinträchtigenden Residualsymptomen. Für einen günstigeren Verlauf bei Langzeiterkrankten sprechen unter anderem ein plötzlicher Krankheitsbeginn, eine weitgehend normale Persönlichkeitsstruktur vor dem Beginn der Schizophrenie, Coping-Strategien und der rasche Beginn der psychopharmakologischen Therapie. Schlecht für die Prognose sind dagegen Faktoren wie eine sehr langsame Progredienz der Symptome, gegenseitige feindliche Haltungen in der Familie, das Fehlen einer Ausbildung und der gesellschaftlichen Integration vor der Erkrankung und auch das männliche Geschlecht (17).

Schizophrene Patienten weisen ein nur gering höheres Risiko auf, an körperlichen Erkrankungen zu versterben als nicht psychisch Kranke. Allerdings ist die Lebenserwartung durch die extrem hohe Suizidrate niedriger als in der entsprechenden gesunden Vergleichsgruppe (18).

#### **1.1.4 Ätiopathogenese**

Es sind verschiedene Faktoren, die in Summe die „schizophrene Psychose“ auslösen können. Diese Faktoren setzen sich zusammen aus einer biologischen (Vererbung, Hirnstrukturanomalien, Störung im Transmitterhaushalt und in der Verarbeitung von Reizen etc.), einer psychologischen (Familienstrukturen etc.) und einer sozialen Komponente (Schichtzugehörigkeit, soziale Überbeziehungsweise Unterforderung etc.) (19).

## **Biologische Faktoren**

### *Genetik*

Ein familiär gehäuftes Beobachten psychiatrischer Krankheitsbilder ist schon lange bekannt, allerdings kommen in ein und derselben Familie oft verschiedene Entitäten vor. So gibt es Familien, die sowohl über Generationen mehrere Betroffene mit Schizophrenie als auch mit affektiven Störungen aufweisen. Die Wahrscheinlichkeit als familiär nicht Vorbelasteter an Schizophrenie zu erkranken liegt bei etwa 1%, doch wenn ein Elternteil betroffen ist, steigt dieser Wert auf 12-14%, wenn beide betroffen sind, sogar auf über 40% an. Zwillings-, Adoptiv-, und Heimkinderstudien konnten ebenfalls zeigen, dass die Erkrankungshäufigkeit der Kinder von schizophrenen Müttern, die bei Adoptiveltern aufgewachsen sind, der genetischen Familie entspricht. Mit Hilfe von Zwillingsstudien kann man genetische Einflüsse von jenen, die aus der Umwelt stammen, abgrenzen. Hier wurde deutlich, dass eineiige Zwillinge in rund 60% ebenfalls eine Schizophrenie entwickeln, wenn der andere Zwilling erkrankt ist, was zeigt, dass eben nicht rein die genetischen Prozesse, sondern sehr wohl auch Bedingungen aus der Umgebung mit einfließen (20).

### *Neuropathologie*

Bei schizophrenen Menschen kommt es oft zu einer Ventrikelerweiterung auf Kosten der funktionellen Hirnsubstanz. Ebenso hat man Dezimierungen des Frontalhirns, des Cerebellums, des Hippokampus und der limbischen Strukturen, des Lobus temporalis, des Thalamus, des Balkens, der Substantia nigra etc. beobachtet. Diese Auffälligkeiten sind nachweislich keine reinen Folgeerscheinungen diverser therapeutischer Maßnahmen, wie Psychopharmaka, lange Dauer der stationären Behandlung etc. Bedeutend für die Entwicklung der Erkrankung könnten auch Probleme während der Geburt, wie etwa Frühgeburt, Sauerstoffminderversorgung, Infektionen oder vermindertes Geburtsgewicht sein. Eindeutig bewiesen konnten diese Beobachtungen bis jetzt aber noch nicht werden, zumal sie auch individuell verschieden sind (21).

## *Biochemie*

Die antipsychotische Therapie verwendet unter Anderem dopaminantagonistische Substanzen, während Dopaminagonisten zu Psychosen und Verschlechterung der Schizophrenie führen. Darin begründet liegt die Dopaminhypothese, die besagt, dass entweder zu viel Dopamin in den mesolimbischen Strukturen angeboten wird beziehungsweise dass die Dopaminrezeptoren empfindlicher sind als im gesunden Zustand. Ebenso postuliert die Glutathypothese ein Ungleichgewicht, allerdings besteht hier eine unzureichende Versorgung mit Glutamat, belegt durch Erfahrungen mit Glutamatantagonisten, die schizophrenieartige Zustände auslösen können (22).

## **Psychosoziale Faktoren**

### *Schichtzugehörigkeit*

Die so genannte „Stress-and-Strain-Hypothese“ besagt, dass die schwierigen Lebensumstände in sozial niedrigeren Schichten eine Erkrankung begünstigen, was jedoch in verschiedenen Untersuchungen widerlegt wurde. Es scheint eher so zu sein, dass Patienten durch die Erkrankung und die damit verbundenen Einschränkungen in niedrigere Schichten absteigen (23).

### *Familiäre Faktoren und Beziehungen*

Früher kannte man den Begriff der „schizophrenen Mutter“, die durch ihre einerseits Überfürsorglichkeit, andererseits durch ihre Gefühlskälte das Kind in die Schizophrenie trieb. Die „Double-bind-Theorie“ erklärt die Entstehung der Erkrankung damit, dass Kinder, denen Aufgaben ständig so gestellt werden, dass sie diese nie ausreichend erfüllen können, mit einem „Rückzug in die Psychose“ reagieren können. Hierbei handelt es sich um eine Theorie, die nicht ausreichend bestätigt werden konnte (25).

Sehr wohl aber haben die Verhaltensweisen der Erziehenden Einfluss auf die Pathogenese, denn genetisch vorbelastete Zwillinge, die in ordentlichen Verhältnissen bei Adoptivfamilien aufwachsen, haben eine geringere

Erkrankungswahrscheinlichkeit als wenn sie in schlechten familiären Umständen groß werden (24).

Die „High- expressed-emotion-Theorie“ stellt auch einen Bezug zwischen dem Verhalten der Angehörigen dem Kranken gegenüber und dessen Krankheitsverlauf und Rückfallneigung her. Gekennzeichnet sind diese Familien durch überprotektive Verhaltensweisen und auch durch einen sehr intoleranten Standpunkt der Erkrankung gegenüber (25). Diese Theorie beschreibt nur den Zusammenhang mit dem Rückfallsrisiko bei schon Erkrankten, nicht jedoch die Ursache für das Zustandekommen der Schizophrenie beim bis dahin Gesunden (26).

### **1.1.5 Diagnostik**

Um eine Schizophrenie feststellen zu können, müssen gewisse Kriterien erfüllt werden. Nach ICD10 muss es innerhalb von mindestens vier Wochen zu mindestens einem Schub kommen, der folgendes Bild bietet:

Zumindest eines dieser Symptome:

- 1) „Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung
- 2) Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen, Wahnwahrnehmung
- 3) Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten reden, oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen
- 4) Anhaltender kulturell unangemessener, bizarrer Wahn“(27)

Oder alternativ wenigstens zwei dieser Symptome:

- 1) Halluzinationen, innerhalb der vier Wochen jeden Tag, oft in Kombination mit Wahn
- 2) Wortneubildungen, inkohärentes Denken
- 3) Psychomotorische Merkmale

#### 4) Gestörtes Gefühlserleben, Teilnahmslosigkeit, Verminderung der Sprachproduktion (28)

Differentialdiagnostisch ist es besonders wichtig, so genannte „organisch bedingte (exogene) Psychosen“ zu bedenken, die durch strukturelle Schädigungen der Hirnsubstanz ausgelöst werden können, wie zum Beispiel durch Malignome, Encephalitiden, Stoffwechselerkrankungen oder Schädigungen im Rahmen von Drogenkonsum (29).

### 1.1.6 Therapie

Um eine Besserung des Zustandsbildes und um - wenigstens eine partielle - Remission zu erreichen, müssen biologische, psychologische und sozialtherapeutische Interventionen in Kombination gesetzt werden.

#### Psychopharmakologische Therapie

Die Wirkungsweise antipsychotischer Medikamente ist begründet in der Blockade der Dopamin<sub>2</sub>-Rezeptoren, die es an vier Systemen im Gehirn gibt, nämlich im mesokortikalen, mesolimbischen, nigrostriären und tuberoinfundibulären System. Es werden aber auch serotoninerge und muskarinische Acetylcholinrezeptoren geblockt (30).

Ziel der Behandlung ist es, Angst und Spannungen abzubauen, Halluzinationen zu dämpfen und es dem Patienten zu ermöglichen von seiner Erkrankung Abstand zu gewinnen, damit er eine gewisse Krankheitseinsicht bekommt. Man unterscheidet die so genannten klassischen von den atypischen Neuroleptika, wobei die Wirkstärke der klassischen in schwach, mittelstark, stark und sehr stark eingeteilt werden kann, je nach dem, wie stark die antipsychotische, die sedierende, die vegetative und die extrapyramidale Wirkung ist.

Atypische Neuroleptika haben im Gegensatz zu den klassischen deutlich seltener extrapyramidale Nebenwirkungen und wirken sich günstiger auf die negativen Symptome aus (31).

Angezeigt sind Neuroleptika bei verschiedenen Zuständen, wie zum Beispiel

- bei akuten Psychosen (sowohl bei der Schizophrenie, als auch bei affektiven oder exogenen Psychosen)
- um „chronisch-produktive“ Krankheitszustände zu bessern
- um psychotischen Rezidiven vorzubeugen
- bei Ein- und Durchschlafbeschwerden
- um Entzüge zu unterstützen, weil Neuroleptika nicht süchtig machen (32)

Wie alle wirksamen Medikamente sind auch Neuroleptika nicht ohne Nebenwirkungen. Diese lassen sich ebenfalls durch die Interaktionen an den verschiedenen Rezeptoren erklären. Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen gehören extrapyramidale Störungen, wie

- die Frühdyskinesie, bei der es zu Spasmen und Verkrampfungen verschiedener Muskeln, vorzugsweise des Gesichts, des Halses und Rachens, kommt. Sie treten Stunden bis Tage nach der ersten Einnahme auf,
- die Spätdyskinesie, die sich durch chorea-artige Bewegungen der Arme und Beine, aber auch durch Schmatzen oder Zungenschmalzen äußert und frühestens nach drei bis sechs Monaten Therapie vorkommt. Diese Störung ist meist nur sehr schwer behandelbar,
- das Parkinsonoid, bei dem die typischen Parkinson-Symptome Bewegungsarmut, Zittern und Steifigkeit der Gelenke auftreten,
- die Akathisie, also eine quälende Unruhe der Extremitäten.

Es können aber auch andere Nebenwirkungen, wie Blutbildveränderungen, orthostatischer Blutdruckabfall, Gewichtszunahme, hormonelle Störungen, Exantheme auftreten (33).

## **Psychosoziale Therapie**

In allen Stadien der Erkrankung kann eine Psychotherapie mit Gesprächen unterstützen, Ängste abzubauen und Bewältigungsstrategien zu entwickeln. Die so genannte „Psychoedukation“ spielt für die Compliance eine große Rolle. Dabei werden die Patienten über ihre Erkrankung und die verschiedenen Therapieoptionen aufgeklärt, was zusätzlich motivieren soll. Auch die Problematik von Unter- und Überforderung werden hier angesprochen, denn schizophrene Patienten haben einerseits oft ein nicht sehr förderliches weil zu behütetes Umfeld, das ihnen alles aus dem Weg räumen möchte, andererseits kann man diese Patienten auch schnell überfordern, zum Beispiel durch geringe Veränderungen im Tagesablauf, was sich auch ungünstig auswirkt. Es werden auch Gedächtnis und exekutive Funktionen trainiert, sowie das Umgehen mit Belastungen wieder verbessert. Soziotherapeutisch versucht man, die Schäden durch zu langen Krankenhausaufenthalt gering zu halten und Fähigkeiten, die noch erhalten geblieben sind, zu stärken. Man erreicht diese Ziele durch „Arbeits- und Beschäftigungstherapie und berufsrehabilitierende Maßnahmen“. Man hilft dem Patienten auch dabei, seinem Tagesablauf zu planen und eine Struktur zu geben(34).

Um wieder soziale Kontakte knüpfen zu können, erlernt der Patient soziale Fertigkeiten um Kommunikationsmöglichkeiten in Gruppen und wird auch beim Lösen der Frage nach den geeigneten Wohnumständen unterstützt (35).

## **1.2 Das Frontalhirn**

### **1.2.1 Grundlagen aus Anatomie und Neurophysiologie**

Der Lobus frontalis befindet sich zwischen dem vorderen Pol des Gehirns und dem Sulcus centralis, welcher zwischen dem Gyrus prä- und postcentralis liegt. Wesentliche Bestandteile des Frontallappens sind auch die drei großen Windungen, Gyrus frontalis superior, medius und inferior. Man unterscheidet die Präzentralregion, welche den motorischen Kortex bildet, den prämotorischen, den polaren und den orbitalen Kortexbereich. Zytoarchitektonisch findet man in der

Präzentralregion keine Körnerzellschicht, dafür aber eine breitere Pyramidenzellschicht, welche man als „agranuläre Rinde“ bezeichnet. Diese ist ein wichtiges Ursprungsgebiet der Pyramidenbahn und repräsentiert den motorischen Kortex (36).

Im Gegensatz zur agranulären Rinde enthalten einige weiter rostral gelegene Gebiete des Frontallappens eine körnerreiche Schicht, die deshalb als „granulärer frontaler Kortex“ zusammengefasst werden, den man ausschließlich bei Menschen und nichtmenschlichen Primaten finden kann. Es gibt in dieser Region, die etwa seit den 1950er Jahren als präfrontaler Kortex bezeichnet wird, allerdings auch agranuläre Anteile, was sie zytoarchitektonisch heterogen erscheinen lässt. Der körnerreiche Teil des präfrontalen Kortex befindet sich mehr in den lateralen Abschnitten, während die medialen Abschnitte keine körnerhaltigen Schichten haben. Es bestehen Verbindungen zu beinahe allen Regionen des Gehirns, wie etwa zu kortikalen Assoziationsarealen, zum Thalamus und den Basalganglien, zum limbischen System, zum Hypothalamus und auch zu Pons und Medulla oblongata. Die Organisation dieser Verbindungen ist wechselseitig und die über diese Bahnen erreichten Strukturen sind ihrerseits wieder Teile von komplex verschalteten Regelkreisen, die Informationen unterschiedlichster Art verarbeiten, was dem präfrontalen Kortex eine übergeordnete Rolle im Sinne einer Kontroll- und Sortierungsfunktion gibt (37).

Kortikale Afferenzen, die zum präfrontalen Kortex ziehen, stammen aus anderen Rindenarealen, die sowohl in der ipsi- als auch in der kontralateralen Hemisphäre liegen können. Erwähnenswert hier sind die Verbindungen zum und vom sensorischen und motorischen Kortex, sowie von den temporalen, parietalen und visuellen Assoziationsarealen (= Regionen, denen nicht direkt Funktionen von Motorik oder Sinneswahrnehmung zuzuordnen sind). So wird dort Information ausgewertet und dementsprechend weitere Handlungen geplant und durchgeführt (38).

Auch zu den limbischen Strukturen bestehen wechselseitige Beziehungen und im Lichte dessen, dass der präfrontale Kortex, wie schon erwähnt, multimodale Inputs bekommt, werden auch Informationen zum Gefühlszustand mit anderen Reizen gemeinsam aufgenommen und im Zusammenhang verarbeitet (37).

Das Neurotransmittersystem betreffend, gibt es im präfrontalen Kortex eine Besonderheit, weil er aus dem Hirnstamm und dem basalen Vorderhirn Fasern bekommt, die auf Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Acetylcholin ansprechen, was ihm die Fähigkeit gibt, sowohl seine eigene als auch die Innervation anderer Rindenareale zu beeinflussen. Daneben finden sich noch Neuropeptidtransmitter, wie GABA (Gammaaminobuttersäure), Glutamat und Aspartat, die vor allem für die Verbindung zwischen präfrontalen Kortex und Thalamus eine Rolle spielen (37).

### **1.2.2 Funktionen des Frontalhirns und deren Störungen**

Neben der motorischen Funktion soll hier insbesondere auf die Funktion des präfrontalen Kortex eingegangen werden und die exekutiven Funktionen, sowie die Aufmerksamkeit näher beschrieben werden.

Bevor man die Möglichkeit hatte, durch moderne Untersuchungstechniken auch Prozesse im Gehirn Gesunder zu verfolgen, war man auf die Beobachtungen der Verhaltensweisen von Patienten nach Schädel-Hirn-Traumen angewiesen, um gewissen Funktionen eine Lokalisation zuordnen zu können.

Funktionell kann man den präfrontalen Kortex in drei Bereiche unterteilen, nämlich in

- 1) einen lateralen präfrontalen Kortex,
- 2) einen medialen präfrontalen Kortex und
- 3) einen frontoorbitalen Anteil.

Dem dorsolateralen präfrontalen Kortex werden kognitive Eigenschaften, wie Aufmerksamkeit, Planen von Handlungen und die Fähigkeit, Problemlösungsstrategien zu entwickeln, zugeschrieben. Weiters werden räumliche Informationen und visuelle Reize aus dem peripheren Gesichtsfeld verarbeitet, während der ventrolaterale Anteil objektbezogene Informationen im Arbeitsgedächtnis verwaltet und auf Abruf bereitstellt. Das Arbeitsgedächtnis ist jedoch nicht alleinig im lateralen präfrontalen Kortex lokalisiert, sondern umfasst komplexe Netzwerke, die auch parietotemporale Areale mit einschließen. Im medialen präfrontalen Kortex liegen Funktionen wie Selbstüberwachung,

Fehlerverarbeitung und Willensantrieb und er ist auch ein wichtiger Bestandteil für die Wahrnehmung des Selbst als Zentrum des Bewusstseins.

Der frontoorbitale Anteil hat die Aufgabe, Geschmacks- und Berührungsreize in angenehm oder unangenehm einzuteilen und generell affektive Gegebenheiten zu verarbeiten. Hier entstehen auch Assoziationen zwischen einem Reiz und dessen Folgen (Belohnung oder Bestrafung). So liegt in diesem Rindenbereich ein wichtiges Zentrum der Motivation, die ihrerseits das menschliche Verhalten steuern kann (37).

### **Die exekutiven Funktionen**

Exekutivfunktionen sind höhere kortikale Leistungen, die zu den komplexesten Formen des menschlichen Verhaltens zählen. Sie dienen dazu, Verhaltensweisen zu steuern und zu kontrollieren (39).

Dazu zählen etwa aktive Teilnahme, Planen und Durchführen von Handlungen, die Kontrolle und Inhibition dieser Vorgänge, das Einhalten von gesellschaftlichen Regeln, Eigeninitiative, Selbstbeherrschung im Sinne einer Kontrolle der Motorik und die Kontrolle des Arbeitsgedächtnisses (40, 41).

Störungen dieser Funktionen werden zusammenfassend als „dysexekutives Syndrom“ bezeichnet, wobei das klinische Bild individuell sehr stark variieren kann. Um sich einen besseren Überblick über diesen sehr weitläufigen Begriff zu verschaffen, kann man die exekutiven Funktionen in Subgruppen zusammenfassen:

- 1) flüssiges Denken und Anpassungsfähigkeit:** Aufmerksamkeits- und Hemmungsvorgänge, Produktivität, Entwicklung von Lösungen und Alternativmöglichkeiten, flexible Regelung des Handelns
- 2) Arbeitsgedächtnis und Überwachung:** Koordination aller Vorgänge, Organisation des Arbeitsgedächtnisses nach räumlichen und zeitlichen Gegebenheiten, Entdecken von Fehlern
- 3) Gedankliches Durchplanen:** Organisation von Abläufen, Fähigkeit, von einem Plan abzuweichen oder ihn zu ändern

So wie man bei der Schizophrenie in Plus- und Minussymptomatik einteilen kann, so kann das dysexekutive Syndrom ebenfalls inhibitorisch oder disinhibitorisch imponieren, da der präfrontale Kortex ja wie gesagt auch beim intakten Gehirn sowohl hemmend als auch aktivierend sein kann, um sich ständig wechselnden Anforderungen zu stellen. Zu den so genannten „Überschusssymptomen“ gehören dem zu Folge unter anderem gesellschaftlich unangepasstes Verhalten, leichte Ablenkbarkeit, Perseverationen und Stereotypien, Konfabulationen und mangelnde Selbstbeherrschung. Das „Defizitsyndrom“ hingegen zeigt sich durch Unfähigkeit zu Abstrahierung, apathisches Verhalten, Willenlosigkeit, mangelnde Fähigkeit, Fehler wahrzunehmen und auszubessern. Alle diese Symptome treten durch Störungen im präfrontalen Kortex auf und daher ist der Begriff „Frontalhirnsyndrom“ eher unpassend, weil damit durchaus auch neurologische Symptome wie eine beinbetonte Halbseitenlähmung oder eine Broca'sche Aphasie gemeint sein könnten, da die morphologischen Entsprechungen hierfür auch im Stirnlappen zu finden sind. Schwierigkeiten beim Planen und Durchführen, auch als „strategy application disorder“ bezeichnet, können oft beobachtet werden, wenn es zu Läsionen im präfrontalen Kortex, welcher Art auch immer, gekommen ist. Die Patienten können mehrere leichtere Aufgaben nicht mehr gleichzeitig lösen, was den Alltag sehr schwer bewältigbar werden lässt. Die Handlungsschritte können zwar benannt, aber nicht korrekt umgesetzt werden. Auch die Bedeutung von Sprichworten kann nicht mehr erklärt werden. Weiters fehlt den Patienten oftmals der Antrieb, um Entscheidungen zu treffen, sie sprechen sehr langsam und stockend und halten an falschen Lösungswegen fest. Außerdem ist auch oft das Benehmen in der Gesellschaft massiv gestört, was sich durch aggressives Verhalten, läppische Grundeinstellung oder aber auch durch apathisches Verhalten zeigen kann (40).

Typisch ist auch, dass Patienten, die im Rahmen des dysexekutiven Syndroms unter Enthemmung von Handlungen leiden, die normalerweise unterdrückt werden sollten, sehr wohl wissen, dass diese sozial unerwünscht sind, wie etwa das ständige Erzählen von obszönen Witzen oder Anspielungen auf sexuelle Handlungen.

Neben der Enthemmung von Impulsen, die sich auf sexuelle Handlungen beziehen, gibt es auch die Enthemmung des Essverhaltens, des Alkoholkonsums,

des Greifens - was dann als „utilisation behaviour“ bezeichnet wird, wobei allein das Sehen von gewissen Objekten sofort das danach-Greifen induziert - und des Einhaltens von Regeln (41).

Was noch häufig zu beobachten ist, ist die Tatsache, dass Patienten mit Läsionen des präfrontalen Kortex Verhaltensweisen nicht ändern und anpassen können. Wissen kann nicht mehr zur Verhaltensformung verwendet werden, keine neuen Verhaltensweisen dazu gelernt werden und es wird an einem bestimmten Verhalten festgehalten. Des Weiteren ändern sich die Werte, die ein Patient mit gewissen Dingen oder mit Personen verbindet, was mit veränderter Motivation und Antrieb zusammenhängt. Das Gesamtbild lässt sich gut mit dem Begriff der Charakterstörung und Charakterveränderung zusammenfassen lässt (40,41)

### **Die Aufmerksamkeit**

Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit, die eingehenden Informationen zu filtern und diejenigen, die gerade wichtiger sind, besonders hervor zu heben und andere vorerst hinten an zu stellen. Diesen Vorgang nennt man „Selektionierung“. Andererseits ist aber auch wichtig, die Energie zu mobilisieren, die nötig ist, um sich länger auf einen vielleicht komplizierteren Sachverhalt konzentrieren zu können und quasi aktiviert zu bleiben. Das bezeichnet man als „Intensitätsaspekt“ der Aufmerksamkeit. Im Alltag stellt die Aufmerksamkeit eine sehr wichtige Fähigkeit dar, denn immer, wenn man neue Anforderungen erfüllen muss, für die noch kein Routineprogramm gespeichert ist, braucht man sie, um Handlungen zu kontrollieren. Am Zustandekommen von Aufmerksamkeit sind mehrere Funktionen beteiligt, wie ungestörte Perzeption, exekutive Funktionen, Gedächtnis oder Sprache und Sprachverständnis (42).

Demnach ist Aufmerksamkeit nicht als einheitliche, klar lokalisierbare Leistung zu sehen und so kann man sie auch in, im Wesentlichen, vier Komponenten aufteilen:

- **„Alertness“**, also die Aktivierung oder das erste Lenken der Aufmerksamkeit. Auch die Reaktionsgeschwindigkeit gehört in diesen Bereich.
- **„Daueraufmerksamkeit“**,

- „**Selektive bzw. fokussierte Aufmerksamkeit**“, die, wenn sie gestört ist, als vermehrte Ablenkbarkeit imponiert
- „**Geteilte Aufmerksamkeit**“, bei der zwei oder mehr Informationsströme gleichzeitig bearbeitet werden.

Die einzelnen Komponenten können getrennt voneinander gestört sein und auch separat mit unterschiedlichen neuropsychologischen Verfahren getestet werden (43).

### **1.2.3 Die neuropsychologische Testung**

Eine neuropsychologische Testung hat das Ziel, die „kognitiven, emotionalen, motivationalen und behavioralen Folgen einer Schädigung oder Dysfunktion“(44) aufzudecken. So soll man sich an verschiedene Punkte halten, die je nach Fragestellung unterschiedlich wichtig sind:

- die Beobachtung des Verhaltens des Patienten inklusive Auszüge aus dem Verhalten zum Beispiel bei der Arbeit
- standardisierte Testbatterien,
- Fragebögen, um nach Score-Systemen einteilen zu können

Besonders wichtig bei solchen Test ist es, die Leistungskapazität vor Beginn der Dysfunktion zu berücksichtigen, denn nur so ist es möglich, Defizite sicher zu erkennen und abgrenzen zu können (44).

Es gibt unzählige Möglichkeiten, Auffälligkeiten der frontalen Funktionen zu untersuchen, genauso wie die frontalen Funktionen selbst sehr umfangreich und komplex sind. So seien an dieser Stelle nur einige Testverfahren vorgestellt, die für das Verständnis der später angeführten Ergebnisse aus der Fachliteratur von Bedeutung sind, daher besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

### **Continuous Performance Test (CPT)**

Mit diesem Test kann man speziell die Dauer- und die selektive Aufmerksamkeit erfassen. Der Patient wird angewiesen, die Tasten F und J zu drücken, wenn am Computerbildschirm der Buchstabe O (als so genanntes „cue-item“) von einem X oder einem R (so genannte „go-targets“) gefolgt wird. Wenn auf das O andere Buchstaben folgen, soll der Patient nicht durch Klicken reagieren. Er muss sich also auf das O konzentrieren und dabei auch auf den nachfolgenden Buchstaben achten (45). Dieser Test wurde in den 1950er Jahren entwickelt, um Störungen der Aufmerksamkeit bei Hirngeschädigten zu untersuchen (46).

### **Tower of London, Tower of Hanoi**

Bei diesen beiden Tests, die eigentlich auf Gesellschaftsspielen beruhen, kann man Störungen im Ablauf der Handlungsplanung untersuchen. Beim „Tower of London“ hat man drei Stäbe auf die drei verschieden gefärbte Kugeln aufgebracht sind und die Aufgabe besteht darin, in nur einzelnen Zügen neue Muster entstehen zu lassen. Beim „Tower of Hanoi“ hat der Patient eine gewisse Anzahl von Spielsteinen, die alle verschieden groß sind und der Größe nach geordnet auf einen Stab gesteckt werden. Ziel ist es, den Stapel von Stab A auf Stab B zu übertragen, wobei nie ein größerer auf einen kleineren Stein liegen darf (47).

### **Stroop Test**

Hier muss der Patient die Farbe benennen, in der der Name einer anderen Farbe gedruckt ist, was schwierig ist, weil der automatisierte Prozess des Lesens gehemmt werden muss, um die Farbe wiedergeben zu können. Auch besteht die Möglichkeit, den Test in einer abgeänderten Weise durchführen, beispielsweise so, dass der Proband erkennen soll, wie oft eine bestimmte Zahl in einer Reihe vorkommt, ohne den Namen der Zahl laut wieder zu geben. Es wird hier ersichtlich, wie gut der Patient mit Interferenzaufgaben zurecht kommt (48).

### **Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**

Dieser Test wird bei der Untersuchung der präfrontalen Funktionen sehr oft eingesetzt und besteht darin, dass 128 Karten, die man nach drei Kategorien ordnen kann, sortiert werden sollen. Die Bewertung erfolgt nach Anzahl der gefundenen Sortierungsmöglichkeiten und nach Perseverationen, also Wiederholungen von Fehlern, auf die der Untersucher bereits hingewiesen hat (48).

### **Weitere Test- und Ratingverfahren**

Es besteht weiters die Möglichkeit, durch Angabe dritter Personen, wie Angehöriger oder Betreuer, einen Fragebogen auszufüllen, der Verhaltensauffälligkeiten objektiv erfassen soll. Hierbei handelt es sich um das „Frontale Verhaltensinventar“ (49).

Auch mit dem „Behavioural Assessment of the Dysexekutive Syndrome (BADs)“ lassen sich Störungen der verschiedenen exekutiven Funktionen evaluieren, indem dem Patienten sechs Teilaufgaben gestellt werden (50).

## **1.2.4 Bildgebung und Elektrophysiologie**

### **Das Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)**

Aufgrund der Tatsache, dass es sich hierbei um eine nicht-invasive und gut verfügbare Untersuchungsmethode handelt, die auch sehr präzise Darstellungen liefert, findet die MRT in der neuropsychiatrischen Forschung immer mehr Anklang. Man unterscheidet 2 wesentliche Methoden, nämlich

1. die „**strukturelle Magnetresonanztomographie**“, deren Aufgabe es ist, die Morphologie und anatomischen Gegebenheiten abzubilden und

2. die „funktionelle Magnetresonanztomographie“, die neuronal aktive Areale durch Änderung von Signalen darzustellen und so unter anderem auch zu zeigen, welche Gehirngebiete an einer speziellen Funktion beteiligt sind.

Bei der strukturellen MRT entsteht das Bild, vereinfacht gesagt, indem ein Magnetfeld die Wasserstoffionen ausrichtet, diese die Energie aus einem zugeführten Impuls aufnehmen und sie wieder frei werden lassen, wenn der Impuls beendet ist. Das MRT-Gerät misst die Energie, die abgegeben wird.

Die fMRT- Methode beruht darauf, dass aktivierte Hirnareale einerseits eine höhere Durchblutung und in den Erythrozyten andererseits einen höheren Anteil an desoxygeniertem Hämoglobin haben, weil der Sauerstoff ja für die Aktivierung verbraucht wird. Gemeinsam steigern diese beiden Tatsachen das MR-Signal (51).

Das konventionelle MRT findet seine Grenzen allerdings, wenn es sich um mikroskopisch kleine Läsionen handelt. Hier findet die so genannte Protonen- MR-Spektroskopie ihren Einsatz, eine neue technische Methode, mit der man Informationen über biochemische Prozesse erhält, indem man sich Neurometaboliten näher betrachtet. Einer dieser Substanzen, dem auch in dieser Arbeit vermehrt Aufmerksamkeit zuteil wurde, ist das N-Acetylaspartat, das als Marker für die Funktion und Intaktheit von Neuronen gilt. Welche Aufgabe N-Acetylaspartat genau im Gehirn hat, wird noch immer kontroversiell diskutiert (52). Einige Autoren glauben, dass es eine osmotische Funktion hat (53), andere hingegen sind der Meinung, dass es für die Bildung von Myelinscheiden wichtig ist (54).

### **Das Prinzip des Elektroenzephalogramms (EEG)**

Dabei wird die elektrische Aktivität des Gehirns durch standardisierte Platzierung von Elektroden auf der Schädeloberfläche gemessen. Je nachdem, ob positive oder negative Ionen aus dem Neuron in den Extrazellularraum treten, entstehen „inhibitorische oder exzitatorische postsynaptische Potenziale“, die ihrerseits

wieder in eine Zelle eintreten können. Diese Potenziale von riesigen Neuronenansammlungen (etwa 10 000) werden gemeinsam gemessen. Die Schwankungen der Spannung bei der spontanen Neuronenaktivität haben Frequenzen 0-40 Hz und Amplituden von bis zu 250  $\mu$ V.

Im Gegensatz zur Spontanaktivität kann man auch so genannte „ereigniskorrelierte Potenziale“ messen, die aber eine viel niedrigere Amplitude haben. Diese Potenziale treten als Antwort des Gehirns auf einen Reiz, welcher Modalität auch immer, auf. Das Zustandekommen von solchen Potenzialen auf einen Reiz hin und auch ihre Amplituden ist abhängig von äußeren Faktoren, wie von der physikalischen Beschaffenheit des Reizes und von inneren Faktoren, wie Aufmerksamkeit oder kognitive Funktionen (55).

Wie schon erwähnt, spielt bei den ereigniskorrelierten Potenzialen in der Schizophrenie die P300 Welle eine bedeutende Rolle. Sie kann elektrophysiologisch Hirntätigkeiten darstellen, die auf Aufrechterhaltung des Arbeitsgedächtnisses und auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Bereitstellung von Aufmerksamkeitsressourcen schließen lassen. Beim Schizophrenen kann auf verschiedene Reize hin oft eine verminderte Amplitude und eine gesteigerte Antwortlatenz beobachten (56).

Im Rahmen dieser Arbeit werden unter Anderem auch Studien vorgestellt, die mit Hilfe der oben genannten technischen Methoden Auffälligkeiten im Frontalhirn bei Patienten mit Schizophrenie darstellen konnten.

### **1.3 Zusammenhang zwischen frontalen Störungen und schizophrenen Erkrankungen**

Es wurde beobachtet, dass Läsionen des Frontalhirns, welcher Ursache auch immer, zu Symptomen, wie beispielsweise Apathie, Disinhibition oder Verlangsamung führen. Diese Symptome sind den Minussymptomen der Schizophrenie sehr ähnlich, was die Wissenschaft dazu angeregt hat, sich die Gehirne, insbesondere den präfrontalen Kortex, Schizophrener genauer

anzusehen. Die Tatsache, dass gezeigt werden konnte, dass das Frontalhirn bei schizophrenen Patienten vermindert aktiviert sein kann und dass es auch zu pathologischen Befunden in der Neurobiochemie des Gehirns eines Schizophrenie-Patienten kommt, bestätigt die Annahme, dass das Frontalhirn für das Zustandekommen der Negativsymptomatik eine Rolle spielt (57).

Die nun folgenden Kapitel sollen einige wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit Fragen des Zusammenhangs zwischen Schizophrenie und Ausfällen beziehungsweise Teilausfällen der Funktion des Frontalhirns und mit den dazu passenden strukturellen Veränderungen desselben beschäftigen, vorstellen und die Ergebnisse zusammenfassen.

## 2 METHODEN UND MATERIAL

Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse aus verschiedenen Studien im Sinne einer Literaturrecherche zusammen. Dazu wurden die wissenschaftlichen Datenbanken MEDLINE und PubMed herangezogen und unter den Suchbegriffen „epidemiology“, „gender“, „neurological soft signs“, „attention deficit“, „executive dysfunction“, „dysexecutive syndrome“, „distractibility“, „social skills“, „apathy“, „EEG-abnormality“, „P300“, „MRI of frontal lobe“, „fMRI“ gesucht, alle in Kombination mit „schizophrenia“ oder „schizophrenic disorder“. Die verwendeten Arbeiten stammen aus den Jahren 1980 bis 2008. Des Weiteren wurden auch Studien aus Referenzlisten von Reviews und Meta-Analysen gefunden, in den genannten Datenbanken gesucht und auf ihre Relevanz für diese Arbeit hin überprüft. Es wurden lediglich englischsprachige Studien berücksichtigt. Außerdem wurden auch deutschsprachige Lehrbücher als Quellen verwendet.

Die gefundene Literatur wurde nach Erfüllen folgender Kriterien in die Diplomarbeit eingeschlossen:

- Die Studien sollten immer zu der Patientengruppe auch eine gesunde alters- und bildungskorrelierte Kontrollgruppe untersucht haben.
- Es wurden Studien verwendet, die nur solche neuropsychologischen Tests durchführten, die auch in der Einleitung dieser Arbeit erklärt worden sind.
- Da es nicht Ziel der Arbeit war, die Schizophrenie mit anderen psychiatrischen Erkrankungen zu vergleichen, wurden keine Studien verwendet, die nur Patienten mit nicht-schizophrenen psychiatrischen Erkrankungen als zweite Gruppe verwendeten und keine gesunde Vergleichsgruppe hatten.
- Es wurde darauf geachtet, Arbeiten, die *frontale* Prozesse und Auffälligkeiten, egal ob mit EEG, MR oder mit neuropsychologischen Verfahren untersuchten, eingeschlossen wurden.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Neurologische Soft Signs mit frontaler Assoziation

Unter dem Terminus neurologische soft signs (NSS) werden Symptome verstanden, denen man im Gegensatz zu den so genannten hard signs keine eindeutige anatomische Entsprechung im Gehirn zuordnen kann und die auch nicht typisch für eine bestimmte neurologische Erkrankung sind. Man teilt die NSS nach der vermuteten Region, in der sie ihren Ursprung haben könnten, ein, wobei es

- Störungen der Sensorik (wie etwa Extinktionsphänomene, Schwierigkeiten bei der rechts-links Unterscheidung, Nichterkennen von Buchstaben die mit einem Stäbchen auf die Handfläche geschrieben werden; angenommene Lokalisation im Parietallappen)
- Störungen der motorischen Koordination (wie zum Beispiel das Nichthalten-können des Gleichgewichts, Gangstörungen oder inadäquate Finger-Nase-Versuch; angenommene Lokalisation im Frontallappen und im Kleinhirn)
- Störungen der Abfolge von komplexeren Bewegungen (angenommene Lokalisation präfrontal)
- und pathologische Reflexe (wie beispielsweise den palmomentalen Reflex, Greif- oder Saugreflexe) geben kann (angenommene Lokalisation im Frontallappen), (58).

Um diese Symptome einzuteilen und zu bewerten, gibt es verschiedene Skalen, wie etwa den „Neurological Evaluation Scale“ (NES) (59) oder die „Cambridge Neurological Inventory“ (CNI) (60), um nur zwei Vertreter zu nennen.

Schizophrene Patienten haben eine nachgewiesenermaßen höhere Prävalenz an NSS als gesunde Patienten (59, 61) und auch für Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen liegt die Häufigkeit niedriger (61,62). Je nachdem, nach welchen Einschlusskriterien die NSS in den diversen Studien evaluiert

wurden, reicht die Prävalenz für NSS bei Schizophrenie von 50 bis zu 65%, in der gesunden Normalbevölkerung hingegen bis zu maximal 5%(58).

Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit und auf die Schwere der Ausprägung von NSS, ebenso wenig das Alter (59, 62). Eine Studie konnte zeigen, dass die NSS bei Schizophrenie-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren deutlich schlechter wurden (63).

### **3.1.1 Zusammenhänge zwischen NSS und schizophrener Symptomatik**

#### *Positive Symptome*

Es gibt kaum Hinweise darauf, dass es einen Zusammenhang zwischen positiven Symptomen und NSS gibt (62, 64), da diese Symptome bekanntermaßen nur in bestimmten Phasen der Erkrankung auftreten und den derzeitigen Zustand des Patienten beschreiben und daher als so genannte „state features“ bezeichnet werden. Von NSS hingegen wird angenommen, dass sie oft schon vor Ausbruch der Schizophrenie und auch während des gesamten Verlaufs ständig nachweisbar sind und daher als „trait features“, also quasi als Kerneigenschaften, bezeichnet werden (58). Wenn es aber Assoziationen zwischen positiven Symptomen und NSS in der Literatur auffielen, dann gab es meist gleichzeitig auch signifikante Zusammenhänge zu Negativsymptomatik (62, 65).

#### *Negative Symptome*

Das klinische Erscheinungsbild der Negativsymptomatik erinnert an Symptome von Hirnschädigungen verschiedener Art, wie beispielsweise Teilnahmslosigkeit oder das Fehlen von Energie und Antrieb. Daher liegt auch ein möglicher Zusammenhang zu den NSS nahe, der in zahlreichen Studien bewiesen werden konnte( 58, 64, 65, 66).

Im Jahr 2000 untersuchten Arango et al. (64) die Zusammenhänge zwischen NSS und Positiv-, Negativ- und Disorganisationssymptomatik. Dazu durchliefen 83

schizophrene Patienten verschiedene Evaluierungs- und Testverfahren, um das Ausmaß der psychopathologischen und der neurologischen Auffälligkeiten heraus zu finden. Es kam heraus, dass Disorganisationssymptome eindeutig mit einer erhöhten Gesamtpunktezah und einer erhöhten Punktezah im Teil Sensorik des NES (59) assoziiert waren, ebenso wie eine starke Negativsymptomatik.

Scheffer (65) führte 2004 eine Studie durch, bei der es darum ging, herauszufinden, ob NSS beim Ausbruch einer Psychose schon vorhanden sind. Es wurde auch bei erst kürzlich bestehender Schizophrenie eine eindeutig erhöhte Rate an NSS gefunden, wobei vor allem für die Koppelung von NSS an negative Symptome eine Signifikanz bestand.

### *Kognitive Dysfunktionen und NSS*

Frontale Störungen können Störungen der kognitiven Leistungen, wie sie bei der Schizophrenie typischerweise vorkommen, auslösen. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsstörungen, um Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und um Schwierigkeiten beim Lösen von Problemstellungen (58).

Chen et al. behandelten 2001 (67) die Frage, ob sich zwischen NSS und gestörter Daueraufmerksamkeit bei schizophrenen Patienten ein Bezug herstellen lässt. Dabei wurden 167 Patienten dazu angehalten, sich einer einfachen akustischen Aufgabe zu stellen, nämlich dem Zählen von Tönen, die ihnen über Lautsprecher vorgesagt wurden. Die neurologischen Symptome wurden mit Hilfe der CNI (60) ermittelt, wobei hier nach sieben Gruppen unterteilt wurde, nämlich nach „motorischer Koordination, sensorischer Integration, extrapyramidalen Zeichen, Dyskinesie, Katatonie und Disinhibition“. Wenn die Daueraufmerksamkeit im Sinne von falschen Ergebnissen beim Zählen der Töne gestört war, so gab es eine signifikante Korrelation mit vor allem zwei Gruppen der CNI, nämlich mit „motorischer Koordination“ und mit „Disinhibition“. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass diverse kognitive Leistungsbeeinträchtigungen an der Entstehung von neurologischen Zeichen und Symptomen beteiligt sein können und die Ausprägung dieser Symptome nicht vereinheitlicht werden kann, da unterschiedliche Grade der kognitiven Störung auch mit unterschiedlichen NSS zusammenhängen.

Im Jahr 2004 wurde eine Studie von Bersani et al. (68) veröffentlicht, deren Ziel es war, zu untersuchen, ob man an Hand von klinischen, neurologischen und neuropsychologischen Verfahren die Subtypen der Schizophrenie bestimmen kann. 26 schizophrene Patienten wurden nach erreichter Punktezahl beim Wisconsin Card Sorting Test (WCST), der schon früher in dieser Arbeit näher beschrieben wurde, in eine gute und eine schlechte Gruppe eingeteilt. Die NSS wurden mittels NES evaluiert und man sah, dass die Patienten aus der schlechten Gruppe auch signifikant mehr NSS hatte. Daher wurde angenommen, dass das Zustandekommen exekutiven Dysfunktionen und von neurologischen soft signs möglicherweise einen gemeinsamen Ursprung haben könnte.

Aber nicht nur eine globale neurologische Beeinträchtigung deutet auf generelle kognitive Schwächen hin, sondern auch ganz spezielle NSS stehen in Zusammenhang mit speziellen kognitiven Leistungseinschränkungen. In der Studie von Chen et al. (67) wurden Assoziationen zwischen Störungen der Daueraufmerksamkeit und nur bestimmter Untergruppen des NES gezeigt, wobei allerdings keine globale neurologische Symptomatik im Sinne einer signifikanten Erhöhung des Totalscores gefunden werden konnte.

### **3.1.2 NSS und antipsychotische Therapie**

Die Frage, ob NSS Erscheinungen sind, die direkt an die pathophysiologischen Vorgänge, die zur Schizophrenie führen, gekoppelt sind, oder ob es sich dabei um eine Art Sekundärphänomen durch antipsychotische Medikamente handelt, ist durchaus gerechtfertigt. Es ist lange bekannt, dass Antipsychotika, vor allem aus der älteren Generation zu Nebenwirkungen wie extrapyramidalen Bewegungsstörungen führen können (31). Dies kann leicht dazu führen, dass diese Nebenwirkungen fälschlicherweise für NSS gehalten werden, zumal gewisse extrapyramidale Erscheinungen in bestimmten Skalen auch als NSS enthalten sind (58).

Die Studie von Scheffer (65) brachte das Ergebnis, dass sich der NES Score von schizophrenen Patienten auch nach sechs Wochen Therapie mit klassischen antipsychotischen Substanzen nicht aussagekräftig veränderte.

Zu einem ähnlichen Schluss kamen auch Gupta et al. (69) im Jahre 1995. Sie suchten bei 26 Schizophrenen, die bisher noch nie antipsychotisch behandelt wurden, bei 126 Schizophrenen, die sich in antipsychotischen Therapien befanden und bei 117 Gesunden nach NSS. Die Autoren fanden heraus, dass die Gruppe der bisher nicht Behandelten weniger NSS hatten als die Gruppe der unter Therapie Stehenden und dass die Gesunden, wie erwartet keine NSS aufwiesen. Dennoch waren die NSS schon bei jenen Patienten vorhanden, wenn auch weniger stark ausgeprägt, die noch nie antipsychotische Medikamente eingenommen hatten, was zeigt, dass NSS zwar eine von der medikamentösen Therapie unabhängige Erscheinung sind, aber möglicherweise von dieser weiter verschlechtert werden.

2003 wurde von Boks et al. (70) eine Studie durchgeführt, bei der die Ausprägung von NSS und Dyskinesie bei Patienten, die eine durchschnittlich 14-wöchige atypische Neuroleptikatherapie hinter sich hatten, mit jener bei Patienten, die eine durchschnittlich seit 22 Wochen bestehende klassische Neuroleptikatherapie erhielten, verglichen. Zwar gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, was die NSS betrifft, wohl aber deutlich weniger Dyskinesien in der Gruppe, die atypische Neuroleptika bekam. Also kann angenommen werden, dass antipsychotische Therapie, egal ob von der atypischen oder klassischen Variante, das Auftreten von NSS nicht wesentlich beeinflusst. Allerdings wurde auch berichtet, dass sich NSS bessern, wenn gleichzeitig eine antipsychotische Therapie auf die schizophrenen Symptome die gewünschte Wirksamkeit erzielte(71).

### **3.1.3 Entwicklung und Verlauf von NSS beim Schizophrenie-Patienten**

Sind neurologische Abnormalitäten schon vor Ausbruch der Schizophrenie nachweisbar? Bleiben diese ständig stabil vorhanden oder fluktuieren sie? Das sind Fragen, mit denen sich zahlreiche Autoren näher beschäftigt haben. Vor

allen Studien, die Patienten in ihrer ersten psychotischen Episode untersuchten, fanden, dass NSS schon bei Krankheitsausbruch vorhanden sein können (65, 69, 70, 71).

In der so genannten „Jerusalem Infant Development Studie“ (72), deren Aufgabe es war, 65 jugendliche Nachkommen von Menschen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, mit anderen psychiatrischen Erkrankungen und von Menschen, die keinerlei psychiatrische Störungen hatten, hinsichtlich auffälliger Verhaltensweisen zu untersuchen. Dabei wurden verschiedenste Domänen von kognitiven und auch motorischen Funktionen getestet, darunter auch solche, die als NSS gelten, wie zum Beispiel motorische Koordination. 42% der Kinder von Schizophrenen zeigten deutlich auffälliges Verhalten, verglichen mit 22% der Kinder von Menschen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen und nur 4 % der Kinder von psychisch Gesunden. Dieses Ergebnis deutet auf Verwendbarkeit von NSS als genetische Vulnerabilitätsfaktoren für die Entwicklung einer Schizophrenie hin.

Für eine genetische Komponente für die Entstehung von NSS spricht auch das Ergebnis einer Zwillingsstudie aus dem Jahr 2000 (73). Es wurden 30 eineiige Zwillingspaare auf NSS untersucht, wobei bei 13 Paaren je ein Zwilling an Schizophrenie erkrankt war, und die restlichen 17 gesunden Paare dem Vergleich dienten. Die erkrankten Zwillinge hatten signifikant mehr NSS als ihre nicht erkrankten Zwillingsbrüder oder -schwestern. Diese hingegen hatten wiederum signifikant mehr NSS als die gesunden Paare, was hindeutet auf einen genetischen Hintergrund, weil die nicht erkrankten Zwillingsgeschwister die gleiche genetische Konstitution haben, wie die erkrankten.

Es gibt widersprüchliche Ergebnisse dazu, wie sich die NSS im Verlauf der Schizophrenie verhalten. Einerseits fand Chen (63) heraus, dass sich gewisse neurologische Auffälligkeiten nach drei Jahren verschlechtert hatten. Jedoch bestand das Kollektiv durchwegs aus Patienten, die schon sehr lange an Schizophrenie litten, daher wäre es denkbar, dass diese Verschlechterung durch erst sehr spät im Verlauf auftretende Prozesse bedingt sein könnte.

Madsen et al. (74) beobachteten 18 schizophrene Patienten von ihrer ersten Episode an fünf Jahre lang und evaluierten zu Beginn der Beobachtungen und nach fünf Jahren die NSS. Man stellte fest, dass familiär prädisponierte Patienten und solche, deren Erkrankung nicht schubweise sondern ohne zwischenzeitliche Remissionsphase verlief, ein signifikant stärkeres Hervortreten der neurologischen Symptome zeigten. Die Autoren schlossen daraus, dass es möglicherweise innerhalb der ersten fünf Jahre der Krankheit zur Verschlechterung von gewissen pathologischen Prozessen im Gehirn kommt.

Smith et al. (75) hingegen führten eine Studie durch, bei der 37 chronisch Schizophrene, die seit mehr als einem Jahr hospitalisiert waren, über fünf Jahre immer wieder (mindestens jedoch zweimal) hinsichtlich ihrer Positiv- und Negativsymptome und ihrer NSS untersucht wurden. Zu Beginn schon waren die Scores für NSS hoch und auch wenn sich im Laufe der Zeit die psychische Symptomatik verändert hatte, gab es keine signifikante Veränderung der neurologischen Zeichen. Diese blieben ebenfalls unabhängig von neuroleptischer Medikation, auch wenn diese bei 22 Patienten von klassisch auf atypisch umgestellt wurde.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass es sich bei NSS um Veränderungen handelt, die an die Ätiopathophysiologie der Schizophrenie gekoppelt sind und die oft schon vor der ersten psychotischen Episode vorhanden sein können. Auch können sie mit einfachen und günstigen Methoden erfasst werden und könnten so zur Früherkennung und Aufdeckung von Menschen mit erhöhtem Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, beitragen, was ein früheres therapeutisches Eingreifen mit möglicherweise besserem Outcome ermöglichen würde (58).

### **3.2 Aufmerksamkeitsstörungen bei Schizophrenie**

Wie aus der Arbeit von Dawson und Nuechterlein aus dem Jahre 1984 (76) ersichtlich ist, haben schizophrene Patienten große Schwierigkeiten bei Verarbeitung von Informationen, und zwar umso mehr, je mehr Information

verarbeitet werden muss, je schneller dies geschehen soll, und je mehr ablenkende Faktoren es gibt.

Braff (77) spricht bei diesen Informationsverarbeitungs- und Aufmerksamkeitsdefiziten von sowohl „state-linked variables“, also an den derzeitigen psychiatrischen Zustand des Patienten gebunden, als auch von „trait-linked variables“, also von Merkmalen, die nicht nur bei Schizophrenen selbst, sondern auch oft bei ihren Verwandten und bei anderen Personen, die ein hohes Risiko für die Entstehung einer Schizophrenie haben, vorkommen und auch während des Krankheitsverlauf relativ konstant vorhanden bleiben.

Die psychiatrischen Symptome und das Langzeitoutcome werden von zu Grunde liegenden Informationsverarbeitungsstörungen beeinflusst. Braff (77) stellt diese Zusammenhänge wie folgt dar:

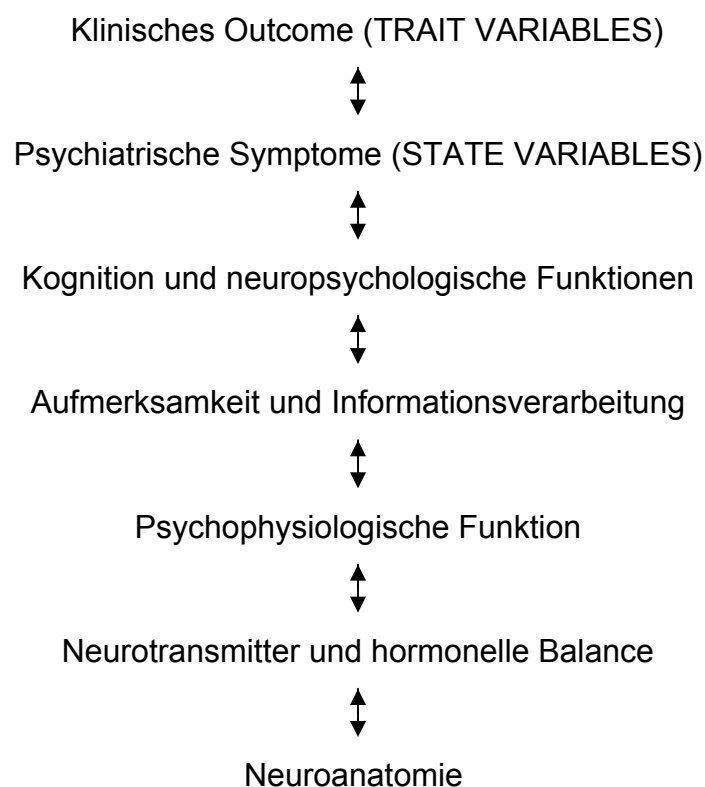


Abb. 1: „Information Processing and Attention Dysfunctions in Schizophrenia“ (77)

Nuechterlein und Dawson (78) stellten 1984 die Hypothese auf, dass diese Defizite in Aufmerksamkeit und Verarbeitung von Reizen durch ein herabgesetztes Fassungsvermögen entstehen, das in der Phase vor Erkrankungsbeginn, in der

Akutphase und auch in Remission für diese Störungen verantwortlich ist. Die Ursachen für die Kapazitätsverminderung sind nicht eindeutig klar. Auch dazu gab es Überlegungen von Seiten der Autoren:

- 1) Die Totalkapazität ist von Anfang an kleiner als bei Gesunden.
- 2) Der Patient ist nicht in der Lage, die Ressourcen der Aufmerksamkeit der Aufgabe angepasst einzusetzen, weil die Entscheidungsfähigkeit eingeschränkt ist.
- 3) Der Patient lenkt seine Aufmerksamkeit zu stark auf für die Aufgabe unwichtige Faktoren.
- 4) Verschiedene kognitive Vorgänge, die normalerweise automatisch und unbewusst ablaufen, brauchen beim Schizophrenen mehr Kapazität, so dass weniger für bewusste Abläufe zur Verfügung steht.

Diese Informationsverarbeitungsdefizite hindern die Patienten auch daran, mit verschiedenen Belastungen des täglichen Lebens oder mit Spannungen im sozialen Umfeld umzugehen und ihr Verhalten daran anzupassen. So werden auch die sozialen Netzwerke immer kleiner und der Rückzug immer größer. Dies führt wiederum zu noch mehr inneren Konflikten bis zur völligen Überlastung der Möglichkeiten der Verarbeitung. Die Patienten befinden sich dann im unmittelbar präpsychotischen Stadium, wobei sie durch nervöses und misstrauisches Verhalten noch mehr negatives Feedback von der Umgebung erhalten. Dieser Teufelskreis dreht sich weiter, so dass es durch das falsche und unangepasste Zuordnen von äußeren Reizen zu innerer Verwirrtheit und zu Fragmentierung von Gedanken kommt und die Patienten die Grenze zwischen dem Ich und anderen nicht mehr klar erkennen können. Die Betroffenen erleben eine veränderte und verzerrte Umwelt und erfüllen damit die Kriterien einer Psychose (79).

### **3.2.1 Ergebnisse neuropsychologischer Aufmerksamkeitsstestungen**

Silver und Feldman (80) stellten 2003 die Behauptung auf, dass gleichzeitige Störungen der Daueraufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses auf Grund der Tatsache entstehen, dass die anatomischen Strukturen, die für die beiden

Funktionen zuständig sind, sehr nah beieinander liegen, nämlich im präfrontalen Kortex. Der Mensch braucht diese Fähigkeiten, um sich auf ein Ziel für längere Zeit zu konzentrieren und sich nicht ablenken zu lassen. Die Autoren wollten herausfinden, ob Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis beim Schizophrenen durch Störung eines gemeinsamen Mechanismus beeinträchtigt sind und führten so bei 37 Patienten und 38 psychisch Gesunden eine computerunterstützte visuomotorische Koordinationsaufgabe durch, bei der die Patienten ohne Augen-Hand-Kontrolle mit einem Cursor einen farblich markierten Kreis, der sich nur weiter über den Bildschirm bewegte, wenn er angeklickt wurde, markieren sollten. Mit steigender Schwierigkeit leuchteten zuerst ein zweiter und später noch ein dritter, nicht farbiger Kreis am Monitor auf, die quasi die ablenkenden Faktoren darstellten. Es wurde gemessen, wie oft und wie lange sich der Kreis nicht bewegte. Auch die klinische Symptomatik wurde erfasst und andere neuropsychologische Tests zur Evaluierung des Arbeitsgedächtnisses und der exekutiven Funktionen durchgeführt. Die Patienten schnitten bei der visuomotorischen Aufgabe signifikant schlechter ab als die Kontrollgruppe, es gab eine signifikante Korrelation zwischen dem Gesamtergebnis und negativer Symptomatik. Auch in allen - bis auf einen kognitiven Test - waren die Patienten eindeutig schlechter. Man konnte einen sehr klaren Bezug herstellen zwischen schlechtem Ergebnis in der visuomotorischen Aufgabe, die einen gewissen Aufmerksamkeitsaufwand benötigte, und dem schlechten Abschneiden in den Tests für Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen. Die Autoren sehen darin die Annahme bestätigt, dass für die oben genannten Funktionen ein gemeinsamer Mechanismus zuständig ist, der beim Schizophrenen offenbar beeinträchtigt zu sein scheint.

Ein wichtiger Reflex für das Lenken der Aufmerksamkeitsressourcen ist der so genannte „inhibition of return“-Reflex (IOR). Dieser und dessen Bedeutung für die Schizophrenie wurden in einer Studie aus Deutschland 2007 (81) näher untersucht. Man hielt Patienten, deren Verwandte und unbeteiligte Kontrollpersonen dazu an, auf ein bestimmtes Ziel auf einem Monitor zu reagieren, wobei diesem Ziel ein Hinweis voraus ging. Die Reaktionszeit hing davon ab, ob der Hinweis dort aufleuchtete, wo später auch das Ziel aufleuchtete, und von der Zeit, die zwischen Hinweis und Ziel verging. Waren es mehr als 250

ms, so sollten die Reaktionszeiten ansteigen. Das nennt man den IOR- Reflex, und seine Funktion ist es, den Menschen vor einer Informationsüberladung durch unwichtige Reize zu schützen. Man fand heraus, dass der IOR- Reflex bei den schizophrenen Patienten unterdrückt ist und zwar unabhängig von der Dauer der Erkrankung, was ihn zu einem Kernmerkmal („trait feature“) der Schizophrenie werden lässt. Auch in anderen Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (82,83).

Birkett (84) konnte 2007 zeigen, dass 61 schizophrene Patienten im Vergleich zu 45 ihrer Verwandten und 47 gesunden Kontrollprobanden beim Continuous Performance Test (CPT, siehe Einleitung) sowohl signifikant mehr falsche Antworten gaben als auch längere Reaktionszeiten hatten.

Verlängerte Reaktionszeiten waren in einer früheren Studie stark mit den negativen Symptomen der Schizophrenie assoziiert, nicht jedoch mit affektiven Störungen (85).

Ein weiteres wichtiges Thema in der Literatur ist die gestörte selektive Aufmerksamkeit bei Schizophrenen, verbunden mit erhöhter Ablenkbarkeit und die Frage ob es Zusammenhänge zu den Symptomen und Phasen der Erkrankung gibt (86, 87, 88, 89, 90).

Ravizza et al. (86) vermuteten eine Störung des Herausfilterns von wichtiger Information als Ursache der Aufmerksamkeitsschwierigkeiten von schizophrenen Patienten. Das würde bedeuten, dass für jeden Reiz, welcher Modalität auch immer, ständig Aufmerksamkeits- und Verarbeitungskapazität verbraucht werden würde, was zu einer Überladung und zu verwirrtem Verhalten führen würde, wie es bei Schizophrenen beobachtet werden kann. Wie schon Nuechterlein und Dawson (79) meinten, sind diese leicht ablenkbaren Patienten möglicherweise nicht ausreichend in der Lage, wichtige und relevante Information von nicht wichtiger Information zu trennen. In der Studie von Ravizza (86) wurde ein Buchstaben-Erkennungstest verwendet, um diese Hypothese zu untersuchen. Dabei mussten 13 schizophrene Patienten und 13 gesunde Kontrollprobanden verschiedene vorher definierte Buchstaben, die in abwechselnden Farben und an unterschiedlichen Stellen auf einem Bildschirm aufleuchteten, durch Anklicken

erkennen. Die dabei relevante Information war der zu erkennende Buchstabe (H oder S), irrelevant war jedoch dessen Farbe und Lokalisation und die Buchstaben F und P. Dabei konnten die Zielbuchstaben entweder wiederholt dargestellt (zweimal H zum Beispiel) oder geändert (auf H folgt S zum Beispiel) werden. Es wurden die Reaktionszeit und die Anzahl richtiger Antworten gemessen. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten eine deutlich längere Reaktionszeit brauchten, wenn der Zielbuchstabe sich änderte, als wenn sich die relevante Information änderte. Auf eine Änderung von Farbe oder Lokalisation des Buchstaben reagierten beide Gruppen ähnlich. Die Autoren schlossen daraus, dass die vermehrte Ablenkbarkeit in Zusammenhang mit erschwerter Verarbeitung von Veränderung von für die Situation wichtiger Information zu sehen ist. Das Unterdrücken von irrelevanter Information bei den getesteten Patienten ist laut den Autoren nicht beeinträchtigt. Die Studie von Cortiñas (89) et al. hingegen konnte sehr wohl eine leichte Ablenkbarkeit auf irrelevante Stimuli mit Hilfe der Auswertung von ereigniskorrelierten Potentialen zeigen. Die Beurteilung von kognitiven Funktionen mit Hilfe elektroenzephalographischer Methoden und deren Bedeutung sind später in dieser Arbeit genauer beschrieben.

Mit der Frage, ob diese Ablenkbarkeit und die Störungen der Informationsverarbeitung abhängig von bestimmten Episoden der Schizophrenie sind, ob sie also mit dem Auftreten von gewissen Symptomen stärker hervortreten und nach deren Abklingen ebenso wieder verschwinden, oder ob sie den schizophrenen Patienten während des gesamten Verlaufs ständig begleiten und auch schon vor der Erkrankung und bei Menschen mit einem erhöhten Risiko für Schizophrenie vorhanden sind, haben sich ebenfalls Studien beschäftigt.

So kamen Cornblatt und Keilp 1994 (90) zu dem Schluss, dass diese Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen unabhängig von der Erkrankungsphase während des gesamten Verlaufs nachweisbar sind, dass diese Störungen schon vor Krankheitsbeginn und auch bei Angehörigen im Sinne einer erblichen Komponente auftreten und dass es eine Korrelation zu einem schlechten sozialen Outcome gibt. Addington et al. (87) konnten zeigen, dass Ablenkbarkeit und Aufmerksamkeitsstörungen bei Schizophrenie stabile Vulnerabilitätsfaktoren darstellen und dass diese sich auch nach drei Monaten Therapie, unter der sowohl

negative als auch positive Symptome weniger wurden, nur unter der Bedingung, dass die Aufgabe keine ablenkenden Reize enthielten, besserten. Beim zweiten Teil der Aufgabe, nämlich wenn auch ablenkende Stimuli präsent waren, gab es keinerlei Veränderung in der Anzahl korrekter Antworten. Die Autoren erklärten dieses Ergebnis so, dass die Patienten zwar begrenzte Aufmerksamkeitskapazitäten hatten (78), aber diese Einschränkung erst zu Tage trat, wenn eine höhere Anforderung an diese Kapazität gestellt wurde, wie zum Beispiel, wenn zu einer Aufgabe ohne zusätzliche Reize plötzlich ablenkende Faktoren hinzu kamen.

In Japan wurde 1997 (91) eine Studie durchgeführt, bei der die Aufmerksamkeitsfunktionen von 28 schizophrenen Patienten mit jenen von 26 rechtshemisphäriell und 24 linkshemisphäriell geschädigten Patienten und 20 gesunden Probanden verglichen wurden, um Unterschiede festzustellen und vor allem auch um herauszufinden, ob man die Art der Leistungseinschränkung bei Schizophrenie einer Hirnhälfte zuordnen kann. Es wurden mehrere Tests durchgeführt und man konnte die neuropsychologischen Leistungen der Schizophrenie-Patienten nicht klar der linken oder rechten Hemisphäre zuordnen, denn bei manchen Tests ließen sich die Ergebnisse der Schizophrenen bei jenen der linkshemisphäriell Geschädigten und bei anderen bei jenen der rechtshemisphäriell Geschädigten einordnen. Ebenso ging aus der Studie hervor, dass die Aufmerksamkeitsdefizite schizophrener Patienten geringer waren als jene der Hirngeschädigten, aber trotzdem eindeutig ausgeprägt waren, im Vergleich zu der Gruppe der gesunden Probanden.

### **3.2.2 Therapeutische Möglichkeiten**

#### *Pharmakologische Therapie*

Es gab immer wieder Annahmen, dass antipsychotische Medikamente die Defizite von Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung auslösen oder verstärken. Mehrere Ergebnisse können dem entgegen gehalten werden:

- 1) In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Neuroleptika diese Störungen nicht hervorrufen, sondern möglicherweise sogar verbessern (92).
- 2) Auch in Studien mit Patienten, die nie zuvor antipsychotische Medikamente erhalten hatten, konnten die Verarbeitungsdefizite nachgewiesen werden (77).
- 3) Auch Menschen, die ein erhöhtes Risiko haben, eine Schizophrenie zu entwickeln und nicht erkrankte Familienmitglieder von Betroffenen hatten solche Defizite (81, 84), obwohl sie nicht neuroleptisch behandelt wurden.
- 4) Sowohl im Tierversuch als beim Versuch an Menschen wurde gezeigt, dass die so genannte „latente Inhibition“, also das Ausblenden von irrelevanten Informationen, durch Dopamin-Agonisten vermindert und durch Dopamin-Antagonisten, die eine wesentliche Wirkungskomponente der Neuroleptika darstellen (31), wieder angehoben werden konnte (93, 94). Den Begriff „latente Inhibition“ erklärt man so, dass ein Reiz, dem ein Individuum in einer Lernsituation ausgesetzt ist, immer weniger wirksam wird, wenn ihm keine bestimmten Konsequenzen folgen, im Gegensatz zu einem besonders plötzlich auftretenden, hervorstechenden Stimulus. So schützt dieses Phänomen vor Informationsüberlastung, indem es maßgeblich zur selektiven Aufmerksamkeit beiträgt, die bei der Schizophrenie beeinträchtigt ist, womit der Zusammenhang hergestellt ist (95).

Um die Wirkung von sowohl klassischen als auch atypischen antipsychotischen Substanzen auf die Aufmerksamkeitsstörungen zu untersuchen, führten Liu et al. (96) im Jahr 2000 eine Studie durch, bei der 56 schizophrene Patienten zwölf Wochen lang entweder Haloperidol oder Risperidon bekamen. Zu Beginn dieser zwölf Wochen und danach wurden die Positiv- und Negativsymptomatik, die extrapyramidalen Auffälligkeiten und die Aufmerksamkeitsleistung mittels CPT geprüft. Am Ende hatten sich in beiden Gruppen die positiven und negativen Symptombilder signifikant gebessert, wobei die Patienten in der Haloperidol-Gruppe deutlich mehr extrapyramidale Störungen aufwiesen. Die Ergebnisse beim

CPT allerdings, die um einiges schlechter waren als bei der Normalbevölkerung, wie man aus Vergleichszahlen ermitteln konnte, veränderten sich in den zwölf Wochen nicht signifikant, was dafür spricht, dass die beeinträchtigte Aufmerksamkeit ein stabiles Erkrankungsmerkmal ist, das nicht auf die herkömmliche antipsychotische Therapie anspricht. Zu einer ähnlichen Erkenntnis kamen auch Epstein et al. (97), die ebenfalls keine signifikante Verbesserung der CPT- Ergebnisse durch Gabe von Neuroleptika beobachten konnten.

Im Gegensatz dazu fanden Addington und Addington (98), zitiert nach Liu et al. (96), dass Risperidon in der Lage ist, die Daueraufmerksamkeit bei schizophrenen Patienten im Gegensatz zu Haloperidol zu steigern, wenn auch nur sechs Patienten in ihre Beobachtungen eingeschlossen waren.

### *Nicht- pharmakologische Therapiemöglichkeiten*

Medalia et al. (99) versuchten zu zeigen, dass man mit speziellen Formen des Trainings die Aufmerksamkeit von Schizophrenie-Patienten verbessern kann. Dazu wurden 54 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt 18 Einheiten eines computerunterstützten Aufmerksamkeitstrainings, wo man in einzelnen aufeinander aufbauenden Modulen lernt, Dinge schneller und richtig zu verarbeiten. Die andere Gruppe erhielt dieses Training nicht. Am Beginn der Studie gab es keine Unterschiede in der Art und Weise der Durchführung des CPT zwischen den beiden Gruppen. Nach sechs Wochen hatten jene Patienten, die das Trainingsprogramm absolviert hatten, jedoch in allen Teilen des CPT (bestehend aus dem Erkennen der richtigen und falschen Buchstaben und der Reaktionszeit) signifikant bessere Ergebnisse, während die andere Gruppe in ihrer Leistung gleich geblieben war. Diese sehr eindeutigen Veränderungen zeigen, dass dieses Training den Patienten hilft, sich besser zu konzentrieren und sich weniger leicht ablenken zu lassen.

Wie schon zuvor erwähnt, sind durch diese kognitiven Beeinträchtigungen die sozialen Fähigkeiten der Patienten stark reduziert. Hinsichtlich dieses Problems haben Russell et al. (100) und Combs et al. (101) Therapieansätze erarbeitet.

Russell et al. (100) richteten sich in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2008 speziell auf die visuelle Aufmerksamkeit, die eine Voraussetzung ist, die Emotionen des

Gegenübers aus dem Gesicht ablesen zu können und daran auch sein Verhalten anzupassen. Mit Hilfe von Aufzeichnungen der Augenbewegungen von Patienten, die Gefühle aus Gesichtern ablesen sollten, konnten mehrere Autoren (102, 103) zeigen, dass Schizophrene die wichtigen Merkmale eines Gesichtes weniger lang ansehen, weniger Augenbewegungen zwischen einer längeren Fixation vollziehen und auch schlechter dazu in der Lage sind, sowohl emotionale als auch neutrale Gesichter zu erkennen. In der Studie von Russell et al. (100) wurden 26 Patienten einer Gruppe zugeteilt, die eine spezielle Trainingsform, nämlich das „Micro-Expression Training Tool“ (METT) (104) erhielt, während 14 Patienten ohne Training immer wieder der Aufgabe ausgesetzt wurden. Das METT enthält drei wichtige Aspekte: Zuerst wird ein Video angesehen, in dem Gesichter gezeigt werden, dann erhält der Patient ausreichend Erklärungen, Hinweise, worauf geachtet werden soll und Feedback und im Anschluss wird noch einmal das Video angesehen. Die so trainierten Patienten konnten im Gegensatz zu der nicht trainierten Gruppe sowohl gleich nach einer Trainingseinheit als auch eine Woche danach noch in der Aufgabe besser Emotionen erkennen, fixierten länger und hatten auch mehr Augenbewegungen zwischen den Fixationen, wobei diese Ergebnisse nur unmittelbar nach dem Training signifikant waren, während nach einer Woche nur mehr ein nicht signifikanter Trend bestand.

Combs et al. (101) versuchten, die soziale Wahrnehmung mit Hilfe von „Aufmerksamkeitsformung“ zu verbessern. Drei Gruppen von schizophrenen Patienten mussten in 19 Gesichtern sechs verschiedene Emotionen erkennen, nämlich Fröhlichkeit, Trauer, Zorn, Überraschung, Angst und Scham. Eine Gruppe wiederholte die Aufgabe immer wieder ohne Feedback, eine Gruppe wurde mit kleinen Geldbeträgen für das richtige Erkennen motiviert und eine Gruppe erhielt eben das „aufmerksamkeitsformende“ Training, bei dem ein großes Kreuz über den Augen und dem Mund des zu erkennenden Gesichtes aufleuchtete, das langsam abblasste. Ziel war es dabei, die Aufmerksamkeit des Patienten auf die zentralen Areale des Gesichtes zu lenken. Die Patienten aus der Gruppe der „Aufmerksamkeitsformung“ schnitten bei der Emotionserkennungsaufgabe nach einer Woche Follow-up signifikant besser ab, als jene aus den beiden anderen Gruppen. Ein wichtiger therapeutischer Ansatz für die Behandlung von

Aufmerksamkeitsstörungen bei Schizophrenie sollte laut Autoren daher sein, den Patienten zu helfen, eine Strategie, Gefühle zu erkennen, zu erlernen.

### **3.2.3 Vulnerabilität und genetische Prädisposition**

Vulnerabilitätsfaktoren (79) können einerseits stabil sein, das heißt, dass diese Eigenschaften sowohl bei Hochrisiko-Individuen, beim akut Schizophrenen als auch beim Patienten, der in Remission ist, immer beständig vorhanden, jedoch normalerweise nicht in der Allgemeinbevölkerung nachweisbar sind. Diese Faktoren sind auch nicht mit der herkömmlichen antipsychotischen Medikation zu therapieren und sind unabhängig von Verbesserung oder Verschlechterung des klinischen Bildes.

Andererseits (79) können Vulnerabilitätsfaktoren aber auch der Symptomatologie entsprechend stärker oder weniger stark hervor treten, wenn sie auch nie ganz verschwinden, sich also nie völlig normalisieren.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Schizophrene in allen Erkrankungsphasen, aber auch ihre nahen Verwandten Schwierigkeiten bei diversen die Aufmerksamkeit überprüfenden Testverfahren, hatten (77, 79, 81, 84).

Braff (77) etwa schrieb, dass ein Test, bei dem sich die Probanden auf eine gewisse Anzahl an Reizen konzentrieren mussten, bei Schizophrenen ein deutlich schlechteres Ergebnis brachte als normal, umso schlechter, je mehr Reize wiedergegeben werden sollten. Im selben Testverfahren schnitten auch Kinder von Schizophrenie-Patienten deutlich schlechter ab als die entsprechende Kontrollgruppe.

Gouzoulis-Mayfrank et al. (81) untersuchten den schon erwähnten „inhibition of return“- Reflex, bei dem um das Lenken von Aufmerksamkeit geht, sowohl bei Schizophrenen als auch bei ihren Verwandten und bei Patienten im Prodromalstadium. Der IOR-Reflex war zwar in der gesamten Patientengruppe abgeschwächt, unabhängig von den Symptomen und der Krankheitsdauer, was einen stabilen Faktor andeutet, die Verwandten jedoch wiesen einen normalen IOR-Reflex auf, das heißt, dass sich die Reaktionszeit verlängert, wenn zwischen

einem Hinweis und dem Zielstimulus mehr als 250 ms vergehen, was eher nicht für ein erbliches Defizit spricht.

In der Studie von Birkett et al. (84) konnte hingegen gezeigt werden, dass sowohl schizophrene Patienten als auch aber auch ihre bisher nie psychotischen Verwandten signifikant längere Reaktionszeiten im CPT hatten als die gesunde Kontrollgruppe, was auch einen Hinweis auf eine genetische Komponente, die mit Schizophrenie assoziiert ist, liefert.

### **3.3 Exekutive Dysfunktionen bei Schizophrenie**

Wie viele der im Folgenden besprochenen Studienergebnisse zeigten, gehören Störungen der exekutiven Funktionen, die schon zuvor näher erklärt worden sind, mit zu den sehr hervorstechenden Beeinträchtigungen der Schizophrenie.

Dass auch die Fähigkeit zur Krankheitseinsicht in der Ausprägung dieser Beeinträchtigungen eine Rolle zu spielen scheint, zeigen Studien, die die Zusammenhänge zwischen Krankheitseinsicht und exekutiven Dysfunktionen untersucht haben (105, 106, 107, 108).

David (105) definiert 1990 Krankheitseinsicht beim Schizophrenen als ein Konstrukt, das aus mehreren Aspekten besteht, nämlich der Fähigkeit zuzugeben, dass man eine psychische Erkrankung hat, dem Zustimmung zur Therapie, weil man weiß, dass diese hilft, die Symptome zu verbessern, und dass man psychotische Symptome wie Halluzinationen als nicht real erkennt und weiß, dass es sich dabei um Trugwahrnehmungen handelt.

Donohoe et al.(106) verglichen 2004 verschiedene exekutive Funktionsleistungen einer Gruppe Schizophrener, die man in solche mit guter und fehlender Krankheitseinsicht unterteilte, mit jener Leistung einer gesunden Kontrollgruppe, wobei zwar die schizophrenen Patienten als Ganzes signifikant schlechter abschnitten als die Gesunden, aber die Gruppe mit der fehlenden Krankheitseinsicht bei einigen Tests für exekutive Funktionen deutlich unter den Ergebnissen der Gruppe mit guter Krankheitseinsicht lagen.

Laroi et al. (107) fanden heraus, dass Patienten mit fehlender Krankheitseinsicht deutlich schlechtere Ergebnisse im WCST, einem sehr aussagekräftigen neuropsychologischen Test bezüglich der exekutiven Funktionen, aufweisen.

Im Gegensatz dazu gab es in der Studie von Jovanovski et al. 2007 (108) keine Korrelationen zwischen der Einsicht und den durchgeführten neuropsychologischen Verfahren, was sich die Autoren so erklären, dass die Tests möglicherweise zu komplex waren. Es könnte sein, dass Einsicht zum Beispiel nur an Selbstüberwachung gekoppelt ist, einer exekutiven Funktion, die durch andere exekutive Funktionen, die in den verschiedenen Tests untersucht werden, maskiert werden könnten. Es wird vorgeschlagen, Tests zu verwenden, die einfacher aufgebaut sind und nicht auf die exekutive Dysfunktion als multifaktorielles Konstrukt, sondern auf Einzelfunktionen abzielt.

### **3.3.1 Zusammenhänge mit klassischen Symptomen**

Velligan et al. (109) untersuchten mit Hilfe des „Frontal Systems Behavior Scale“ (FrSBe) (110) und verschiedener Möglichkeiten der Bestimmung von Symptomschweregraden, von kognitiven und funktionellen Leistungen 131 schizophrene Patienten. Der FrSBe hilft dabei, das Verhalten von Patienten mit beeinträchtigten frontalen Leistungen einzuteilen und macht das an Hand von drei Unterskalen, nämlich Teilnahmslosigkeit (fehlendes Initiieren von Handlungen), Enthemmung (Ablenkbarkeit und impulsives Handeln) und exekutive Funktionen (fehlerhafte Handlungsplanung und –abfolge). Es stellte sich heraus, dass die zuvor aufgestellten Hypothesen alle zu signifikanten Ergebnissen wurden, wie etwa die Aussage, dass Apathie, wie sie die erste der drei Subskalen erfasst, deutlich mit dem Vorliegen von Negativsymptomatik korreliert, wie Rückzug oder psychomotorische Verlangsamung. Ebenso gab es signifikante Zusammenhänge zwischen dem Ergebnis des FrSBe bezüglich Enthemmung, gesteigerter Ablenkbarkeit und disorganisiertem Verhalten, welche mittels anderer neuropsychologischer Tests festgestellt wurden. Die Autoren schlugen vor, dieses Verfahren mehr bei der Erfassung von Symptomen bei Schizophrenen einzusetzen, da es auf gewisse Funktionsstörungen, zum Beispiel im zielgerichteten Verhalten, hinweisen kann.

Mahurin et al. (111) teilten 53 hospitalisierte Schizophrenie-Patienten in drei Gruppen ein, nämlich je nach vorherrschendem klinischen Bild in die Gruppe „Rückzug und Verlangsamung“, „verzerrte Realität“ und „konzeptionelle Disorganisation“. Dann führten die Patienten etliche Tests durch, die die exekutive Leistungsfähigkeit und das verbale Arbeitsgedächtnis näher beleuchten sollten, wie den Trail Making Test, den Stroop Test oder den WCST. Die Ergebnisse wurden mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen und es stellte sich heraus, dass die Schizophrenie-Gruppe als Ganzes niedrigere Punktezahlen bei den exekutiv-frontalen Tests erzielte, aber auch, dass die drei Untergruppen nicht alle gleich schlecht abschnitten. Die Gruppe „Rückzug und Verlangsamung“, deren zugewiesene Patienten besonders starke negative Symptomatik hatten, zeigten in acht von zehn Tests signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe, was ihr ein sehr breites exekutiv-kognitives Defizit bescheinigt. Die Gruppe „Disorganisation“ schnitt besonders schlecht bei zwei Aufmerksamkeitstests ab, während die Gruppe „verzerrte Realität“ nur bei einem Test, nämlich einem Gedächtnistest, signifikant niedrigere Scores erreichte als die Kontrollgruppe.

Chan et al. (112) spalteten die exekutiven Funktionen auf in fünf Teilbereiche, nämlich in Initiation, Daueraufmerksamkeit, Flexibilität, Bereitstellung und Verteilung von Aufmerksamkeit und Impulsivität/ Enthemmung und testeten diese Funktionen einzeln bei 90 schizophrenen Patienten. Jene 27,8% der Patienten, die Defizite in allen Untergruppen hatten, waren auch jene, die die schwerste psychotische Symptomatik boten. Störungen in den Bereichen Initiation, Daueraufmerksamkeit, Aufmerksamkeitsbereitstellung und Enthemmung korrelierten signifikant mit der Ausprägung der Negativsymptomatik.

Auch Nieuwenstein et al. (113) erkannten einen Zusammenhang zwischen negativen Symptomen und schlechten Ergebnissen im WCST und im CPT, keine Assoziationen konnten jedoch gefunden werden zwischen dem Abschneiden der Patienten in eben diesen beiden Verfahren und positiver Symptomatik.

Die Frage, ob exekutive Dysfunktionen an gewisse Phasen der Schizophrenie gebunden sind, oder ob sie eine ständig vorhandene Eigenschaft der Erkrankung

sind, stellten sich Reed et al. (114) im Jahre 2002. 42 schizophrene Patienten, 42 Patienten mit Psychosen aus anderen Ursachen und 73 nicht-psychotische psychiatrische Patienten führten den WCST durch, wobei die schizophrene Gruppe ihrerseits nochmals in akut-psychotisch und nicht-psychotisch unterteilt wurde. Es wurden signifikant mehr Defizite der exekutiven Funktionen bei der schizophrenen Gruppe gefunden als in der Gruppe der aus anderen Ursachen psychotischen Patienten und in der Gruppe der nicht-psychotischen psychiatrisch Kranken. Zwischen den psychotischen und nicht-psychotischen Schizophrenen jedoch gab es keine signifikanten Unterschiede in der Durchführung des WCST, man fand die Defizite sowohl in der einen als auch in der anderen Gruppe.

Zalla et al. (115) führten vier verschiedene Tests, nämlich den Verbal Fluency Test, den Stroop Test, den WCST und den Trail Making Test (TMT) an 25 Schizophrenen und an 22 ihrer erstgradigen Verwandten durch, wobei heraus kam, dass zwar die Patienten in allen vier Testergebnissen signifikant unter denen der gesunden Kontrollgruppe lagen, aber auch dass die Angehörigen im Stroop Test deutlich langsamer waren und die Farbe öfter falsch benannten als die Vergleichsgruppen, was hinweist auf eventuelle genetische Komponenten, die zu fehlender Inhibition und gestörter selektiver Aufmerksamkeit führen.

Eine andere Autorengruppe (116) schrieb 1995, dass die exekutiven Funktionsauffälligkeiten im WCST beständig blieben, auch wenn die klinische Symptome des Akutstadiums abnehmen.

### **3.3.2 Ergebnisse aus verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren**

Es gab eine Studie im Jahr 2006 (117), die sich damit beschäftigte, heraus zu finden, inwieweit Patienten, die sich in ihrer ersten schizophrenen Erkrankungsepisode befanden und noch keine Antipsychotika erhalten hatten, unter exekutiven Dysfunktionen leiden. Dazu vollzog man an 78 Patienten und 60 gesunden Kontrollprobanden eine Testbatterie, in der verschiedene kognitiv-exekutive Funktionskomponenten, wie Initiative, Flexibilität, Inhibition oder

Daueraufmerksamkeit enthalten waren. Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie waren:

- 1) Auch in der ersten Episode der Erkrankung zeigten die Patienten schon Defizite in einzelnen exekutiven Funktionen.
- 2) Bei diesem Patientenkollektiv konnte zwar eine schlechte Daueraufmerksamkeit gefunden werden, jedoch vergleichbare Ergebnisse im Planen und in der Ressourcenverteilung von Aufmerksamkeit, im Gegensatz zu chronisch schizophrenen Menschen.
- 3) Innerhalb der Gruppe der Patienten konnte man an Hand der Testergebnisse fünf Subgruppen erkennen, nämlich von jenen, die in allen Komponenten gute Ergebnisse hatten bis zu jenen, die in allen Bereichen deutlich eingeschränkt waren. Dabei wurde ersichtlich, dass jene, die überall schlechter waren als die Kontrollgruppe auch deutlich mehr Negativsymptomatik hatten und auch schlechtere soziale Fähigkeiten aufwiesen. Signifikante Korrelationen zu Positivsymptomatik konnten nicht ermittelt werden.
- 4) Es wurde also einerseits gezeigt, dass diese Dysfunktionen zwar einerseits schon sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten, dass sie sich aber andererseits im Laufe der Zeit verschlechtern.

### **Perseverationen im WCST**

In mehreren Studien (119, 120, 121, 122) fiel auf, dass schizophrene Patienten im WCST mehr perseverative Fehler machen. Unter Perseveration versteht man das „Haftenbleiben an Vorstellungen bzw. beharrliches Wiederholen von Bewegungen oder Wörtern auch in unpassendem Zusammenhang“(118).

Crider (119) suchte in der Literatur nach Zusammenhängen zwischen Perseverationen bei Schizophrenen und klinischer Symptomatik und fand teils sehr widersprüchliche Ergebnisse, in denen es einerseits heißt, dass perseverative Fehler mit Affektverflachung und Sprachverarmung einhergehen, aber auch dass es Korrelationen mit positiven Symptomen gibt. Erklärt wird die erhöhte Perseverationsrate bei schizophrenen Patienten in der Arbeit von Crider

(119) so, dass die Patienten ihre Kapazitäten, die gebraucht werden, wenn es darum geht, Information kontrolliert zu verarbeiten und gleichzeitig Handlungen, die für die Situation unpassend sind, zu unterdrücken, nicht ausreichend ausschöpfen können.

Auch Abbruzzese et al. (120) setzten sich mit der Frage auseinander, wie sich Perseverationen in den klinischen Subtypen der Schizophrenie verhalten. 141 schizophrene Patienten wurden in eine paranoide und eine nicht-paranoide Gruppe eingeteilt und deren Leistung im WCST mit jener von 59 gesunden Kontrollprobanden verglichen, wobei die Anzahl der gefundenen Kategorien (siehe Erklärung WCST in der Einleitung der vorliegenden Arbeit), die Gesamtanzahl der Fehler und die Anzahl der perseverativen Fehler gemessen wurden, die so definiert waren, dass ein Fehler immer dann als perseverativ galt, wenn jene Antwort, die zwar zuvor richtig gewesen war, ständig wiederholt wurde. Auch die Schwere der Symptomatik wurde an Hand von Scores bestimmt. Das Patientenkollektiv war in allen drei gemessenen Punkten signifikant schlechter als die Kontrollgruppe. Man fand weder Leistungsunterschiede im Geschlecht, noch in der Art der medikamentösen Therapie. Die Patienten aus der Gruppe „paranoid“ jedoch machten mehr perseverative Fehler als die anderen beiden Gruppen, während die beiden Patientengruppen („paranoid und nicht- paranoid“) sich weder signifikant in der Gesamtanzahl der Fehler, noch in der Anzahl der gefundenen Kategorien voneinander unterschieden. Die Autoren verbanden Perseverationen mit Beeinträchtigungen im präfrontalen Kortex (PFC) und schlossen aus ihren Ergebnissen, dass bei paranoiden schizophrenen Patienten dieser Teil des Frontalhirns mehr gestört ist, was sich auch durch formale Denkstörungen, Halluzinationen und ein besseres Ansprechen auf Antipsychotika äussert.

Lanser et al. (121) untersuchten in ihrer Arbeit die möglichen Hintergründe, warum es bei schizophrenen Patienten zu vermehrten perseverativen Fehlern im WCST kommt. Dazu wurde der WCST an 39 Schizophrenen und 36 Kontrollprobanden durchgeführt und auch beachtet, in wie weit eine Führung und Hinweise von den Patienten angenommen werden konnten. Wenn nämlich die Fähigkeit, einen Plan für die folgenden Handlungsschritte zu erstellen, fehlt, kann der Betroffene auch nicht von einem Hinweis profitieren. Nach der Testdurchführung wurde die Gruppe

der Patienten in zwei Untergruppen geteilt, nämlich je nach der Anzahl ihrer perseverativen Fehler. Gezeigt wurde, dass jene Patienten die viele perseverative Fehler gemacht hatten, auch nicht von Hilfe von außen profitieren konnten, was dafür spricht, dass sie nicht in der Lage waren, einen Plan für das richtige Kartensortieren zu erstellen, es fehlte quasi die Strategie.

Auch die Tatsache, dass es in einer Studie (122) weniger Perseverationen gab, wenn den Patienten die Kategorien vorher genau erklärt wurden, was eine Strategie also ersetzt, passt zu diesem Ergebnis. Es fehlen also eher die Ansätze zur Lösung einer Aufgabe als deren Umsetzung.

### **Entwicklung von Strategien und Problemlösungsverfahren im Tower of London (TOL) bzw. im Tower of Hanoi (TOH)**

Verschiedene Studien (123, 124, 125, 126) machten sich die Untersuchung der Strategiebildung und der Art, wie schizophrene Patienten Aufgabenstellungen im schon erklärten TOH und TOL zu lösen versuchen, zum Ziel.

Golberg et al. (123) wandte zwei Versionen des TOH an einem Patienten- und einem gesunden Kontrollkollektiv an, nämlich eine Version mit drei Scheiben, mit der man besser das Planen und Problemlösen untersuchen kann, und eine Version mit vier Scheiben, die schwieriger ist und ein Defizit hier eher auf Basalganglienstörungen als auf präfrontale Beeinträchtigungen hinweist. Die Schizophrenen waren erwartungsgemäß schlechter als die Kontrollprobanden, was sich darin zeigte, dass sie signifikant mehr Spielzüge brauchten, um die gestellte Aufgabe zu lösen. Aber die Patienten waren sowohl in der ersten als auch in der zweiten Version konstant in der Leistung und nachdem sie die Aufgabe mehrere Tage lang wiederholt hatten, wurden die Ergebnisse durchaus mit jenen der Kontrollgruppe vergleichbar. Die Autoren wiesen also darauf hin, dass bei diesen Patienten eher ein präfrontales Defizit als eine Störung der Basalganglienfunktion vorlag.

Eine ähnliche Studie (124) ließ den TOL an 30 schizophrenen Patienten und 27 psychisch Gesunden durchführen, wobei erneut gezeigt werden konnte, dass die

Patienten deutlich mehr Züge brauchten, weniger Probleme lösten und auch verlängerte Antwortlatenzen hatten, wobei hierfür auch eine positive Korrelation mit Negativsymptomatik gefunden werden konnte, die ebenfalls im Rahmen der Studie evaluiert wurde. Die Autoren schließen aus der Tatsache, dass die Patienten mehr Züge brauchten, auf ein Planungsdefizit, das zur eingeschränkten Fähigkeit, Probleme zu lösen, führt. Die Denkzeit wurde rechnerisch an die generelle Verlangsamung der Patienten angepasst, wobei sich zeigte, dass die sie nicht unbedingt länger brauchten, um ihre Züge zu planen, nur die Pläne an sich waren nicht sorgfältig genug.

Bustini et al. (125) fanden ebenfalls heraus, dass schizophrene Patienten sowohl im WCST als auch im TOH deutlich unter der Norm lagen, was für Planungs- und Problemlösedefizite spricht. Weiters schrieben die Autoren, dass der Grund für die relativ hohe Anzahl an gegen die genau aufgeschriebenen Regeln verstoßenden Spielzüge, möglicherweise an der fehlenden Hemmung und an der gestörten Selbstüberwachung und –kontrolle liegen könnte.

An Hand einer Studie (126), die die Ergebnisse des TOH von Schizophrenen, traumatisch Hirngeschädigten und Gesunden verglich, konnte gezeigt werden, dass zwar sowohl die schizophrenen als auch die hirngeschädigten Patienten mehr Züge brauchten als die Kontrollgruppe, aber auch, dass die schizophrene Gruppe signifikant mehr Züge vollzogen, die gegen die Regeln verstießen. Die Gruppe der Hirngeschädigten wurde genauer unterteilt in die anatomische Lokalisation der Läsion und danach nochmals die TOH Leistungen verglichen. Dabei kam heraus, dass die schizophrenen Patienten ähnliche Anzahl an Zügen brauchten wie die frontal Geschädigten, aber auch, dass die Planungszeit, die benötigt wurde, um die erste Aktion zu setzen, eher jener der posterior Geschädigten entsprach. Die Autoren meinten daher, dass sich das Gesamtbild der Planungsdefizite nicht allein nur durch eine Läsion an einer bestimmten Stelle erklären lassen.

### **3.3.3 Exekutive Dysfunktionen in Bezug auf das Alltagsleben**

Um beurteilen zu können, in wie weit exekutive Funktionsstörungen das Alltagsleben von schizophrenen Patienten beeinträchtigen, führten Semkowska et al. (127) eine Studie durch, bei der einerseits bei 27 Schizophrenie-Patienten die psychiatrischen Symptome erfasst und die exekutiven Dysfunktionen an Hand von neuropsychologischen Testungen evaluiert wurden und andererseits auch eine Aufgabe aus dem täglichen Leben gestellt wurde. Es gab auch eine aus 27 gesunden Probanden bestehende Vergleichsgruppe. Es sollte ein Gericht aus zwölf zur Auswahl stehenden ausgewählt, die fehlenden Zutaten dafür im Lebensmittelgeschäft besorgt und das Gericht im Anschluss für zwei Personen zubereitet werden. Es wurde auf Wiederholungen, Auslassungen und Fehler in der Reihenfolge der Handlungen geachtet. Die Patienten hatten in allen drei Unteraufgaben besonders hohe Raten an Auslassungen, wobei es auch eine Korrelation zwischen den Auslassungen und besonders schlechtem Abschneiden in allen durchgeführten neuropsychologischen Tests gab. Der Stroop Test hatte den aussagekräftigsten Wert in der Vorhersage, wie gut oder wie schlecht die Planung und Organisation der verlangten Tätigkeit sein würde. Ebenso wurde festgestellt, dass auch das Vorliegen von verstärkter Negativsymptomatik signifikant mit auffälligem und unpassendem Verhalten in der Ausführung der drei Unteraufgaben in Verbindung stand.

### **3.3.4 Einfluss von antipsychotischer Medikation auf exekutive Dysfunktion bei Schizophrenie**

Aus der Literatur weiß man, dass exekutive Dysfunktionen sowohl bei Patienten auftraten, die noch nie zuvor Antipsychotika erhalten hatten (117), als auch bei Menschen, die aus mehreren Gründen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie hatten (128).

O`Grada et al. (129) schrieben, dass exekutive Funktionsstörungen eng an negative Symptome gekoppelt sind, die ihrerseits besser durch atypische Neuroleptika behandelbar sind. Daraus ließe sich schließen, dass exekutive Dysfunktionen besser mit atypischen anstatt mit klassischen Neuroleptika behandelt werden sollten. Einige Autoren fanden heraus, dass sich die hemmende

Kontrollfunktion beim Schizophrenen sowohl mit Risperidon (130), als auch mit Olanzapin (131) deutlich verbessern ließ.

Harvey et al. (132) verglichen die Wirkung der beiden atypischen Antipsychotika Ziprasidon und Olanzapin auf kognitive Funktionen indem sie 136 schizophrene Patienten sechs Wochen lang mit Ziprasidon und 133 über den gleichen Zeitraum mit Olanzapin behandelten. Jeweils am Beginn und am Ende der sechs Wochen wurden sowohl die Positiv- und Negativsymptomatik bestimmt, als auch verschiedene neuropsychologische Verfahren, wie etwa der WCST, der Trail Making Test oder der CPT, angewendet, um die kognitiven Funktionen beurteilen zu können. Nach Ablauf der sechs Wochen hatten sich Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Geschwindigkeit im Ablauf von Bewegungen und die exekutiven Funktionen in beiden Gruppen signifikant verbessert, wobei es keinen deutlichen Unterschied zwischen der mit Ziprasidon oder der mit Olanzapin behandelten Gruppe gab. Beide atypischen Neuroleptika hatten einen günstigen Einfluss auf die kognitiven Leistungen der Schizophrenie-Patienten.

Clozapin erwies sich in zwei Studien (133, 134) ebenfalls als wirkungsvoll gegen kognitive Störungen. Hagger et al. (133) überprüften verschieden kognitive Leistungen, darunter auch die exekutiven Funktionen von 36 Schizophrenie-Patienten vor Therapiebeginn mit Clozapin, nach sechs Wochen und nochmals nach sechs Monaten Therapie mit Clozapin und stellten fest, dass sich sowohl Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen als auch einige der durchgeführten exekutiven Funktionstests verbessert hatten. Die Autoren nahmen diese Ergebnisse zum Anlass, zu schreiben, Clozapin könnte daher einen günstigen Einfluss auf die sozialen Fähigkeiten der Patienten haben.

Fujii et al. (134) konnten ebenfalls eine deutliche Verbesserung kognitiver Funktionen, einen Trend für besseres Abschneiden im WCST als Zeichen für positive Beeinflussung der exekutiven Funktionen eingeschlossen, beobachten.

Remillard et al. (135) untersuchten 2005 die Wirkung eines anderen atypischen Neuroleptikums, nämlich Risperidon, auf exekutive Funktionen bei schizophrenen Patienten. Über ein Jahr lang wurden 15 Patienten mit Risperidon und 16

Patienten mit Haloperidol behandelt. An diesen Patienten und 17 gesunden Kontrollprobanden wurde zu Beginn des Jahres, nach drei, nach sechs und nach zwölf Monaten der WCST durchgeführt. Die Positiv- und Negativsymptomatik der Patienten wurde ebenfalls bestimmt. Die Studie ergab, dass alle Schizophrenie-Patienten in allen gemessenen Bereichen des WCST deutlich schlechter waren, als die Kontrollgruppe, unabhängig davon, ob mit Risperidon oder Haloperidol behandelt wurde. Diese Ergebnisse blieben über das ganze Jahr hinweg beständig, was zeigt, dass beide Wirkstoffe keinen wirksamen Effekt auf die Durchführung des WCST hatten, woraus sich schließen lässt, dass exekutive Funktionen sich nicht durch Risperidon oder Haloperidol verbessern lassen. Die Negativsymptomatik hingegen konnte mit Risperidon, nicht aber mit Haloperidol signifikant vermindert werden.

Zu einem gegenteiligen Schluss kamen Borkowska et al. (136) in einer Studie, in der 22 schizophrene Patienten vier Wochen lang mit Risperidon behandelt wurden, wobei die psychiatrische Symptomatik und die kognitiven Funktionen vor und nach diesen vier Wochen untersucht wurden. Unter anderem wurden der Trail Making Test, der Stroop Test, der WCST durchgeführt, wobei die Ergebnisse mit jenen einer aus 22 Probanden bestehenden Kontrollgruppe verglichen wurden. Es konnte eine deutliche Verbesserung der Psychopathologie, also der Positiv- und Negativsymptome festgestellt werden. Auch das Abschneiden in den Tests hatte sich nach einem Monat Risperidon-Therapie signifikant verbessert, wobei die Ergebnisse der Patienten trotzdem noch unter jenen der gesunden Probanden lagen. Eine Korrelation zwischen der Abnahme der Ausprägung negativer Symptome und dem Verbessern im Trail Making Test, im Stroop Test und im WCST ließ sich ebenfalls beobachten. Dass diese Ergebnisse auf einen Lerneffekt beruhten, weil die Tests ja zweimal durchgeführt wurden, hielten die Autoren für unwahrscheinlich, weil die verwendeten Tests zwar das Arbeitsgedächtnis mit einbeziehen, aber eine einzige Testsession nicht ausreichend für einen Lerneffekt wäre. Die Autoren sehen in ihren Ergebnissen einen weiteren Hinweis darauf, dass die Prozesse, die zu negativen Symptomen führen auch kognitive Einschränkungen bei Schizophrenie-Patienten mit verursachen, auch weil die Therapie mit Risperidon diese beiden Erscheinungen in ihrer Studie verbessern, wenn auch nicht vollkommen normalisieren konnte.

## **3.4 Auffälligkeiten in EEG und MRT bei Schizophrenie**

### **3.4.1 EEG-Studien**

Das Elektroenzephalogramm bietet eine aussagekräftige Möglichkeit, die funktionellen Vorgänge im Gehirn Schizophrener zu untersuchen und ist außerdem günstig und nahezu ubiquitär vorhanden, wird von den Patienten gut toleriert und zeigt die Veränderungen zeitlich auf Millisekunden genau dann an, wenn sie im Gehirn auch entstehen (137).

Grundsätzlich unterscheidet man je nach Aktivität des Gehirns (138):

- Alpha-Wellen, die eine Frequenz von 8-12/min haben
- Beta-Wellen, 13-30/min
- Theta-Wellen 4-7/min
- Delta-Wellen 0,5-3/min

Es gibt verschiedenste ereigniskorrelierte Potenziale (ERP), die bei schizophrenen Patienten auffällig sein können, wie etwa MMN oder GBR (137). In dieser Arbeit soll besonders auf die P300 Welle, oder auch P3 oder P3b (137), eingegangen werden.

Es wurde herausgefunden, dass die Amplitude von P300 jenen Aufmerksamkeitsressourcen, die auf einen bestimmten Reiz gelenkt werden, entspricht (139).

Das P300 Potenzial lässt sich gut durch einen Test auslösen, bei dem der Proband einen Zielreiz aus einer Reihe sich wiederholender Stimuli herausfiltern muss, wobei P300 je nachdem auftritt, wie schwierig es für den Probanden ist, den Zielton von den anderen Tönen zu unterscheiden, normalerweise aber nach 300 ms. Diese Welle ist niedriger in ihrer Amplitude und hat eine längere Latenzzeit bei Menschen mit kognitiven Einschränkungen. Es wird angenommen, dass die P300 Welle die Informationsverarbeitung im Gehirn widerspiegelt (140).

Cortinas et al. (89) beschäftigten sich mit der Frage, inwieweit die „Novelty-P3“ Komponente aus der P300-Familie bei Schizophrenen verändert ist. „Novelty-P3“ wird typischerweise ausgelöst durch plötzliche, ablenkende Reize, die für das, womit man sich gerade beschäftigt, irrelevant sind und ist wahrscheinlich gleichbedeutend (141) mit der so genannten P3a Komponente, die ebenfalls fronto-central bei plötzlich auftretenden Störstimuli abgeleitet werden kann. Um die Rolle dieser Komponente also genauer zu beleuchten, stellten Cortinas et al. (89) folgende Aufgabe an 19 schizophrene Patienten und 19 gesunde Probanden: Es sollten Buchstaben und Zahlen auf einem Monitor möglichst rasch zugeordnet werden, während die Teilnehmer gleichzeitig regelmäßig Standardtöne und hervorstechende Reiztöne, wie zum Beispiel das Klingeln eines Telefons, über Kopfhörer vorgespielt bekamen. Dabei sollten sie den auditorischen Teil der Aufgabe einfach nicht beachten und sich ganz auf die Buchstaben konzentrieren. Gleichzeitig wurde ein EEG aufgezeichnet. Beim Auftreten der hervorstechenden Ablenkerstimuli kam es in beiden Gruppen zu einer verlängerten Reaktionszeit beim Klassifizieren der Buchstaben und Zahlen, ein Effekt, der aber bei den Schizophrenen deutlich stärker war, was zeigt, dass schizophrene Patienten anfälliger für sind, sich ablenken zu lassen. Die Amplitude der „Novelty- P3“ Komponente war bei den Patienten vor allem rechts präfrontal erniedrigt, während das Potenzial bei den Gesunden gleichmäßig verteilt war. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, die sowohl die ERP-Aufzeichnung als auch Auswertung der Aufgabe umfassten, dass bei den Patienten eine abgeschwächte „novelty- P3“ Komponente vorlag. Diese Abshwächung entstand durch gestörtes unbewusstes Mobilisieren von Aufmerksamkeitskapazitäten für irrelevante Stimuli, in Zusammenhang mit leichter Ablenkbarkeit, die sichtbar wurde an den längeren Reaktionszeiten, wenn Störfaktoren über die Kopfhörer präsentiert wurden.

Um P300-Komponenten von Patienten mit chronischer Schizophrenie, von Patienten, deren Schizophrenie erst kürzlich zum ersten Mal auftrat und von Menschen, die ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung dieser Erkrankung haben, untereinander zu vergleichen, führten van der Stelt et al. (142) eine Studie mit zehn Hochrisikopatienten, zehn erst seit Kurzem Erkrankten, 14 chronisch Schizophrenen, 14 gesunden Kontrollprobanden, deren Alter dem, des Durchschnittsalters der beiden ersten Gruppen entsprach und 14 weiteren

Kontrollprobanden, die jeweils etwa gleich alt waren, wie die Patienten aus der Gruppe der chronisch schizophrenen Patienten, durch. Es wurde von allen Teilnehmern während einer so genannte „auditory oddball“ Aufgabe, bei der zwei Arten von Tönen präsentiert wurden, einmal regelmäßige Standardtöne und einmal in der Frequenz ganz anders beschaffene Zieltöne, auf die reagiert werden sollte, eine Aufzeichnung der Hirnpotentiale vorgenommen. Was Reaktionszeit und Trefferquote anging, waren die beiden Patientengruppen in etwa gleich und auch die beiden Kontrollgruppen gleich gut, wenn auch die letzteren signifikant besser abschnitten als die Ersteren. Die Hochrisikogruppe war leistungsmäßig etwa in der Mitte zwischen Patienten- und Kontrollgruppen. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die schon erkrankten Patienten, als auch die Hochrisikogruppe deutlich abnormale, weil kleinere P300 Amplituden aufwiesen. Bei den schon Erkrankten, vor allem bei jenen, die chronisch schizophren waren, konnte man beobachten, dass die abnormalen P300 vor allem links temporal aufgezeichnet wurden, während die Hochrisikogruppe die kleineren P300 Wellen symmetrisch verteilt hatten. Außerdem gab es eine signifikante Korrelation zwischen einer niedrigen P300 Amplitude und einer niedrigeren Trefferquote beziehungsweise einer längeren Reaktionszeit. Eine Neuroleptika-Therapie und die Schwere des klinisch vorliegenden Bildes nahmen keinen signifikanten Einfluss auf Amplitude oder Latenz der P300 Welle. Diese Ergebnisse ließen die Autoren darauf schließen, dass die Veränderungen der P300 Welle beständige und von der Phase der Schizophrenie unabhängige Kerneigenschaften der Erkrankung darstellen.

Juckel et al. (143) konnten zeigen, dass schizophrene Patienten, die stabil waren und über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet wurden, dennoch erniedrigte P300 Wellen hatten, und zwar stand diese Tatsache in Korrelation mit besonders hohen Residualsymptomen, vor allem mit Denkstörungen, was wiederum auf niedrige P300 Amplituden als eine Kerneigenschaft der Erkrankung deuten würde, die nicht an den jeweiligen Zustand des Patienten gebunden sein muss.

Jeon und Polich (56) führten eine Meta-Analyse durch, die als Ergebnis brachte, dass es in der von ihnen untersuchten Literatur sowohl Assoziationen negativer als auch positiver Symptomatik mit einer Reduktion der P300 Amplitude bei den

schizophrenen Patienten gab. Sie schrieben weiter, dass eine erniedrigte P300 Amplitude auf eingeschränkte Möglichkeiten der Mobilisierung der Aufmerksamkeitsressourcen schließen ließ. Daher macht die P300 Amplitudenreduktion eine Störung im Informationsverarbeitungsvorgang sichtbar.

Aber nicht nur aus den ERPs kann man Abweichungen von der Norm bei Schizophrenen sehen, auch das Ruhe- EEG zeigte in einer Studie von Sponheim et al. (144) Auffälligkeiten. Dabei wurde bei 44 Schizophrenen, die sich in ihrer ersten Krankheitsepisode befanden, bei 58 chronisch Schizophrenen und bei 102 gesunden Kontrollprobanden ein EEG im Ruhezustand aufgezeichnet. Es wurde ersichtlich, dass sich die gemessenen Hirnströme beider Patientengruppen eher mehr im Delta- und Theta- Frequenzbereich befanden und weniger im Alpha-Bereich als im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nachdem diese Abweichungen in beiden Gruppe vorhanden waren, vermuteten die Autoren, dass es sich hier um beständige Erkrankungsmerkmale handelte, unabhängig von Dauer und Phase der Schizophrenie und unabhängig von der antipsychotischen Therapie, und dass diese Erscheinungen einmal mehr auf funktionelle Störungen im Gehirn hinwiesen.

### **3.4.2 Das EEG als diagnostisches Hilfsmittel bei Schizophrenie**

Winterer et al. (145) erarbeiteten ein Konzept, das es möglich machen sollte, schizophrene Patienten mit Hilfe von elektroфизиologischen Methoden zu erfassen und zu klassifizieren. Dazu wurde sowohl ein zweiminütiges Ruhe-EEG, als auch ein EEG während einer Aufgabe aufgezeichnet, bei der die Teilnehmer mit geschlossenen Augen so schnell wie möglich hohe und tiefe Tönen mittels drücken einer Taste mit der rechten (für die hohen Töne) beziehungsweise mit der linken Hand (für die tiefen Töne) ausschalten sollten. Es wurden die Reaktionszeit und die fehlerhaft zugeordneten Töne gemessen. In diese Studie waren 55 schizophrene, 21 schizotype und 67 depressive Patienten, sowie 245 gesunde Probanden eingebunden, wobei die elektroфизиologischen Daten statistisch ausgewertet wurden. Man konnte an Hand der elektroфизиologischen Daten Schizophrene von Gesunden unterscheiden, wobei eine Unterscheidung von Patienten mit Depressionen und schizotypen Störungen von Gesunden und

Schizophrenen nicht sicher gelang, was bedeutet, dass die Zuverlässigkeit der Klassifizierung zwischen „gesund“ und „schizophren“ nur dann hoch war, wenn keine depressiven oder schizotypen Patienten eingeschlossen waren. 77% der Getesteten wurden richtig als gesund oder schizophren erkannt. Patienten mit deutlichen negativen Symptomen zeigten auch verlängerte Reaktionszeiten und wurden durch die auffallenden EEG-Parameter richtig klassifiziert, während solche, die mehr Positivsymptomatik aufwiesen und kürzere Reaktionszeiten hatten, fälschlicherweise als gesund klassifiziert wurden, weil sich ihre EEG-Parameter nicht sehr von jenen der gesunden Kontrollprobanden unterschieden. Auch waren die durch die Aufgabe evozierten Potenziale aussagekräftiger als das Ruhe-EEG, das nicht signifikant zur richtigen Klassifizierung beitragen konnte. Außerdem konnte eine frontale Frequenzverlangsamung bei den schizophrenen Patienten festgestellt werden, die laut Autoren für eine frontale Dysfunktion spricht.

Auch eine andere Arbeitsgruppe (146) kam zu dem Ergebnis, dass sich bei schizophrenen Patienten eine verlangsamte Frequenz im Frontalbereich ableiten ließ, die einher ging mit einer verminderten Stoffwechselleistung des Frontallappens, ersichtlich in der PET, was auch in dieser Studie auf eine herabgesetzte Leistung der frontalen Funktionen schließen ließ.

Boutros et al. (147) studierten in ihrer Meta-Analyse zum diagnostischen Einsatz von EEG-Veränderungen bei Schizophrenie Ergebnisse aus der Literatur durch und fanden heraus, dass die Mehrheit der Arbeiten eine Verlangsamung der Frequenz vor allem frontal feststellen konnte. Diese gesteigerte frontale Delta-Aktivität schien also ein zuverlässiger Marker für die Erkrankung zu sein und so schlugen die Autoren vor, dass es Sinn machen würde, daraus einen klinischen Test zu erarbeiten.

### **3.4.3 EEG- Veränderungen als Hinweis auf Vulnerabilität und genetische Zusammenhänge**

Clementz et al. (148) ließen Ruhe-EEGs von 50 schizophrenen Patienten in ihrem ersten Erkrankungsschub, von 55 Verwandten dieser Patienten, und von 113

gesunden Kontrollprobanden anfertigen. Von einem Großteil dieses Kollektivs wurde innerhalb von neun Monaten nochmals ein EEG aufgezeichnet, das sich zum vorherigen nicht signifikant verändert hatte. Während die schizophrenen Patienten vermehrt Delta- und Thetawellen zeigten, hatten die weiblichen Verwandten der Schizophrenen niedrigere Alpha-Frequenzen, was darauf hinwies, dass es auch bei nicht erkrankten Verwandten schon Störungen im Ablauf der frontalen Funktionen gab.

Auf die Arbeit von van der Stelt et al. (142) wurde zuvor schon einmal eingegangen, in der festgestellt werden konnte, dass nicht nur die bereits manifest Erkrankten, sondern auch jene Probanden, die aus verschiedenen Gründen, wie etwa einem in letzter Zeit beobachtbaren kognitiven Verfall zusammen mit einem an Schizophrenie erkrankten Familienmitglied als genetisches Risiko, vermehrt gefährdet waren, eine Schizophrenie zu entwickeln, signifikant kleinere Amplituden der P300 Welle hatten und auch in der Durchführung der Aufgabe, bei der Trefferquote und Reaktionszeit gemessen wurden, schlechter abschnitten als die gesunde Kontrollgruppe. Die Abweichungen von der Norm in der P300-Amplitude zeigte laut Autoren eine erhöhte Empfänglichkeit für die Erkrankung, noch bevor psychotische Symptome nachweisbar waren.

Mit der genetischen Komponente von ERPs beschäftigte sich die „Maudsley Family Study“ (149), bei der 33 Schizophrene aus 16 mehrfach betroffenen Familien, 57 ihrer nicht-erkrankten erstgradigen Verwandten und 32 gesunde Kontrollprobanden eine Aufgabe durchführten, bei der es darum ging, auf einen bestimmten Zielton zu reagieren, wobei zugleich die ERPs N100, N200 und P300 aufgezeichnet wurden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden bei den schizophrenen Patienten sowohl signifikant verlängerte Latenzzeiten und verminderte Amplituden von N100, N200 und P300. Die Gruppe der Verwandten wies ebenfalls längere Latenzzeiten und kleinere Amplituden von N200 und P300 auf, wobei sowohl die Latenz signifikant kürzer, als auch die Amplituden signifikant größer waren, als bei den schizophrenen Patienten. Diese hohe Prävalenz von ERP Auffälligkeiten bei den Familienmitgliedern schizophrener Patienten, spricht sehr dafür, dass es eine genetische Prädisposition für die Erkrankung gibt, die durch diese Marker sichtbar gemacht werden kann.

### 3.4.4 MRT-Studien

Bisher wurden in dieser Arbeit hauptsächlich Studien vorgestellt, die sich mit funktionellen Defiziten bei Schizophrenie- Patienten befassen haben, doch es gibt zahlreiche Studien, die zeigen konnten, dass es auch strukturelle Auffälligkeiten in den Gehirnen der Betroffenen geben kann (150, 153-159).

Davatzikos et al. (150) untersuchten mit Hilfe der MRT die graue Substanz, bestehend aus den Neuronen (151), die weiße Substanz, bestehend aus den Nervenfasern (152), und das Volumen des Liquor cerebrospinalis von 69 schizophrenen Patienten, die entweder noch nie oder erst seit Kurzem Neuroleptika erhalten hatten, und von 79 Kontrollpersonen. Die Patientengruppe zeigte signifikant weniger graue Substanz und ein um etwa 20% größeres Liquor-Volumen als die Kontrollgruppe, keine bedeutsamen Unterschiede gab es jedoch in der Menge der weißen Substanz. Das Ausmaß dieser Erscheinungen bei den Patienten war unabhängig von der Dauer der Erkrankung und der Schwere der psychiatrischen Symptome. Diese Verminderungen an Hirnsubstanz bei der Patientengruppe war nach genauer Analyse jedoch keineswegs diffus verteilt, sondern an manchen Arealen stärker ausgebildet als an anderen, allen voran am präfrontalen Kortex, dessen Funktion, wie schon vorher beschrieben, beim Schizophrenen eingeschränkt ist.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Shenton et al. (153), die im Rahmen einer Literaturrecherche 30 Studien fanden, die auf unterschiedliche strukturelle Veränderungen im Frontalhirn von schizophrenen Patienten mittels MRT stießen.

Auch Goldstein et al. (154) fanden in einer MRT- Studie an schizophrenen Patienten und gesunden Probanden eindeutige Substanzverluste in den paralimbischen Strukturen und im mittleren frontalen Gyrus, frontoorbitale und präfrontale Kortexareale mit eingeschlossen.

Wible et al. (155) untersuchten die Volumina der präfrontalen grauen und weißen Substanz von 17 chronisch Schizophrenen, die zum Teil unter starker

Negativsymptomatik litten, und 17 Kontrollpersonen. Diese Studie brachte im Gegensatz zur schon besprochenen Studie von Davatzikos et al. (150) das Ergebnis, dass es zwar keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Volumens der grauen Substanz präfrontal gab, aber, dass die Patientengruppe rechts präfrontal signifikante Verminderungen der weißen Substanz hatte. Je stärker die Ausprägung der Negativsymptomatik bei den Patienten war, umso niedriger waren auch die Volumina der weißen Substanz. Die Autoren sahen in diesen Ergebnissen einmal mehr einen eindeutigen Hinweis darauf, dass für das Verstehen und den Ursprung der Symptomatik der Schizophrenie die präfrontalen und temporalen Regionen besonders wichtig sind.

Hingegen fanden Sigmundsson et al. (156) bei einem aus 27 Schizophrenie-Patienten bestehenden Kollektiv einerseits Reduktionen der grauen Substanz im Temporallappen inklusive der limbischen Strukturen und auch im medialen frontalen Gyrus, andererseits gab es aber auch verminderte Volumina der weißen Substanz in diesen Regionen.

Um die Zusammenhänge zwischen Abnahme der grauen Substanz und Dauer der Erkrankung näher zu beleuchten, führten Premkumar et al. (157) an 64 schizophrenen Patienten und 25 gesunden Kontrollpersonen eine MRT-Untersuchung und eine neuropsychologische Testung durch. Es gab eine Korrelation zwischen Dauer der Erkrankung und Reduktion der grauen Substanz unter anderem im linken präfrontalen Kortex, im rechten mittleren frontalen Kortex und im linken Kleinhirn. Je länger nämlich die Erkrankung schon dauerte, umso weniger graue Substanz konnte in den erwähnten Regionen gefunden werden. Die gesamte Patientengruppe hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger graue Substanz im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Je größer das Volumen der grauen Substanz war, umso besser waren die Leistungen in den Tests zu Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis. Um zu untersuchen, inwieweit die Veränderungen, die bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer auftraten vom Alter abhängig waren, wurden dieselben Areale bei der Kontrollgruppe betrachtet und es wurde ersichtlich, dass es hier Assoziationen zwischen Alter, verminderter grauer Substanz im linken Gyrus fusiformis, Liquor-Volumensteigerung um das Kleinhirn und einen gerade nicht signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und

grauer Substanz des dorsomedialen PFC gab. Daraus schlossen die Autoren, dass sich diese Strukturen sowohl wegen des fortschreitenden Alters, als auch wegen der langen Krankheitsdauer veränderten, während der rechte Gyrus frontalis medius vor allem empfindlich auf die Langzeitschädigungen der Schizophrenie an sich zu sein schien.

Zum Ergebnis, dass diese frontale Atrophie fortschreitend ist, kamen Vidal et al. (158), die im Laufe eines Zeitraum von fünf Jahren mehrmals MRT-Untersuchungen an zwölf schizophrenen Patienten, die schon vor dem zwölften Lebensjahr erstmals psychotische Symptome boten, durchführten. Dabei ließ sich im obereren mittleren frontalen Gyrus ein Verlust von 5% grauer Substanz pro Jahr ermitteln.

Mit der Thematik der strukturellen Gehirnveränderungen bei Erkrankungsbeginn im Kindesalter setzten sich auch Rapoport et al. (159) auseinander. Es wurden zwei MRT-Untersuchungen an 15 schizophrenen Patienten mit Beginn der Erkrankung vor dem zwölften Lebensjahr und 34 gesunden jugendlichen Kontrollprobanden durchgeführt, einmal am Anfang der Beobachtungen und ein zweites mal nach rund vier Jahren. Es wurde festgestellt, dass die gesunde Gruppe zwar auch eine Verminderung der grauen Substanz im Stirn- und Scheitellappenbereich zeigte, dass Volumenreduktion der grauen Substanz frontal und parietal der Patientengruppen jedoch um ein Vierfaches größer war als bei der Kontrollgruppe. Dazu kam noch eine erhebliche Abnahme der grauen Substanz in Schläfenlappenbereich.

### **3.4.5 fMRT- Studien**

Auch die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie wird in der Schizophrenie-Forschung immer mehr eingesetzt, um strukturelle und funktionelle Defizite in Einem darstellen zu können.

Fu et al. (160) ließen fMRT-Untersuchungen an drei verschiedenen Gruppen durchführen, nämlich an neun schizophrenen Patienten mit akut psychotischer Symptomatik, an zehn schizophrenen Patienten in Remission und an elf

Vergleichspersonen. Gleichzeitig war es die Aufgabe der Testobjekte, so schnell wie möglich Wörter aufzuzählen, die mit jenen Buchstaben anfangen, die ihnen alle vier Sekunden abwechselnd präsentiert wurden. Auch die Symptomatik wurde evaluiert, um eine Aussage darüber liefern zu können, wie stark die Leistung des präfrontalen Kortex der untersuchten Teilnehmer einerseits vom klinischen Zustand und andererseits vom Schwierigkeitsgrad der Aufgabe abhing. Bei den gesunden Probanden kam es während dieser Aufgabe zu einer in der fMRT sichtbaren Aktivierung der Gyri frontales inferior und medius, der Gyrus cingulatus posterior und des Bereiches der Insel im Temporallappen. Auch in der Gruppen der akut psychotischen Patienten kam es zu einer vergleichbaren Aktivierung, aber die Gruppe der Patienten in Remission zeigte eine deutlich schwächere Aktivierung dieser Areale und wenn, dann betont links hemisphäriell. Beim Zusammenfassen der beiden Patientengruppen zu einer gesamten Schizophrenie-Gruppe wurde ersichtlich, dass diese Gruppe im Vergleich zu der gesunden Gruppe während der Aufgabe weniger Aktivierung im unteren Frontallappenbereich und im vorderen Bereich des Gyrus cingulatus hatte. Mit steigendem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe kam es bei den akut psychotischen Patienten zu einer signifikant vermehrten Aktivität im mittleren Frontallappen und im vorderen Gyrus cingulatus, nicht jedoch bei den Patienten in Remission. Die Autoren schrieben, mit ihren Ergebnissen gezeigt zu haben, dass es bei den untersuchten schizophrenen Patienten zwar frontale und vor allem präfrontale Funktionsstörungen gab, diese aber unterschiedlich, je nach Anforderungsausmaß und klinischem Zustandsbild, variierten.

Auch Gur et al. (161) führten eine fMRT- Studie durch, bei der 22 schizophrenen Patienten und 28 gesunden Kontrollprobanden während einer funktionellen Aufnahme der Gehirnleistungen eine visuelle Aufmerksamkeitsaufgabe gestellt wurde. Es wurden dabei abwechselnd Standardstimuli, besonders hervorstechende Bilder und eben die Zielbilder, auf die durch Drücken eines Pads reagiert werden sollte, gezeigt. Die Aufgabe war relativ einfach, weil in beiden Gruppen die Anzahl der Treffer und die Reaktionszeiten ähnlich gut waren. Es kam in beiden Gruppen während der Aufgabe zu Aktivierung von temporalen, parietalen und frontalen Arealen, wobei bei Patienten nicht alle Bereiche wie bei den Gesunden aktiviert waren. Es zeigten sich nämlich verminderte Aktivitäten im

Gyrus temporalis superior beidseits, im Thalamus und in den Basalganglien, aber auch in den oberen frontalen Bereichen, allesamt wichtig für die Informationsaufnahme und –verarbeitung. Auf der anderen Seite hingegen ließen sich aber bei den Patienten auch verstärkt aktivierte Areale finden, wie zum Beispiel den mittleren frontalen Gyrus, was laut Autoren möglicherweise eine Überforderung des Arbeitsgedächtnisses widerspiegelt und zeigt, dass sogar einfache Anforderungen das Arbeitsgedächtnis der Patienten mehr in Anspruch nehmen als bei Gesunden. Zusammenfassend stellten die Autoren fest, dass die Patienten zwar die wichtigen Areale zur Verarbeitung der Zielstimuli vermindert aktiviert hatten, aber bei den hervorstechenden ablenkenden Reizen hingegen in anderen Bereichen vermehrte Aktivität zeigten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass jene Patienten, die sowohl bei den Ziel- als auch bei den Nicht-Zielstimuli ähnliche Aktivierungsmuster hatten wie die gesunde Gruppe, auch eine nicht allzu stark ausgeprägte Symptomatik hatten, als Hinweis darauf, dass auch hier Zusammenhänge möglich sind.

### **3.4.6 Studien zu N-Acetylaspartat (NAA) als Marker für Frontallappendefizite bei Schizophrenie-Patienten**

Wie schon eingangs erwähnt, stellt das N-Acetylaspartat einen Marker dar, der die Intaktheit der Neurone (52) reflektiert und mit dem sich auch in der Schizophrenie-Forschung zahlreiche Studien (162-165) beschäftigt haben.

Mit Hilfe der Protonen-Magnetresonanzspektroskopie bestimmten Sigmundsson et al. (162) die Konzentrationen von N-Acetylaspartat, Cholin, Kreatin und Phosphokreatin im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) von 25 schizophrenen Patienten, die eher negative Symptomatik aufwiesen und von 26 gesunden Kontrollprobanden. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppe in der Menge der drei gemessenen Metaboliten, aber innerhalb der Patientengruppe gab es eine signifikant negative Korrelation zwischen der Schwere der Symptomatik und der vorhandenen Konzentration von NAA, das heißt, dass jene Patienten, die die niedrigsten Level an NAA im DLPFC hatten, die schwerste klinische Symptomatik und auch die am meisten beeinträchtigten sozialen Fähigkeiten hatten. Die Autoren sind der Meinung, dass

eine Verminderung des NAA im DLPFC daher als Markersubstanz für die präfrontalen Funktionen und für den Ausprägungsgrad der klinischen Symptome gesehen werden kann.

Mit der Frage nach den Zusammenhängen zwischen präfrontaler NAA-Konzentration und Schweregrad der Symptomatik setzten sich auch Callicott et al. (163) auseinander. Dazu wurden die Konzentrationen von NAA im präfrontalen Kortex von 36 Schizophrenie-Patienten und 28 gesunden Vergleichspersonen gemessen und die Symptomatik der Patienten evaluiert. Das Verhältnis von NAA/Kreatin war bei in der Patientengruppe signifikant herabgesetzt und es gab eine signifikante Korrelation zwischen dem evaluierten Schweregrad der klinischen Symptome und der Konzentration von NAA. Je mehr neuronale Schäden im PFC, umso niedriger die NAA-Konzentrationen und umso besser konnten negative Symptome voraus gesagt werden, was den Autoren einerseits einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und gestörtem PFC gab, und sie andererseits die NAA-Bestimmung als ergänzende Methode in der Diagnostik der Schizophrenie vorschlagen ließ.

Auch Tanaka et al. (164) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, als sie Symptome, Leistung im WCST und NAA-Konzentration im Frontallappen von 14 schizophrenen Patienten erfassten und mit den WCST-Ergebnissen und den NAA-Konzentrationen von 13 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Die Patienten hatten signifikant niedrigere Levels an NAA links frontal, während Cholin- und Kreatinkonzentrationen sowie das Verhältnis zwischen NAA/Kreatin nicht anders waren als in der Normgruppe. Aber auch hier wurde ersichtlich, dass je niedriger die Konzentration an NAA war, umso mehr negative Symptome lagen bei den Patienten vor und umso mehr Perseverationen im WCST wurden registriert.

Deicken et al. (165) fanden heraus, dass die von ihnen untersuchte Gruppe schizophrener Patienten signifikant niedrigere Konzentrationen von NAA im linken Frontallappen hatten. Diese Erscheinung war aber weder von der antipsychotischen Therapie noch von der Dauer der Erkrankung abhängig.

Dieses Kapitel zusammenfassend bleibt zu sagen, dass neue Methoden in Bildgebung und Elektrophysiologie sehr dazu beitragen, die Funktionen des Gehirns und deren Störungen im Rahmen der Schizophrenie greifbar zu machen und besser zu verstehen. Ziel der Wissenschaft auf diesem Gebiet soll es sein, diese Methoden weiter zu entwickeln, um aussagekräftige diagnostische Marker zu schaffen (166).

## 4 DISKUSSION

An Hand sehr unterschiedlicher Verfahren wurden in den in dieser Arbeit vorgestellten Studien Auffälligkeiten und Defizite der Leistungen des Frontalhirns bei Menschen mit Schizophrenie dargestellt.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten so genannte neurologische soft signs (58-75) bieten, Schwierigkeiten in verschiedenen neuropsychologischen Tests haben (80, 81, 84, 120, 125) und dass sich diese Störungen auch mit technischen Hilfsmitteln wie EEG (137- 149) oder MR (150- 159) nachweisen lassen. Auch kam heraus, dass diese Faktoren zumeist von der Erkrankungsdauer unabhängig sind und auch nicht gut auf die zur Verfügung stehende Medikation ansprechen. Dabei stellt sich für mich die Frage, was es diesen Patienten für einen Vorteil bringt, wenn man alle diese Tests durchführt, ERPs und Konzentrationen von biochemischen Markern bestimmt. Kann man dem Patienten dadurch besser helfen, hat es für das Outcome der Erkrankung des Patienten eine Relevanz, was bei diesen Untersuchungen heraus kommt oder dienen diese Verfahren und deren Ergebnisse rein dem wissenschaftlichen Interesse?

Gerade im Kapitel „Aufmerksamkeitsstörungen bei Schizophrenie“ wurden Möglichkeiten vorgestellt (99, 100, 101), wie man kognitive Beeinträchtigungen therapieren könnte. Im Lichte dieser Lösungsvorschläge scheint es mir wiederum sinnvoll, diese Leistungseinbußen routinemäßig zu erfassen, um sie auch behandeln zu können. Es müssen sich auch auf diesem Gebiet noch mehr Strategien finden, da die herkömmliche Neuroleptika-Therapie auf die frontalen Funktionseinschränkungen kaum Wirkung zeigte.

Die Tatsache, dass sowohl gewisse neuropsychologische Veränderungen, als auch EEG-Parameter und frontale strukturelle Auffälligkeiten auch bei den Verwandten der schizophrenen Patienten und bei Menschen, die ein größeres Psychose-Risiko haben, nachweisen ließen, ist eine sehr wichtige Erkenntnis.

Damit wird eine bessere Früherkennung möglich, die ihrerseits eine frühere und dadurch womöglich effizientere Behandlung nach sich ziehen würde.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Zahl der Patienten, die in den dargestellten Studien stark variierte. Die Aussagekraft einer Studie hängt nicht unwesentlich an der Größe des Kollektivs und so kann man davon ausgehen, dass je kleiner die Anzahl der Getesteten war, umso geringer ist auch die Verwertbarkeit der Ergebnisse.

In einer MRT-Studie (157), in der die Volumina der grauen Substanz von Probanden und Patienten miteinander verglichen wurden, kam oft das Ergebnis, dass die Patienten, vor allem die chronisch erkrankten, signifikant weniger Masse hatten. In den Limitationen der Studien wurde aber auch erwähnt, dass diese Erscheinung, vor allem bei Patienten, die schon lang an Schizophrenie leiden, auch eine reine Alterserscheinung sein könnte, wenn auch stärker ausgeprägt.

Alles in allem denke ich, es ist mit der Arbeit gelungen, zu zeigen, dass die Schizophrenie eine sehr komplexe Erkrankung mit unzähligen Facetten und Ausprägungen ist, die sich auch sehr stark voneinander unterscheiden können. Das Ziel der Arbeit war es, vor allem auf die frontalen Assoziationen hinzuweisen, und zu zeigen, wie wichtig die intakte Funktion des Frontalhirns und insbesondere des präfrontalen Kortex für das Sich-zurecht-Finden im Alltag und für das Aufbauen und Aufrechterhalten eines sozialen Netzes sind, und dass Defizite derselben schwerwiegende Folgen für die Patienten nach sich ziehen.

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. p.217.
2. Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005. p.134.
3. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. p.218.
4. Hinterhuber H, Fleischhacker W. Lehrbuch der Psychiatrie. 1.Aufl. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 1997. p.64.
5. Jablensky, A. Epidemiology of schizophrenia:the global burden of disease and disability. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 2000; 250: 274-285.
6. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. British Journal of Psychiatry 1993; 162:80-86.
7. Hambrecht M, Maurer K, Häfner H, Sartorius N. Transnational stability of gender differences in schizophrenia? An analysis based on the WHO study on determinants of outcome of severe mental disorders. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 1992; 242(1): 6-12
8. Angermeyer MC, Kuhn L, Goldstein JM. Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. Schizophrenia Bulletin 1990; 16(2): 293-308.
9. Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005. p.141.
10. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. Psychiatrie und Psychotherapie. 3.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2008. p. 268.
11. Hinterhuber H, Fleischhacker W. Lehrbuch der Psychiatrie. 1.Aufl. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 1997.p.65.
12. Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005. p.142.
13. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. pp.219-220.
14. Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005. p.143.

15. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. pp.222-224
16. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification (Homepage im Internet). Köln: World Health Organisation, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 1994-2009 (zitiert am 10.10. 2008, um 9:34 Uhr). Kapitel V: Psychische und Verhaltensstörungen, Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F20-F29). Erhältlich unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2009/index.htm>
17. Hinterhuber H, Fleischhacker W. Lehrbuch der Psychiatrie. 1.Aufl. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 1997. p.74.
18. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. Psychiatrie und Psychotherapie. 3.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2008. p. 282.
19. Hinterhuber H, Fleischhacker W. Lehrbuch der Psychiatrie. 1.Aufl. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 1997. p.62.
20. Hinterhuber H, Fleischhacker W. Lehrbuch der Psychiatrie. 1.Aufl. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 1997. pp.75-76.
21. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. Psychiatrie und Psychotherapie. 3.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2008. pp. 258-259.
22. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. Psychiatrie und Psychotherapie. 3.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2008. pp.261-262.
23. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. p.227.
24. Wynne LC, Tienari P, Sorri A, Lahti I, Moring J, Wahlberg KE. II. Genotype-environment interaction in the schizophrenia spectrum: qualitative observations. Family Process 2006; 45(4):435-447.
25. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. pp.227-228.
26. Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005. p.139.
27. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. p.224.
28. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. p. 225.

29. Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005. p.149.
30. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. p.105.
31. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. 8.Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001. pp. 160-163.
32. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. p.108.
33. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. Psychiatrie und Psychotherapie. 3.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2008. p. 323-328.
34. Möller HJ, Laux G, Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005. pp.154-157.
35. Lenz G, Küfferle B. Klinische Psychiatrie. 2.Aufl. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2002. pp.237-239.
36. Kahle W. Taschenatlas der Anatomie, Band 3, Nervensystem und Sinnesorgane. 8.Aufl. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 2002. pp.212-213.
37. Förstl H (Hrsg). Frontalhirn. 2.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. pp. 15-129.
38. Klink R, Silbernagl S (Hrsg.). Lehrbuch der Physiologie. 4.Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003. pp.717-729.
39. Grafman J, Litvan I. Importance of deficits in executive functions. Lancet 1999; 354: 1921-1923.
40. Gauggel S, Herrmann M (Hrsg.). Handbuch der Neuro- und Biopsychologie. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2008. pp. 496 -506.
41. Goldenberg G. Neuropsychologie. Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Gustav Fischer Verlag; 1997. pp. 175-201.
42. Gauggel S, Herrmann M (Hrsg.). Handbuch der Neuro- und Biopsychologie. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2008. pp. 329-337.
43. Gauggel S, Herrmann M (Hrsg.). Handbuch der Neuro- und Biopsychologie. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2008. pp. 488-496.
44. Gauggel S, Herrmann M (Hrsg.). Handbuch der Neuro- und Biopsychologie. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2008. pp. 626-639.

45. Universität Graz, Institut für Psychologie, Abteilung für Biologische Psychologie. Continuous Performance Test- Handbuch. 2003.
46. Beck LH, Bransome ED Jr, Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I. A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology* 1956; 20(5): 343-350.
47. Förstl H (Hrsg). Frontalhirn. 2.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. pp. 55-57.
48. Förstl H (Hrsg). Frontalhirn. 2.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. pp.71-73.
49. Förstl H (Hrsg). Frontalhirn. 2.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. pp.69-71.
50. Ufer K. Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS), Deutsche Version. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2000.
51. Gauggel S, Herrmann M (Hrsg.). Handbuch der Neuro- und Biopsychologie. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2008. pp. 198-211.
52. Rigotti DJ, Inglese M, Gonen O. Whole-brain N-Acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders. *American Journal of Neuroradiology* 2007; 28(10):1843-1849.
53. Baslow MH, Guilfoyle DN. Effect of N-acetylaspartic acid on the diffusion coefficient of water: a proton magnetic resonance phantom method for measurement of osmolyte- obligated water. *Analytical Biochemistry* 2002; 311(2): 133-138.
54. Chakraborty G, Mekala P, Yahya D, Wu G, Ledeen RW. Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: evidence for myelin-associated aspartoacylase. *Journal of Neurochemistry* 2001; 78(4): 736-745.
55. Gauggel S, Herrmann M (Hrsg.). Handbuch der Neuro- und Biopsychologie. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2008. pp. 173-185.
56. Jeon YW, Polich J. Meta-Analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* 2003; 40(5): 684-701.
57. Förstl H (Hrsg). Frontalhirn. 2.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. pp.213-233.
58. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological soft signs in Schizophrenia: Two decades later. *Schizophrenia Bulletin* 2005; 31(4): 962-977.

59. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1989; 27 (3):335-350.
60. Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP, Hymas NF, Dening TR, Berrios GE. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Research* 1995; 56 (2): 183-204.
61. Boks MP, Russo S, Knegtering R, van den Bosch RJ. The specificity of neurological signs in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research* 2000; 43(2-3):109-116.
62. Mohr F, Hubmann W, Cohen K, Bender W, Haslacher C, Honicke S, Schlenker R, Wahlheim C, Werther P. Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *European Archives of Psychiatric & Clinical Neuroscience* 1996; 246(5):240-248.
63. Chen EY, Kwok CL, Au JW, Chen RY, Lau BS. Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 102(5):342-349.
64. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(4):560-565.
65. Scheffer RE. Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research* 2004; 70(1): 19-26.
66. Malla AK, Norman RM, Aguilar O, Cortese L. Relationship between neurological « soft signs » and syndromes of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997; 96(4):274-280.
67. Chen EY, Lam LC, Chen RY, Nguyen DG, Kwok CL, Au JW. Neurological signs and sustained attention impairment in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 2001; 251(1):1-5.
68. Bersani G, Clemente R, Gherardelli S, Pancheri P. Deficit of executive functions in schizophrenia: Relationship to neurological soft signs and psychopathology. *Psychopathology* 2004; 37(3):118-123.
69. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC, Smith M. Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *American Journal of Psychiatry* 1995; 152(2):191-196.
70. Boks MP, Liddle PF, Russo S, Knegtering R, van den Bosch RJ. Influence of antipsychotic agents on neurological soft signs and dyskinesia in first episode psychosis. *Psychiatry Research* 2003; 119(1-2):167-170.

71. Bachmann S, Bottmer C, Schröder J. Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: A follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162(12):2337-2343.
72. Hans SL, Marcus J, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Styr B, Auerbach JG. Neurobehavioral deficits at adolescence in children at risk for schizophrenia. The Jerusalem infant development study. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56(8): 741-748.
73. Niethammer R, Weisbrod M, Schiesser S, Grothe J, Maier S, Peter U, Kaufmann C, Schroder J, Sauer H. Genetic influence on laterality in schizophrenia? A twin study of neurological soft signs. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(2): 272-274.
74. Madsen AL, Vorstrup S, Rubin P, Larsen JK, Hemmingsen R. Neurological abnormalities in schizophrenic patients: a prospective follow-up study 5 years after admission. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999; 100(2): 119-125.
75. Smith RC, Hussain MI, Chowdhury SA, Stearns A. Stability of neurological soft signs in chronically hospitalized schizophrenic patients. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* 1999; 11(1):91-96.
76. Dawson ME, Nuechterlein KH. Psychophysiological dysfunctions in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 1984; 10(2):204-232.
77. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1993; 19(2):233-259.
78. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 1984; 10(2):160-203.
79. Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin* 1984; 10(2):300-312.
80. Silver H, Feldman P. Evidence for sustained attention and working memory in schizophrenia sharing a common mechanism. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* 2005; 17(3): 391-398.
81. Gouzoulis-Mayfrank E, Balke M, Hajsamou S, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Daumann J, Heekeren K. Orienting of attention in unmedicated patients with schizophrenia, prodromal subjects and healthy relatives. *Schizophrenia Research* 2007; 97(1-3):35-42.
82. Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Voss T, Moerth D, Thelen B, Meincke U. Blunted Inhibition of Return in schizophrenia- evidence from a longitudinal study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2004; 28(2):389-396.

83. Sapir A, Henik A, Dobrusin M, Hochman EY. Attentional asymmetry in schizophrenia: disengagement and Inhibition of Return deficits. *Neuropsychology* 2001; 15(3):361-370.
84. Birkett P, Sigmundsson T, Sharma T, Toulopoulou T, Griffiths TD, Reveley A, Murray R. Reaction time and sustained attention in schizophrenia and its genetic predisposition. *Schizophrenia Research* 2007; 95(1-3):76-85.
85. Schwartz F, Munich RL, Carr A, Bartuch E, Lesser B, Rescigno D, Viegner B. Negative symptoms and reaction time in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 1991; 25(3):131-140.
86. Ravizza SM, Robertson LC, Carter CS, Nordahl TE, Salo RE. Is filtering difficulty the basis of attentional deficits in schizophrenia? *Psychiatry Research* 2007; 151(3):201-209.
87. Addington J, Addington D, Gasbarre L. Distractibility and Symptoms in Schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 1997; 22(3):180-184.
88. Rabinowicz EF, Silipo G, Goldman R, Javitt DC. Auditory sensory dysfunction in schizophrenia: Imprecision or distractibility? *Archives of General Psychiatry* 2000; 57(12): 1149-1155.
89. Cortiñas M, Corral MJ, Garrido G, Garolera M, Pajares M, Escera C. Reduced novelty-P3 associated with increased behavioral distractibility in schizophrenia. *Biological Psychology* 2008; 78(3): 253-260.
90. Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics and the pathophysiology of schizophrenia. [erratum appears in *Schizophr Bull* 1994;20(2):248]. *Schizophrenia Bulletin* 1994; 20(1):31-46.
91. Mizuno M, Kato M, Okawara H, Kashima H. Performance characteristics of chronic schizophrenia on attention tests sensitive to unilateral brain damage. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 1997; 185(7):427-433.
92. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1989; 98(4):367-380.
93. Lubow RE. Construct validity of the animal latent inhibition model of selective attention deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2005; 31(1):139-153.
94. Weiner I. The “two headed” latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology* 2003; 169(3-4):257-297.
95. Lubow RE, Gewirtz JC. Latent inhibition in humans: data, theory and implications for schizophrenia. *Psychological Bulletin* 1995; 117(1): 87-103.

96. Liu SK, Chen WJ, Chang CJ, Lin HN. Effects of Atypical Neuroleptics on Sustained Attention Deficits in Schizophrenia: A trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(3):311-319.
97. Epstein JI, Keefe RSE, Roitman SL, Harvey PD, Mohs RC. Impact of neuroleptic medications on continuous performance test measures in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1996; 39(10): 902-905.
98. Addington J, Addington D. Neurocognitive functioning in schizophrenia: A trial of risperidone versus haloperidol. *Can J Psychiatry* 1997; 42(9): 983.
99. Medalia A, Aluma M, Tryon W, Merriam AE. Effectiveness of attention training in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1998; 24(1):147-152.
100. Russell TA, Green MJ, Simpson I, Coltheart M. Remediation of facial emotion perception in schizophrenia: Concomitant changes in visual attention. *Schizophrenia Research* 2008; 103(1-3):248-256.
101. Combs DR, Tosheva A, Penn DL, Basso MR, Wanner JL, Laib K. Attentional-shaping as a means to improve emotion perception deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008; 105(1-3):68-77.
102. Green MJ, Williams LM, Davidson D. Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Research* 2003; 119(3):271-285.
103. Loughland CM, Williams LM, Gordon E. Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behavior for faces: A trait versus state-based distinction? *Biological Psychiatry* 2002; 52(4):338-348.
104. Russell TA, Chu E, Phillips ML. An investigation of the effectiveness of emotion recognition remediation in schizophrenia using the micro-expression training tool. *British Journal of Clinical Psychology* 2006; 45(Pt 4):579-583.
105. David AS. Insight and psychosis. *British Journal of Psychiatry* 1990; 156:798-808.
106. Donohoe G, Corvin A, Robertson IH. Are the cognitive deficits associated with impaired insight in schizophrenia specific to executive task performance? *Journal of Nervous and Mental disease* 2005; 193(12):803-808.
107. Laroï F, Fannemel M, Ronneberg U, Flekkoy K, Opjordsmoen S, Dullerud R, Haakonsen M. Unawareness of illness in chronic schizophrenia and its relationship to structural brain measures and neuropsychological tests. *Psychiatry Research* 2000; 100(1):49-58.
108. Jovanovski D, Zakzanis KK, Young DA, Campbell Z. Assessing the relationship between insight and everyday executive deficits in schizophrenia: a pilot study. *Psychiatry Research* 2007; 151(1-2):47-54.

109. Velligan DI, Ritch JL, Sui D, DiCocco M, Huntzinger CD. Frontal systems behavior scale in schizophrenia: relationships with psychiatric symptomatology, cognition and adaptive function. *Psychiatry Research* 2002; 113(3):227-236.
110. Grace J, Malloy PF. *Frontal Systems Behavior Scale*. Brown University, Providence, RI, 2002.
111. Mahurin RK, Velligan DI, Miller AL. Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: A symptom subtype analysis. *Psychiatry Research* 1998; 79(2): 139-149.
112. Chan RC, Chen EY, Cheung EF, Chen RY, Cheung HK. The components of executive functioning in a cohort of patients with chronic schizophrenia: A multiple single- case study design. *Schizophrenia Research* 2006; 81(2-3):173-189.
113. Nieuwenstein MR, Aleman A, De Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta- analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research* 2001; 35(2):119-125.
114. Reed RA, Harrow M, Herbener ES, Martin EM. Executive function in schizophrenia: Is it linked to psychosis and poor life functioning? *Journal of Nervous and Mental disease* 2002; 190(11):725-732.
115. Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, Perez-Diaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B, Rouillon F, Houde O, Leboyer M. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research* 2004; 121(3):207-217.
116. Elliott R, McKenna PJ, Robbins TW, Sahakian BJ. Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychological Medicine* 1995; 25(3):619-630.
117. Chan RC, Chen EY, Law CW. Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naive schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006; 82(1):51-64.
118. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 259. Auflage. Berlin, New York: Walter de Gruyter Verlag; 2002. p.1283.
119. Crider A. Perseveration in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1997; 23(1):63-74.
120. Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S. Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research* 1996; 64(1): 27-33.
121. Lanser MG, Berger HJ, Ellenbroek BA, Cools AR, Zitman FG. Perseveration in schizophrenia: failure to generate a plan and relationship with the psychomotor poverty subsyndrome. *Psychiatry Research* 2002; 112(1):13-26.

122. Goldman RS, Axelrod BN, Tompkins LM. Effect of instructional cues on schizophrenic patients' performance on the Wisconsin card sorting test. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149(12):1718-1722.
123. Goldberg TE, Saint-Cyr JA, Weinberger DR. Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1990; 2(2):165-173.
124. Morris RG, Rushe T, Woodruffe PW, Murray RM. Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophrenia Research* 1995; 14(3):235-246.
125. Bustini M, Stratta P, Daneluzzo E, Pollice R, Prosperini P, Rossi A. Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *Journal of Psychiatric Research* 1999; 33(3):285-290.
126. Chan RC, Chen EY, Cheung EF, Chen RY, Cheung HK. Problem-solving ability in chronic schizophrenia: A comparison study of patients with traumatic brain injury. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 2004; 254(4):236-241.
127. Semkovska M, Bedard MA, Godbout L, Limoge F, Stip E. Assessment of executive dysfunction during activities of daily living in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 69(2-3): 289-300.
128. Smith CW, Park S, Cornblatt B. Spatial working memory deficits in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006; 81(2-3): 211-215.
129. O'Grada C, Dinan T. Executive function in schizophrenia: what impact do antipsychotics have? *Human Psychopharmacology* 2007; 22(6):397-406.
130. Burke JG, Reveley MA. Improved antisaccade performance with risperidone in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2002; 72(4):449-454.
131. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research* 2001; 48(1):17-28.
132. Harvey PD, Siu CO, Romano S. Randomised, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Psychopharmacology* 2004; 172(3): 324-332.
133. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Freidman I, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biological Psychiatry* 1993; 34(10):702-712.

134. Fujii DE, Ahmed I, Jokumsen M, Compton JM. The effects of clozapine on cognitive functioning in treatment resistant schizophrenic patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1997; 9:240-245.
135. Remillard S, Pourcher E, Cohen H. The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: A 1-year follow up study. *Schizophrenia Research* 2005; 80(1):99-106.
136. Borkowska A, Araszkiwicz A, Rajewski A, Rybakowski JK. Risperidone treatment in schizophrenia: Improvement in psychopathology and neuropsychological tests. *Neuropsychobiology* 2002;46(2):85-89.
137. van der Stelt O, Belger A. Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 33(4):955-970.
138. Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie*. 5.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. pp. 127-129.
139. Kramer AF, Strayer DL. Assessing the development of automatic processing: an application of dual-task and event-related brain potential methodologies. *Biological Psychology* 1988; 26(1-3):231-267.
140. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1992; 9(4):456-479.
141. Simons RF, Graham FK, Miles MA, Chen X. On the relationship of P3a and the Novelty-P3. *Biological Psychology* 2001; 56(3):207-218.
142. van der Stelt O, Lieberman JA, Belger A. Auditory P300 in high risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005; 77(2-3):309-320.
143. Juckel G, Müller-Schubert A, Gaebel W, Hegerl U. Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Research* 1996; 65(1):23-32.
144. Sponheim SR, Clementz BA, Iacono WG, Beiser M. Resting EEG in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychophysiology* 1994; 31(1):37-43.
145. Winterer G, Ziller M, Dorn H, Frick K, Mulert C, Wuebben Y, Herrmann WM. Frontal dysfunction in schizophrenia- a new electrophysiological classifier for research and clinical applications. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 2000; 250(4):207-214.
146. Guich SM, Buchsbaum MS, Burgwald L, Wu J, Haier R, Asarnow R, Nuechterlein K, Potkin S. Effect of attention on frontal distribution of delta activity and cerebral metabolic rate in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1989; 2(6):439-448.

147. Boutros NN, Arfken C, Galderisi S, Warrick J, Pratt G, Iacono W. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008; 99(1-3):225-237.
148. Clementz BA, Sponheim SR, Iacono WG, Beiser M. Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first degree relatives. *Psychophysiology* 1994; 31(5):486-494.
149. Frangou S, Sharma T, Alarcon G, Sigmundsson T, Takei N, Binnie C, Murray RM. The Maudsley family study, II: endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997; 23(1):45-53.
150. Davatzikos C, Shen D, Gur RC, Wu X, Liu D, Fan Y, Hughett P, Turetsky BI, Gur RE. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62(11): 1218-1227.
151. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 259. Auflage. Berlin, New York: Walter de Gruyter Verlag; 2002. p.1609.
152. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 259. Auflage. Berlin, New York: Walter de Gruyter Verlag; 2002. p.1027.
153. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2001; 49(1-2):1-52.
154. Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS Jr., Faraone SV, Tsuang MT. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56(6):537-547.
155. Wible CG, Anderson J, Shenton ME, Kricun A, Hirayasu Y, Tanaka S, Levitt JJ, O'Donnell BF, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Research* 2001; 108(2):65-78.
156. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158(2):234-243.
157. Premkumar P, Fannon D, Kuipers E, Cooke MA, Simmons A, Kumari V. Association between a longer duration of illness, age and lower frontal lobe grey matter volume in schizophrenia. *Behavioural Brain Research* 2008; 193(1):132-139.
158. Vidal CN, Rapoport JL, Hayashi KM, Geaga JA, Sui Y, McLemore LE, Alaghband Y, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Gogtay N, Nicolson R, Toga AW, Thompson PM. Dynamically spreading frontal and cingulate deficits mapped

in adolescents with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63(1):25-34.

159. Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56(7):649-654.

160. Fu CH, Suckling J, Williams SC, Andrew AM, Vythelingum GN, McGuire PK. Effects of psychotic state and task demand on prefrontal function in schizophrenia: An fMRI study of overt verbal fluency. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162(3):485-494.

161. Gur RE, Turetsky BI, Loughead J, Snyder W, Kohler C, Elliott M, Pratiwadi R, Ragland JD, Bilker WB, Siegel AJ, Kanes SJ, Arnold SE, Gur RC. Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry* 2007; 164(3): 442-449.

162. Sigmundsson T, Maier M, Toone BK, Williams SC, Simmons A, Greenwood K, Ron MA. Frontal lobe N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophrenia Research* 2003; 64(1):63-71.

163. Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, Mattay VS, Langheim FJ, Weinberger DR. Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(10):1646-1651.

164. Tanaka Y, Obata T, Sassa T, Yoshitome E, Asai Y, Ikehira H, Suhara T, Okubo Y, Nishikawa T. Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: Relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2006; 60(3); 365-372.

165. Deicken RF, Zhou L, Corwin F, Vinogradov S, Weiner MA. Decreased left frontal lobe N-acetylaspartate in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154(5):688-690.

166. Cho RY, Ford JM, Krystal JH, Laruelle M, Cuthbert B, Carter CS. Functional neuroimaging and electrophysiology biomarkers for clinical trials for cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2005; 31(4):865-869.

# Lebenslauf

Frallach 28, 9771 Berg/Drau  
Tel.: 0650 4712 843, E-Mail: belinda.st@gmx.at



## BELINDA STATTMANN

Geboren am: 20.04.1985      Nationalität: Österreich      Familienstand: ledig

### AUSBILDUNG

---

|                            |  |           |
|----------------------------|--|-----------|
| Voraussichtlich<br>07/2009 | Abschluss des Studiums der Humanmedizin,<br>Sponsion         | Graz      |
| 2003 - 2009                | Studium der Humanmedizin an der<br>Medizinischen Universität | Graz      |
| 06/2003                    | Reifeprüfung am Gymnasium                                    | Lienz     |
| 1995 - 2003                | Bundesgymnasium/Bundesrealgymnasium                          | Lienz     |
| 1991 - 1995                | Volksschule  | Berg/Drau |

### FAMULATUREN UND PRAKTIKA

---

|         |  |   |
|---------|--|---|
| 10/2003 | 4 Wochen Stationspraktikum<br><b>Thoraxchirurgie</b> | LKH Universitätsklinik Graz                 |
| 07/2005 | 4 Wochen <b>Anästhesiologie</b>                      | LKH Villach                                 |
| 09/2005 | 4 Wochen <b>Chirurgie</b>                            | BKH Lienz                                   |
| 09/2006 | 4 Wochen <b>Gynäkologie und<br/>Geburtshilfe</b>     | Krankenhaus Spittal an der<br>Drau          |
| 02/2007 | 3 Wochen <b>Innere Medizin</b>                       | BKH Lienz                                   |
| 07/2007 | 3 Wochen <b>Kinder- und<br/>Jugendheilkunde</b>      | SMZ Ost, Wien Donaustadt                    |
| 09/2007 | 2 Wochen <b>Anesthesiology</b>                       | Ramathibodi Hospital,<br>Bangkok (Thailand) |
| 09/2007 | 2 Wochen <b>Surgery</b>                              | Ramathibodi Hospital,<br>Bangkok (Thailand) |
| 05/2008 | 3 Wochen <b>Psychiatrie</b>                          | LKH Universitätsklinik Graz                 |

|                   |   |  |
|-------------------|---|--|
| 06/2008           | 3 Wochen <b>Neurologie</b>                                      | Landesnervenklinik<br>Sigmund Freud Graz |
| 10/2008 - 12/2008 | 10 Wochen <b>Neurologie</b><br>( <i>Praktisches Jahr</i> )      | Landesnervenklinik<br>Sigmund Freud Graz |
| 12/2008 - 01/2009 | 5 Wochen <b>Psychiatrie</b><br>( <i>Praktisches Jahr</i> )      | LKH Universitätsklinik Graz              |
| 03/2009           | 5 Wochen <b>Allgemeinmedizin</b><br>( <i>Praktisches Jahr</i> ) | Dr. Peter Unterkreuter,<br>Greifenburg   |
| 04/2009 - 07/2009 | 10 Wochen <b>Anästhesiologie</b><br>( <i>Praktisches Jahr</i> ) | LKH Klagenfurt                           |

## **MEDIZINISCHE ZUSATZAUSBILDUNGEN**

---

|                   |  |
|-------------------|--|
| 01/2006           | Medical English in Clinical Practice               |
| 04/2006           | Interdisziplinäre Schmerztherapie I                |
| 03/2007 - 06/2008 | Biopsychosoziale Medizin (Anamnesegruppe)          |
| 03/2008           | Interdisziplinäre Schmerztherapie II               |
| 05/2008           | Expeditions- und Wildernessmedizin                 |
| 05/2008           | Spezielles Studienmodul: Kardiologie in der Praxis |
| 11/2008           | Interdisziplinäre Schmerztherapie III              |

## **INTERESSEN**

---

- Reisen, Bergsteigen, Lesen, Skifahren, Schwimmen
- Sprachen und sowohl die eigene als auch fremde Kulturen

## **SONSTIGE KENNTNISSE**

---

- Fremdsprachen: **Englisch** fließend in Wort und Schrift  
**Französisch** gut in Wort und Schrift  
**Spanisch** Grundkenntnisse
- EDV- Kenntnisse: **Microsoft Office-Anwendungen**

Berg im Drautal, am

