

**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Beeinträchtigungen der Arbeitsgedächtnisleistung bei Patienten mit
Schizophrenie. Eine Replikationsstudie unter Verwendung einer
Normierungsstichprobe**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Golo Petzold
aus Hannover

Göttingen 2015

Dekan: Prof. Dr. H. K. Kroemer
I. Berichterstatter: Prof. Dr. O. Gruber
II. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Leibing
III. Berichterstatterin: Prof. Dr. N. Steinbüchel-Rheinwall
Tag der mündlichen Prüfung: 22.09.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Grundlagen der Schizophrenie	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie.....	6
1.1.2.1 Hirnmorphologische Veränderungen	7
1.1.2.2 Neurochemische Befunde	7
1.1.2.2.1 Dopaminhypothese	8
1.1.3 Diagnostik und klinisches Erscheinungsbild	8
1.1.4 Subtypisierung der Schizophrenie	10
1.1.5 Verlauf und Prognose	11
1.1.6 Therapie	12
1.1.7 Kognitive Defizite bei Schizophrenie	13
1.2 Arbeitsgedächtnis	13
1.2.1 Allgemeines zum Gedächtnis	13
1.2.2 Arbeitsgedächtniskonzept und Schizophrenie	14
1.3 Das Endophänotypenkonzept	17
1.3.1 Arbeitsgedächtnis als Endophänotyp	18
1.4 Eigene Fragestellungen.....	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Stichprobe.....	21
2.2 Testdurchführung.....	23
2.3 Psychopathologische Skalen.....	25
2.4 Medikation.....	26
2.5 Statistische Analyse	26
3. Ergebnisse	27

3.1 Gesamtgruppenvergleich	27
3.2 Vergleich der Performanz des einzelnen Patienten mit seiner individuellen Kontrollgruppe.....	28
3.2.1 Defizitmuster.....	30
3.2.2 Patienten mit selektivem Defizit in der verbalen vs. Patienten mit selektivem Defizit in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe.....	30
3.3 Arbeitsgedächtnisleistungen der Patienten und Korrelationen mit demographischen und klinischen Variablen	32
4. Diskussion.....	33
4.1 Diskussion der Testergebnisse.....	33
4.1.1 Vergleich der Patienten mit der Normierungsstichprobe.....	33
4.1.2 Vergleich der Effektstärken	35
4.2 Diskussion der replizierbaren Subgruppen/ Vergleich mit der Vorgängerstudie.....	36
4.3 Diskussion über die Korrelation der Arbeitsgedächtnisleistung mit der Psychopathologie beziehungsweise der antipsychotischen Medikation	38
4.3.1 Arbeitsgedächtnisleistung und Psychopathologie.....	38
4.3.2 Arbeitsgedächtnisleistung und antipsychotische Medikation	41
5. Zusammenfassung	43
6. Anhang	45
7. Literaturverzeichnis.....	48

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgedächtnis
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CT	Computertomographie
D	Dopamin
DAT	Dopamintransporter
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ID	Identifikator
ISCED	International Standard Classification of Education
mg	Milligramm
ms	Millisekunden
p	<i>probability</i>
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
r	Korrelationskoeffizient
SD	<i>standard deviation</i>
VNTR	<i>variable number tandem repeats</i>
XP	eXPerience
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HTT	5-Hydroxytryptamintransporter

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der Schizophrenie

1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Erkrankung Schizophrenie beträgt knapp 0,5%. Die Inzidenz wird mit 15 auf 100.000 angegeben. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 0,4% (McGrath et al. 2008). Männer und Frauen erkranken ungefähr gleich häufig an Schizophrenie.

In den unteren sozialen Schichten der Bevölkerung finden sich gehäuft Erkrankte. Dies erklärt sich nach heutiger Auffassung durch die Sozial-Drift-Theorie, die von einem sozialen Abstieg als Folge der Erkrankung ausgeht (Silverton und Mednick 1984).

Über 75% aller Patienten erkranken vor ihrem 45. Lebensjahr (Bland et al. 1976). Im Mittel erkranken dabei Männer 6 Jahre früher als Frauen (Häfner et al. 1998).

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Man geht heute davon aus, dass es sich bei der Schizophrenie um eine multifaktorielle, vermutlich heterogene Erkrankung handelt, auch wenn die genauen Ursachen größtenteils noch ungeklärt sind. Dabei spielt die Genetik eine wichtige Rolle. So ist bekannt, dass das Erkrankungsrisiko für jemanden, der mit einer an Schizophrenie leidenden Person verwandt ist, umso größer ist, desto höher der Grad der Verwandtschaft ist (Kendler et al. 1998). Es existiert eine Konkordanzrate für eineiige Zwillinge von ungefähr 50%, bei zweieiigen Zwillingen von ungefähr 10 % (im Bereich von Geschwistern). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass nur etwa 20% der Schizophrenien familiär gehäuft vorkommen und somit also ca. 80% sporadisch auftreten (Tandon et al. 2008). Die genaue Art der Vererbung ist unklar. Bislang konnten trotz umfangreicher Forschung kaum nennenswerte Fortschritte erzielt werden, was die Identifizierung eines einzelnen, für die Erkrankung verantwortlichen Gens angeht. Es gibt lediglich eine Vielzahl an möglichen Suszeptibilitätsgenen, die das Risiko zu erkranken erhöhen können (Tandon et al. 2008).

Aktuell erweitern sich die Forschungen auf die mit der Erkrankung assoziierten Endophänotypen, zu denen unter anderem auch das Arbeitsgedächtnis zählt (Näheres siehe Kapitel „Das Endophänotypenkonzept“).

Eine weitere wichtige Rolle bei der Pathogenese spielt das Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Nuechterlein und Dawson 1984). Nach diesem müssen zusätzlich zur genetischen Prädisposition noch weitere Faktoren hinzukommen wie beispielsweise Alkohol- und Drogenabusus, Medikamente oder Stress, ehe die Erkrankung manifest werden kann. Es ist zu schlussfolgern, dass die Schizophrenie am ehesten polygenetisch vererbt wird, aber auch exogene Faktoren eine Rolle spielen und nicht ein einzelnes Gen für die Entstehung der Krankheit verantwortlich ist. Neben den genetischen Befunden kommt den neuropathologischen Ursachen und den neurochemischen Befunden bei der Schizophrenie eine besondere Rolle zu. Auf diese soll nun im Einzelnen kurz eingegangen werden.

1.1.2.1 Hirnmorphologische Veränderungen

Mittlerweile ist durch viele CT- und MRT-Studien erwiesen (Berger 2012), dass schizophrene Patienten im Durchschnitt im Vergleich zu Gesunden erweiterte Hirnventrikel und Hirnfurchen haben. Die erste Studie dieser Art stammt von Johnstone und Mitarbeitern, die durch CT-Untersuchungen vergrößerte Ventrikel bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu altersgleichen Kontrollprobanden nachweisen konnten (Johnstone et al. 1976). Es ist auszuschließen, dass diese Befunde lediglich auf einen Zusammenhang mit der psychiatrischen Therapie zurückzuführen sind (Möller et al. 2010). Als weitere hirnmorphologische Veränderungen konnten in einer großen MRT-Studie bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden ein verkleinerter Frontallappen (Gyrus frontalis superior, medius und medialis), ein verkleinerter Temporallappen (Gyrus temporalis superior und inferior), ein verkleinerter Thalamus und Verkleinerungen des Kleinhirns nachgewiesen werden (Volz et al. 2000). Des Weiteren zeigte sich eine Vergrößerung des rechten Putamen. Es gibt darüber hinaus zahlreiche Studien, die sich neuropathologisch mit den Gehirnen verstorbener schizophrener Patienten beschäftigt haben. Vor allem Veränderungen im limbischen System sind hier beschrieben (Falkai und Bogerts 1986). Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass alle bisher erwähnten Befunde nur auf ungefähr 10-30% aller schizophrenen Patienten zutreffen und der Rest normale Befunde zeigt (Bogerts 1995).

1.1.2.2 Neurochemische Befunde

Es wird angenommen, dass den psychopathologischen Symptomen der Schizophrenie neurochemische Korrelate zugrunde liegen. Aufgrund der Mannigfaltigkeit der Symptome bei der Erkrankung Schizophrenie muss man von einem kombinierten Muster neurochemischer Stö-

rungen ausgehen. Die gängigen Hypothesen gehen jedoch der Einfachheit halber von einer einheitlichen Störung aus.

1.1.2.2.1 Dopaminhypothese

Die Dopaminhypothese beruht auf der Beobachtung, dass Neuroleptika, die bekanntlich Dopaminantagonisten, vor allem am D2-Rezeptor, sind, gut gegen die Positivsymptomatik der Schizophrenie wirksam sind (Carlsson 1978) und umgekehrt eine Einnahme von Dopaminagonisten, wie zum Beispiel Amphetamine, psychotische Symptome hervorrufen kann (Lieberman et al. 1987). Anfangs wurde von einem Überangebot an Dopamin ausgegangen. Später war die Sichtweise eine etwas andere. Man weiß, dass es im menschlichen Gehirn drei dopaminerge Systeme gibt: (I) Das nigrostriatale System mit Nervenzellkörpern in der Substantia nigra und Axonen, die das Striatum innervieren. (II) Das tuberoinfundibuläre System mit Zellkörpern im Hypothalamus und mit Axonen, die in den Hypophysenstiel ziehen. (III) Das mesolimbisch-mesokortikale System mit Zellkörpern im ventralen Tegmentum und Axonen, die unter anderem in den präfrontalen Kortex ziehen. Dabei wird nur das letztgenannte System als für die Entstehung der schizophrenen Symptomatik relevant angesehen. Man geht davon aus, dass bei der Schizophrenie ein mesolimbisch-mesokortikales Ungleichgewicht herrscht, das zu einer frontalen dopaminergen Hypoaktivität führt, wodurch die Negativsymptomatik erklärt werden soll; weitere Folge ist eine mesolimbische dopaminerge Hyperaktivität, die zu der Positivsymptomatik führen soll. (Davis et al. 1991, Howes und Kapur 2009). Neuere Untersuchungen mittels Dopamin-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) konnten diese Hypothese bekräftigen (Schmitt et al. 2008).

Es existieren noch weitere neurochemische Hypothesen wie zum Beispiel die Glutamathypothese und die Serotoninhypothese, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Insgesamt geht man heute davon aus, dass die klinischen Symptome der Schizophrenie nicht durch eine Störung in einem Transmittersystem, sondern vielmehr durch eine Dysbalance mehrerer Transmittersysteme bedingt sind (Berger 2012).

1.1.3 Diagnostik und klinisches Erscheinungsbild

Heutzutage orientiert sich die Diagnose der Schizophrenie an der ICD 10-Klassifikation. Dort wird sie folgendermaßen definiert: „Die schizophrenen Störungen sind im allgemeinen durch

grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affekte gekennzeichnet. Die Bewusstseinsklarheit und intellektuellen Fähigkeiten sind in der Regel nicht beeinträchtigt, obwohl sich im Laufe der Zeit gewisse kognitive Defizite entwickeln können. Die wichtigsten psychopathologischen Phänomene sind Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn oder das Gefühl des Gemachten, Stimmen, die in der dritten Person den Patienten kommentieren oder über ihn sprechen, Denkstörungen und Negativsymptome.“ (<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/block-f20-f29.htm>). Entscheidend geprägt wurde diese Definition schon viel früher von anderen, deren Ansätze heute immer noch mit der aktuellen ICD-Klassifikation in Kontinuität stehen: Zu allererst beschrieb Emil Kraepelin 1898 diesen Symptomkomplex - geleitet von der für ihn im Vordergrund stehenden kognitiven Verflachung - als „Dementia praecox“. Eugen Bleuler war es, der 1908 erstmals den Begriff Schizophrenie (altgriechisch, „Spaltung der Seele“) einführte. Er unterschied zwischen Grundsymptomen wie Assoziationsstörung, Affektstörung, Autismus und Ambivalenz, die immer auftreten und akzessorischen Symptomen wie Halluzination, Wahn, katatone Symptomatik und Störungen der Schrift und Sprache, die nur gelegentlich auftreten (Möller et al. 2010).

Kurt Schneider revolutionierte die Diagnostik, indem er Symptome nach Wertigkeit in solche ersten Ranges wie Wahnwahrnehmung, dialogisierende akustische Halluzinationen, Gedanken-laut-Werden, Gedankenentzug, Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung und Symptome zweiten Ranges wie Wahneinfall, optische und andere nicht-akustische Halluzinationen, Affektveränderung und Ratlosigkeit unterteilte (Möller et al. 2010).

Von besonderer Bedeutung ist auch heute noch die von K.H. Jackson vorgenommene Unterteilung der Symptome in Positiv- und Negativsymptome. Dabei werden als positiv solche Symptome beschrieben, die bei Gesunden nicht vorkommen. Negativsymptome hingegen sind Eigenschaften, die bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden vermindert oder gar nicht vorkommen. Zu den Positivsymptomen zählen Halluzinationen, Wahnphänomene, formale Denkstörungen und bizarres Verhalten. Zu den Negativsymptomen gehören Alogie, Affektverarmung, Apathie, Anhedonie und Aufmerksamkeitsstörungen (Möller et al. 2010).

Die Diagnose der Schizophrenie ist in jedem Fall eine psychopathologische. Weitere Zusatzuntersuchungen, auch apparativer Art, sind lediglich zum Ausschluss differentialdiagnostisch

ähnlicher Krankheitsbilder von Bedeutung. In Deutschland sind heute die Kriterien der ICD-10 bindend. Für die Diagnose Schizophrenie ausreichend ist ein Symptom ersten Ranges nach Schneider beziehungsweise das Vorliegen von Wahnphänomenen oder zwei Symptome zweiten Ranges. Die Symptome müssen mindestens für die Dauer eines Monats vorhanden sein (Möller et al. 2010).

1.1.4 Subtypisierung der Schizophrenie

Der hier gegebene Überblick folgt den Darstellungen von Berger (Berger 2012). Die Schizophrenie wird heutzutage als heterogene Erkrankung angesehen. Durch verschiedene Unterteilungen anhand der bei den Erkrankten jeweils dominierenden Symptome hoffte man, zu homogenen Subtypen der Schizophrenie zu gelangen, die sich bezüglich Ätiologie und Pathophysiologie gleichen. Standard ist heute zwar immer noch die Einteilung in diese traditionellen Subgruppen. Diese sind jedoch weit davon entfernt, homogen zu sein. Daher konzentriert sich die derzeitige Forschung vor allem auf mögliche Endophänotypen (Näheres siehe Kapitel „Das Endophänotypenkonzept“).

Dennoch soll die klinische Einteilung der traditionellen Subgruppen (F20.0 bis F20.6) nach ICD-10 hier erwähnt werden, da die Auswahl der im Rahmen der vorliegenden Arbeit getesteten schizophrenen Patienten nach eben dieser Klassifikation erfolgte (siehe Kapitel „Material und Methoden“).

- Paranoide Schizophrenie (F20.0): Wahn und Halluzinationen stehen im Vordergrund. Der paranoide Typ ist der häufigste und tritt oft erst im späteren Lebensalter auf.
- Hebephrene Schizophrenie (F20.1): Es dominieren vor allem Affektstörungen, formale Denkstörungen zusammen mit enthemmtem Sozialverhalten sowie Störungen des Antriebs. Der hebephrene Typ ist am häufigsten bei Jugendlichen.
- Katatone Schizophrenie (F20.2): Bei diesem recht seltenen Subtyp steht die katatone Symptomatik im Vordergrund. Die Ausprägung der Psychomotorik kann von Hyperkinesie bis Stupor reichen. Insgesamt ist die Inzidenz dieses Typs eher rückläufig, wohl bedingt durch bessere Therapieoptionen. Gefürchtet ist die lebensgefährliche Katatonie mit perniziösem Stupor.

- Undifferenzierte Schizophrenie (F20.3): Diese Gruppe, der Erkrankte zugeteilt werden, die keiner der anderen Gruppen zugeordnet werden können, betrifft nur akute schizophrene Erkrankungen.
- Postschizophrene Depression (F20.4): Die Patienten dieses Subtyps erleiden eine Depression im Anschluss an eine schizophrene Episode. Während der Depression bestehen weiterhin noch schizophrene Symptome, dominierend aber ist die Depression.
- Schizophrenes Residuum (F20.5): Betroffene dieses Subtyps verbleiben nach dem Durchleben einer schizophrenen Episode mit einer Negativsymptomatik.
- Schizophrenia simplex (F20.6): Es besteht bei dieser Form eine zunehmende progrediente schwere Negativsymptomatik, ohne dass vorher psychotische Symptome vorhanden waren.

1.1.5 Verlauf und Prognose

Die Schizophrenie verläuft meist in verschiedenen Phasen. Zu Beginn steht die prämorbid Phase, die bereits in der Kindheit beginnt und mit kognitiven, motorischen oder sozialen Defiziten einhergeht. Diese Beeinträchtigungen erhöhen das Risiko, später an einer Schizophrenie zu erkranken. Danach folgt die so genannte Prodromalphase, die durch abgeschwächte psychotische Symptome und Negativsymptome gekennzeichnet ist und als frühe Manifestation der Krankheit bezeichnet wird. Allerdings entwickelt weniger als die Hälfte der sich in dieser Phase befindenden Personen später eine Schizophrenie. Diese Phase dauert im Mittel fünf Jahre (Tandon et al. 2009) an. Daran schließt sich die psychotische Phase an, die den offiziellen Beginn der Erkrankung darstellt, in der eine ausgeprägte Positivsymptomatik im Vordergrund steht, deren Verlauf meist schubartig ist. Schließlich wird dann meist, nach ungefähr 10 Jahren, eine stabile Phase erreicht, in der die Positivsymptomatik in den Hintergrund rückt und Negativsymptome sowie stabile kognitive Defizite dominieren. Allerdings kann der hier beschriebene Verlauf interindividuell stark variieren. Ungefähr ein Viertel aller Patienten erreicht eine komplette psychopathologische Remission und 50% aller Patienten eine soziale Remission (Harrison et al. 2001). Dabei geht die frühzeitige antipsychotische Behandlung mit einer besseren Prognose einher (Tandon et al. 2009). Generell hat sich in den letzten Jahrzehnten durch verbesserte antipsychotische Therapie und Psychotherapie das Outcome der Patienten erheblich verbessert. Wesentlich beeinflusst wird der Krankheitsverlauf auch von sozialen Faktoren wie der Atmosphäre im familiären Umfeld. So konnte gezeigt

werden, dass kritische Bemerkungen und Feindseligkeit von Verwandten das Rezidivrisiko bei schizophrenen Patienten erhöhen (Vaughn und Leff 1976).

An Schizophrenie erkrankte Personen haben im Mittel eine um 15 bis 20 Jahre verkürzte Lebenserwartung. Gründe dafür sind eine signifikant erhöhte Suizidrate (5% aller Schizophrenen sterben durch Suizid) sowie durch Rauchen, Übergewicht und Diabetes im Vergleich zur Normalbevölkerung häufigere Komorbiditäten (Tandon et al. 2009).

1.1.6 Therapie

Die Therapie der 1. Wahl bei schizophrenen Psychosen sind Neuroleptika. Dabei kann zwischen typischen und atypischen (Neuroleptika der 2. Generation) Neuroleptika unterschieden werden. Die typischen Neuroleptika sind durch eine gute antipsychotische Wirksamkeit und gleichzeitig, vor allem durch die Blockade von D2-Rezeptoren bedingt, vorkommende extrapyramidalmotorische Störungen als charakteristische Nebenwirkung gekennzeichnet. Die neueren, atypischen Neuroleptika hingegen zeigen, bedingt durch andere Affinitäten zu den jeweiligen Rezeptoren, deutlich weniger bis gar keine extrapyramidal-motorischen Störungen als Nebenwirkung (Tandon et al. 2010). Arbeitsgedächtnisdefizite, auf die in der vorliegenden Arbeit großes Augenmerk gelegt wird, lassen sich von typischen Neuroleptika kaum beeinflussen (Goldberg und Weinberger 1996). Hingegen haben manche der atypischen Neuroleptika einen positiven Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung in zumindest einigen Bereichen (Müller et al. 2005) (Näheres dazu in 4.3.2). Für die Auswahl des geeigneten Neuroleptikums unter den über 60 verfügbaren Präparaten bei Erstmanifestation der Erkrankung liegt trotz der Durchführung zahlreicher Studien keine Evidenz vor (Tandon et al. 2010), so dass aktuell die Auswahl nach wie vor nach dem Trial-and-Error-Prinzip erfolgen muss, da nicht vorhersagbar ist, wie das individuelle Ansprechen des einzelnen Patienten auf verschiedene Neuroleptika ist (Gruber und Falkai 2009). Vereinzelt wurden schon Versuche unternommen, die Patienten anhand verschiedener Parameter in Subgruppen zu unterteilen, in der Hoffnung, dass diese dann einheitlich gut auf ein jeweiliges Medikament ansprechen (Correll et al. 2011).

Die zweite Säule der Therapie der Schizophrenie stellt die Psychotherapie dar. Dabei liegen vor allem für die Durchführung von kognitiv-behavioralen Maßnahmen sowie für Psychoedukation und familientherapeutische Maßnahmen gute Ergebnisse vor (Tandon et al. 2010).

1.1.7 Kognitive Defizite bei Schizophrenie

Kognitive Störungen, die mit Hilfe verschiedener neuropsychologischer Tests erfassbar sind, stellen neben Positiv- und Negativsymptomen ein weiteres wichtiges Symptom bei Schizophrenie dar (Taylor und Abrams 1984). Dabei können mehrere, voneinander separierbare kognitive Faktoren unterschieden werden, nämlich Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Vigilanz, Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen und Gedächtnis, visuelles Lernen und Gedächtnis, Exekutivfunktionen und soziale Kognition (Nuechterlein et al. 2004). Kognitive Defizite verdienen aus vielerlei Gründen besondere Beachtung. Zum einen ist bekannt (Green et al. 2004), dass sie ein wichtiger Parameter sowohl für die Lebensqualität schizophrener Patienten als auch für ihr Outcome sind. Zum anderen sind kognitive Defizite als Kernbefund schizophrener Patienten anzusehen, da ihr Auftreten nicht durch die Krankheits-symptome und auch nicht durch antipsychotische Medikation begründbar ist. Im Gegenteil, die erwähnten Defizite bestehen bereits bei noch nicht als schizophren diagnostizierten Patienten (Mohamed et al. 1999), also schon vor dem Auftreten der klinischen Positiv- und Negativsymptome. Diese Defizite sind über den Verlauf der Krankheit weitgehend konstant und unabhängig von der sonstigen klinischen Symptomatik (Kurtz 2005). Somit kommt den kognitiven Defiziten auch eine Rolle als Prädiktor über den weiteren Krankheitsverlauf zu (Näheres siehe Kapitel „Das Endophänotypenkonzept“).

1.2 Arbeitsgedächtnis

1.2.1 Allgemeines zum Gedächtnis

Die Einteilung des menschlichen Gedächtnisses kann in den Neurowissenschaften und der Psychologie sowohl nach der Zeit als auch nach dem Inhalt erfolgen. Nach der Zeit unterscheidet man das Ultrakurzzeitgedächtnis, das Kurzzeitgedächtnis und das Langzeitgedächtnis. Das Ultrakurzzeitgedächtnis dient dabei als sensorischer Speicher, der Informationen jeder Modalität aufnimmt (Waugh und Norman 1965) und für wenige Millisekunden einspeichern kann. Das Kurzzeitgedächtnis speichert Informationen für Sekunden bis wenige Minuten ein. Die Kapazität ist sehr begrenzt, sie beträgt nur ungefähr sieben Informationseinheiten (Miller 1956). Abzugrenzen davon ist das Arbeitsgedächtnis, dessen Aufgabe unter anderem die Bearbeitung dieser Informationseinheiten ist. Teilweise werden diese beiden Gedächtnis-

formen aber auch synonym verwendet (Calabrese und Markowitsch 2003). Das Langzeitgedächtnis hingegen speichert Informationen für darüber hinausgehende Zeit und verfügt über eine theoretisch unbegrenzte Kapazität.

Bezüglich der Einteilung des Langzeitgedächtnisses nach dem Inhalt ist heute meist eine Unterscheidung fünf verschiedener Systeme üblich (Calabrese und Markowitsch 2003):

- (1) Das episodische Gedächtnis zum Speichern autobiographischer Ereignisse,
- (2) das Wissenssystem (=semantisches Gedächtnis) zum Speichern allgemeiner Fakten,
- (3) das perzeptuelle Gedächtnis zum Erkennen und Einordnen von Gegenständen,
- (4) die Priming-Form des Gedächtnisses zum unbewussten Erkennen bereits bekannter Dinge und
- (5) das prozedurale Gedächtnis zum Ausführen vor allem motorischer Fertigkeiten.

Zahlreiche Ergebnisse von Läsionsstudien und bildgebenden Untersuchungen deuten darauf hin, dass an der Informationseinspeicherung, der Informationsabspeicherung und dem Informationsabruf jeweils, abhängig vom verwendeten Gedächtnissystem, unterschiedliche neuronale Systeme beteiligt sind wie beispielsweise verschiedene kortikale Areale und das limbische System (Calabrese und Markowitsch 2003).

1.2.2 Arbeitsgedächtniskonzept und Schizophrenie

Das Arbeitsgedächtnis ist, wie schon erwähnt, bei Schizophrenen beeinträchtigt (Silver et al. 2003) und wird an dieser Stelle näher beschrieben. Es dient der Einspeicherung von Informationen für eine begrenzte Zeit (Baddeley 1996), um diese dann einer weiteren Bearbeitung zugänglich zu machen. Ein anschauliches Beispiel ist das Heraussuchen einer bestimmten Nummer aus dem Telefonbuch, um dann die Nummer einzuspeichern, zu behalten bis man am Telefon ist, die Nummer dann einzutippen und sie anschließend wieder aus dem Gedächtnis zu löschen. Die Funktion des Arbeitsgedächtnisses ist unabdingbar für weitere kognitive Funktionen wie Sprache, Problemlösen und logisches Denken. Es existieren verschiedene Modelle des Arbeitsgedächtnisses (Miyake und Shah 1999). Das aus neurowissenschaftlicher Sicht sinnvollste und einflussreichste Modell des Arbeitsgedächtnisses stammt von Alan Baddeley und Graham Hitch aus dem Jahr 1974, das später von Baddeley noch weiterentwickelt

wurde (Baddeley 1996). Nach Baddeley besteht das Arbeitsgedächtnis mittlerweile aus vier Teilen: (1) Eine „Phonologische Schleife“, (2) ein „visuell räumlicher Skizzenblock“, (3) ein „episodischer Speicher“ und (4) die „zentrale Exekutive“.

Die phonologische Schleife besteht aus zwei Komponenten: Einem phonologischen Speicher, der die jeweilige Information für wenige Sekunden im Gedächtnis speichert, und einem artikulatorischen Rehearsal-System. Letzteres kann eine Information durch aktives Wiederholen für theoretisch unbegrenzte Zeit aufrechterhalten. Dabei muss jedoch die Artikulation in dem Zeitraum ablaufen, indem sich die Information noch im phonologischen Speicher befindet, da sonst nicht wiederholte Informationen verloren gehen (Baddeley 2003). Der visuell räumliche Skizzenblock hat, vergleichbar mit der phonologischen Schleife, die Funktion, visuell-räumliche Informationen zu speichern und zu verarbeiten.

Die zentrale Exekutive dient als Kontrollinstanz für die verbalen beziehungsweise visuell-räumlichen Prozesse sowie zur Aufmerksamkeitsmodulation.

Der episodische Speicher, der erst im Jahr 2000 Einzug in das ursprünglich aus drei Teilen bestehende Modell fand (Baddeley 2000), ist die Schalt- und Integrationsstelle zwischen den anderen drei Arbeitsgedächtnisbestandteilen und dem Langzeitgedächtnis. Zudem ist es ihm als eigenständiger Speicher möglich, vorübergehend Informationen verschiedener Modalitäten einzuspeichern.

Es existieren zahlreiche Studien, in denen das Arbeitsgedächtnis schizophrener Patienten mittels neuropsychologischer Tests untersucht wurde (Näheres dazu in der Diskussion). Des Weiteren wurde in Studien versucht, die Arbeitsgedächtnisdefizite direkt durch bildgebende Verfahren darzustellen, um so neuronale Korrelate zu identifizieren. Dazu dienen heute als Mittel der Wahl funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)-Untersuchungen, durch die die regionale Gehirnaktivität dargestellt werden kann. Im Zuge dieser bildgebenden Untersuchungen wurde der Begriff der „Hypofrontalität“ als Ausdruck der Minderaktivierung des für kognitive Prozesse wichtigen Frontallappens geprägt, der allerdings umstritten ist, da dieser Befund sehr inkonsistent ist und in einigen Studien gar eine Hyperfrontalität beschrieben wurde (Walter und Wolf 2002). Laut Gruber (Gruber et al. 2005) gibt es dafür zwei mögliche Erklärungen: Zum einen wurden in der Mehrzahl der Studien als neuropsychologische Aufgaben solche verwendet, die nicht spezifisch das Arbeitsgedächtnis testen beziehungsweise Subkomponenten dessen. Zum anderen hängt die Stärke der präfrontalen Aktivierungsänderung stark von der Leistungsbereitschaft beziehungsweise Leistungsfähigkeit der getesteten

Person ab, so dass man bei der Interpretation der Ergebnisse nicht sicher sagen kann, ob eine reduzierte Gehirnaktivierung Ursache oder Folge der reduzierten Leistung ist (Weinberger und Berman 1996).

Aus diesen Überlegungen heraus entwickelte Gruber ein methodisches schrittweises Vorgehen, um dennoch defekte neuronale Systeme bei schizophrenen Patienten zu identifizieren. Seine Arbeiten sind auch deshalb von besonderem Interesse, da dort nahezu die gleichen Arbeitsgedächtnistestaufgaben verwendet wurden wie in der vorliegenden Arbeit.

Zuerst wurden in mehreren fMRT-Studien an gesunden Probanden diejenigen Hirnareale identifiziert, die den spezifischen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses zugrunde liegen (Gruber und von Cramon 2001, 2003). Gruber konnte, indem er verbale Arbeitsgedächtnisaufgaben sowohl ohne als auch mit artikulatorischer Suppression verwendete, zeigen (Gruber 2001), dass das verbale menschliche Arbeitsgedächtnis aus zwei Teilen besteht: Zum einen das Broca-Areal, der laterale und mediale prämotorische, sowie posterior-parietale Kortex, die für den Rehearsal-Prozess zuständig sind, zum anderen präfrontale und parietale Areale, die für die nicht artikulatorische Speicherung von verbalen Informationen zuständig sind.

Diese letztgenannten Areale lassen sich in Subkomponenten unterteilen, wobei der einen Komponente die oben beschriebene Funktion zukommt, der anderen die Funktion der Verarbeitung visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisfunktionen (Gruber und von Cramon 2001, 2003). In Zusammenschau dieser Ergebnisse wurde ein funktionell-neuroanatomisches Arbeitsgedächtnismodell postuliert, nach dem das menschliche Arbeitsgedächtnis aus zwei Teilen besteht, denen unterschiedliche neuronale Systeme zugrunde liegen, die jedoch wohl untereinander vernetzt sind (Gruber und Goschke 2004). Dies sind zum einen das wohl im Zuge der Evolution entstandene phylogenetisch jüngere sprachbasierte System, an dem - wie oben erwähnt - das Broca-Areal sowie weitere vor allem linkshemisphärische Areale beteiligt sind. Dieses System ist die Grundlage des verbalen Rehearsals und ist beim Menschen der prädominante Arbeitsgedächtnismechanismus (Gruber et al. 2005). Zum anderen existiert ein phylogenetisch älteres multimodales Arbeitsgedächtnissystem, das auch dem Arbeitsgedächtnis nichtmenschlicher Primaten zugrunde liegt und sich auf mehrere domänenspezifische präfrontoparietale und präfrontotemporale Netzwerke stützt (Gruber und Goschke 2004). Diese Domänen sind im Einzelnen zuständig für visuell-räumliche, visuell-objektbezogene, auditorisch räumliche und auditorisch objektbezogene Arbeitsgedächtnisprozesse.

Zur Validierung des postulierten funktionell-neuroanatomischen Modells erfolgte eine weitere Studie, in der gezeigt werden konnte, dass Patienten mit bestimmten isolierten Hirnläsionen Defizite in genau den Arbeitsgedächtnisaufgaben hatten, die spezifisch das Hirnnetzwerk mit der Läsion testeten, während sie bei anderen Arbeitsgedächtnisaufgaben, die andere, nicht strukturell geschädigte Hirnareale testeten, jedoch keine defizitäre Leistung zeigten (Gruber et al. 2005).

In einem weiteren Schritt wurde dann mittels identischer neuropsychologischer Aufgaben die Intaktheit dieser neuronalen Areale bei schizophrenen Patienten geprüft. So konnte von den Defizitmustern in den neuropsychologischen Tests direkt auf eine Dysfunktion der entsprechenden neuronalen Areale geschlossen werden (Zilles et al. 2010).

1.3 Das Endophänotypenkonzept

Die Schizophrenie ist eine klinische Diagnose, sie wird also aufgrund des ersichtlichen Phänotyps gestellt. Betrachtet man die Ätiologie, besteht guter Grund zu der Annahme, dass es sich nicht um eine einheitliche Krankheit handelt, sondern um ein Störungsbild mit unterschiedlichen Ursachen (Gruber et al. 2005). Aufgrund der bislang erfolglosen Suche nach spezifischen Genen als Ursache der Schizophrenie ist derzeit die Erforschung so genannter Endophänotypen von großem Interesse. Entwickelt und weiterentwickelt wurde das Konzept der Endophänotypen von Gottesmann (Gottesmann et al. 1987, Gottesmann und Gould 2003). Endophänotypen oder auch „intermediäre Phänotypen“ stellen eine Art Bindeglied zwischen Genotyp und Phänotyp dar. Es wird davon ausgegangen, dass die Endophänotypen nicht unter dem Einfluss so vieler Gene stehen, wie das psychiatrisch komplexe Vollbild der Erkrankung und die wenigen Gene diese stärker beeinflussen, so dass sie dann leichter identifiziert werden können. Der Endophänotyp hat also einen direkteren Bezug zum Genotyp als der Phänotyp. Mit Hilfe der Endophänotypen hofft man, die Schizophrenie in pathogenetisch homogene Krankheitsentitäten zu unterteilen. Weitere Absichten sind die Identifikation von Vulnerabilitätsgenen und die Unterteilung der Schizophrenen in homogene Subgruppen. Davon verspricht man sich, dem Ziel einer individuellen, spezifischen Therapie näher zu kommen (Gruber und Falkai 2009).

Als Endophänotypen dienen messbare Merkmale aus den Bereichen der Neurophysiologie, Biochemie, Neuropsychologie oder der Kognition. Sie stehen stellvertretend für krankheitsbedingte Hirnfunktionsveränderungen.

Um bei der Identifizierung von so genannten Suszeptibilitätsgenen der Erkrankung wirklich nützlich zu sein, müssen Endophänotypen folgende Kriterien erfüllen (Gottesmann und Gould 2003):

- Der Endophänotyp ist mit der Erkrankung assoziiert.
- Es besteht eine Erblichkeit für den Endophänotyp.
- Der Endophänotyp liegt relativ unabhängig von Krankheitsphasen vor.
- Es erfolgt eine gemeinsame Weitergabe des Endphänotyps in der Familie.
- Der Endophänotyp findet sich bei nichtbetroffenen Angehörigen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung.

Zu den Kandidatenendophänotypen bei der Schizophrenie gehören Veränderungen von Gliazellen, Störungen okulomotorischer Funktionen und Defizite im Bereich der sensorischen Informationsfilterung, zu denen auch die Arbeitsgedächtnisstörungen zählen.

1.3.1 Arbeitsgedächtnis als Endophänotyp

In der vorliegenden Arbeit wird das Arbeitsgedächtnis als möglicher Endophänotyp angesehen. Betrachtet man die oben aufgeführten Merkmale, die auf einen Endophänotypen zutreffen sollten, stellt man fest, dass das Arbeitsgedächtnis diese weitgehend erfüllt. So konnte eine Vielzahl von Studien einheitlich belegen, dass die Arbeitsgedächtnisleistung schizophrener Patienten signifikant schlechter ist als die von gesunden Probanden (Forbes et al. 2009). Folglich ist die Arbeitsgedächtnisleistung mit der Erkrankung Schizophrenie assoziiert. In dieser Metaanalyse von Forbes konnte außerdem kein Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und Krankheitsdauer festgestellt werden, was dafür spricht, dass die Arbeitsgedächtnisleistung unabhängig von der Krankheitsphase ist. Die Erblichkeit des Endophänotyps betreffend konnten Barrantes-Vidal und Mitarbeiter zeigen, dass gesunde Angehörige schizophrener Patienten eine deutlich schlechtere Performanz in verschiedenen

Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigten als eine Vergleichsgruppe gesunder Probanden ohne an Schizophrenie erkrankte Verwandte (Barrantes-Vidal et al. 2007).

Es konnte außerdem anhand von Untersuchungen an eineiigen und zweieiigen Zwillingen gezeigt werden (Cannon et al. 2003), dass die Arbeitsgedächtnisleistung bei gesunden Angehörigen schizophrener Patienten umso schlechter ist, je näher der genetische Grad der Verwandtschaft ist. Diese Ergebnisse legen eine Erblichkeit des potenziellen Endophänotyps „Arbeitsgedächtnisstörung“ nahe und bestätigen, dass dieser bei gesunden Angehörigen schizophrener Patienten häufiger vorkommt als in der Normalbevölkerung.

Arbeitsgedächtnisstörungen sind nicht spezifisch für die Erkrankung Schizophrenie und kommen auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie bipolaren affektiven Störungen oder der unipolaren Depression vor. Die Studienergebnisse bezüglich eines Arbeitsgedächtnisdefizits der Erkrankten gegenüber gesunden Probanden sind jedoch hier bei weitem nicht so einheitlich wie bei der Schizophrenie (Ferrier et al. 1999; Larson et al. 2005). Bei bipolar affektiven Störungen ist das Arbeitsgedächtnis wohl weniger gut als Endophänotyp tauglich. So konnte beispielsweise Zilles zeigen (Zilles et al. 2009), dass gesunde Angehörige schizophrener Patienten eine deutliche Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses aufweisen im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung, gesunde Angehörige schizoaffektiver Patienten jedoch eine normale Arbeitsgedächtnisleistung zeigten. An dieser Tatsache wird ein weiterer möglicher Nutzen der Endophänotypen sichtbar, nämlich die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen ähnlichen Erkrankungen. Das Hauptziel, das mit Hilfe des Endophänotypenkonzeptes verfolgt werden soll, bleibt jedoch, dem einzelnen Patienten eine spezifische individuelle Therapie zukommen zu lassen. Dass dies bislang sehr schwierig ist, wurde unter 1.1.6 schon näher dargelegt. Daher befassten sich Gruber, Zilles und Mitarbeiter weiter mit diesem Thema.

Es ist aus Experimenten mit nicht menschlichen Primaten davon auszugehen, dass das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis vor allem dopaminerg und das verbale Arbeitsgedächtnis serotonerg moduliert wird (Ellis und Nathan 2001). Auf dieser Basis wurde die Vermutung aufgestellt, dass der VNTR-Polymorphismus im Dopamintransportergen (DAT 1) modulatorische Effekte auf visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen zeigt, und das Ausmaß des Längenpolymorphismus (5-HTTLPR) des Serotonintransportergens (SLC6A4) modulatorische Effekte auf die verbalen Arbeitsgedächtnisleistungen zeigt (Gruber und Falkai 2009). Bislang war die Studienlage diesbezüglich nicht sehr eindeutig. So konnte beispielweise in einer Studie von Barnett und Mitarbeitern kein Zusammenhang zwischen Arbeitsge-

dächtnisleistung und dem 5-HTT-Längenpolymorphismus gefunden werden (Barnett et al. 2011). In einer neueren Studie mit 100 Personen, davon 32 schizophrene Patienten, bei denen jeweils eine Genotypisierung durchgeführt wurde, konnte jedoch tatsächlich gezeigt werden, dass der DAT-Genotyp einen signifikanten und selektiven Einfluss auf das visuell-räumliche Gedächtnis hatte, wohingegen die verbale Arbeitsgedächtnisfunktion nicht beeinflusst wurde. Der 5-HTT-Längenpolymorphismus hingegen hatte einen signifikanten und selektiven Einfluss auf die verbale Arbeitsgedächtnisleistung (Zilles et al. 2012). Aus diesen Ergebnissen entstand die Hypothese, dass Patienten mit einem selektiven Defizit im verbalen Arbeitsgedächtnis besser auf ein atypisches Neuroleptikum mit Wirkung auf den 5HT2A-Rezeptor ansprechen sollten, Patienten mit einem selektiven Defizit im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis besser auf einen selektiven D2/D3-Antagonisten ansprechen sollten. Tatsächlich zeigten sich an einer kleinen Stichprobe diesbezüglich erfolgversprechende Ergebnisse (Gruber und Falkai 2009).

1.4 Eigene Fragestellungen

Es ist aus zahlreichen vorherigen Studien bekannt, dass Patienten mit Schizophrenie Defizite in verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen. In den dort verwendeten Tests fehlen jedoch Normwerte aus einer gesunden Kontrollpopulation. In der vorliegenden Arbeit war es ein Ziel zu untersuchen, ob schizophrene Patienten auch diese Defizite aufweisen, wenn eine Normierungsstichprobe als Kontrollpopulation verwendet wird. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung der Frage, ob sich die so gefundenen Effektstärken von vorherigen Untersuchungen unterscheiden, die nur eine normale Kontrollpopulation einschlossen. Des Weiteren sollte die individuelle Testleistung der Patienten auf das Vorliegen spezifischer Defizitmuster untersucht werden und geprüft werden, ob sich die Identifikation von Subgruppen mit spezifischen Defizitmustern aus der Vorgängerstudie (Zilles et al. 2010) replizieren lässt. Abschließend sollte untersucht werden, ob klinische Variablen (Symptom schwere, Medikation etc.) relevante Einflussfaktoren darstellen.

2. Material und Methoden

2.1 Stichprobe

Es wurden im Rahmen dieser Studie 480 gesunde Kontrollprobanden getestet sowie 25 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie (F 20 nach ICD 10).

Die gesunden Probanden wurden in 24 Gruppen à 20 Personen aufgeteilt und zwar nach den Parametern Geschlecht (männlich und weiblich), Alter (zwischen 20 und 60 Jahren, Einteilung in Dekaden) und Bildungsgrad nach ISCED (International Standard Classification of Education). Bezüglich des Alters gab es vier Gruppen (20 bis 29 Jahre, 30 bis 39 Jahre, 40 bis 49 Jahre und 50 bis 60 Jahre). Der Bildungsgrad wurde gemäß ISCED in 3 Gruppen gegliedert. So gehörten in Gruppe I Probanden ohne Schulabschluss oder mit Volks-/Haupt-/Realschulabschluss ohne Berufsausbildung oder mit einem Ausbildungsberuf ohne Hochschulreife. Zu Gruppe II zählten Probanden mit (Fach-)Hochschulreife mit oder ohne Berufsausbildung oder mit zwei abgeschlossenen Ausbildungsberufen oder absolviertem Abendgymnasium oder Fachoberschule oder bestandener Meisterprüfung. In Gruppe III wurden Probanden mit abgeschlossenem (Fach-)Hochschulstudium mit oder ohne Promotion beziehungsweise Habilitation eingeteilt. Daraus ergab sich eine Gruppenanzahl von 4 (Alter) \times 3 (Bildungsgrad) \times 2 (Geschlecht) = 24 Gruppen.

Der besseren Übersicht halber finden sich im Anhang sowohl die tabellarische Einteilung der einzelnen Gruppen als auch der Einstufung der Bildungsgrade.

Die Rekrutierung (alle nachfolgend aufgelisteten Maßnahmen wurden von der Ethikkommission der Universität Göttingen anerkannt) der gesunden Kontrollprobanden erfolgte stufenweise. Zunächst wurden Personen mit Hilfe von Zufallszahlen aus dem Göttinger Telefonbuch ausgewählt. Diese Personen erhielten ein Anschreiben und eine Probandeninformation zur Studie und wurden einige Tage später von einem Arbeitsgruppenmitglied telefonisch kontaktiert, um die Teilnahmebereitschaft in Erfahrung zu bringen sowie offene Fragen zu klären und das Vorliegen von Ausschlusskriterien zu erfragen.

Aufgrund geringen Rücklaufs wurde dieses Verfahren nach einiger Zeit eingestellt und in der Göttinger Innenstadt und an ausgewählten Orten Aushänge mit Informationen zur Studie und einer Kontakttelefonnummer ausgehängt, bei der sich potentielle Probanden aktiv melden konnten. Zusätzlich wurde einmalig in einer Göttinger Zeitung eine Annonce mit Informationen zur Studie veröffentlicht.

Als die meisten der 24 Gruppen vollständig waren und nur noch in einzelnen Gruppen Probanden benötigt wurden, wurden schließlich modifizierte Aushänge auch direkt an potentielle Probanden ausgehändigt.

Die Rekrutierung der 25 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie, allesamt in Behandlung durch die psychiatrische Klinik der Universitätsmedizin Göttingen, erfolgte bei den stationären Patienten über die Stationsärzte beziehungsweise bei ambulanten Patienten über die Ärzte der Tagesklinik. 22 der 25 Patienten waren männlich. Der jüngste Patient war 20, der älteste 60 Jahre alt. 15 Patienten waren zum Zeitpunkt der Testung aktive Raucher. Bezüglich des Bildungsgrades gehörten zur Gruppe I 10 Patienten, zur Gruppe II 8 Patienten und zur Gruppe III 7 Patienten (genaue Darstellung siehe Tabelle im Anhang).

Vor der Testung wurden die Probanden und Patienten jeweils mündlich und schriftlich über den Sinn und Zweck der Studie sowie über die Speicherung der Daten aufgeklärt. Als Aufwandsentschädigung erhielt jede getestete Person eine Einmalzahlung von 15 €.

Am Telefon und unmittelbar vor der Testung wurden die gesunden Probanden zu folgenden Ausschlusskriterien befragt:

- Vorliegen einer relevanten neurologischen Erkrankung,
- Unfallanamnese mit Kopfverletzung und längerer Bewusstlosigkeit,
- Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung inklusive Suchterkrankungen,
- erstgradige Angehörige mit der Diagnose Schizophrenie,
- aktuell Einnahme psychotroper Medikation,
- unkorrigierte Seh-/ Hörminderung.

Wenn eines oder mehrere dieser Ausschlusskriterien bei einem potentiellen Probanden vorlagen, konnte dieser nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Für die 25 getesteten Patienten galten folgende Ausschlusskriterien:

- akute Suizidalität,
- hirnorganische Schädigung,
- unfreiwillige Behandlung,
- unkorrigierte Seh-/Hörminderung,
- komorbide Substanzabhängigkeit.

2.2 Testdurchführung

Die Testungen wurden in einem neuropsychologischen Testlabor in der psychiatrischen Klinik der Universität Göttingen durchgeführt. Auf eine standardisierte Beleuchtung sowie einen niedrigen Lärmpegel im Testlabor wurde geachtet.

Das Testprogramm lief auf einem handelsüblichen IBM-kompatiblen PC mit Intel Pentium IV Prozessor mit einer Taktfrequenz von 3.0GHz und 1GB Arbeitsspeicher. Als Monitor diente ein 17“-Flachbildschirm in LCD-Bauart. Maus und Tastatur waren über USB angeschlossen.

Das Testsystem war mit dem Betriebssystem Windows XP Professional (Service Pack 2) der Firma Microsoft ausgestattet.

Zur Testung wurde das Programm Presentation (Version 14.4 Build 02.24.10) der Firma Neurobehavioral Systems verwendet.

Das Testprogramm bestand aus zwei Aufgaben, die erste zur Testung des verbalen Arbeitsgedächtnisses, die zweite zur Testung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses jeweils vom so genannten Sternberg-Paradigma Typ.

Bei der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe erschienen zunächst für die Dauer von 1500 ms eine zufällige Auswahl von vier Buchstaben (zur Verfügung standen die Buchstaben b, c, d, e, f, g, l, m, n, r, s, t und w), die die Probanden sich merken sollten, indem sie diese in hohem Tempo ohne Pause innerlich aufsagen. Sie sollten sich also die Laute merken und nicht die geschriebenen Buchstaben. Nach den 1500 ms erschien für die Dauer von 4000 ms ein kleines Kreuz anstelle der Buchstaben. In dieser Zeit sollten die gemerkten Buchstaben weiterhin mit der inneren Stimme zügig repetiert werden. Danach erschien für die Dauer von 1000 ms ein einzelner Buchstabe auf dem Bildschirm. Der Proband musste nun entscheiden, ob der einzelne Buchstabe bei den vier zuvor gemerkten dabei war oder nicht. War er dabei, sollte er mit dem Zeigefinger der rechten Hand die linke Antworttaste drücken (Pfeiltaste nach links auf der Tastatur), war er nicht dabei, sollte er mit dem Mittelfinger der rechten Hand die rechte Antworttaste drücken (Pfeiltaste nach unten auf der Tastatur). Zum Antworten hatte der Proband insgesamt 2000 ms Zeit: Für die Dauer von 1000 ms erschien der einzelne Buchstabe und für ebenfalls 1000 ms war der Bildschirm schwarz, bevor wieder für die Dauer von 1500 ms vier neue Buchstaben erschienen. Somit dauerte die Bearbeitung einer Einzelaufgabe stets 7500 ms. Um zu verhindern, dass die Probanden sich die Buchstaben visuell einprägten und nicht, wie vorgesehen, die Laute der Buchstaben, wechselten sich Groß- und Kleinschreibung

während eines Durchgangs stets ab. Waren also die vier Buchstaben alle klein geschrieben, war der einzeln erscheinende Buchstabe stets ein Großbuchstabe. Waren die vier Buchstaben groß geschrieben, verhielt es sich umgekehrt. Insgesamt gab es bei dieser Aufgabe 50 Einzelaufgaben, wobei nach 25 Aufgaben eine kurze Erholungspause eingelegt wurde. Betätigte ein Proband während einer Einzelaufgabe keine der beiden möglichen Antworttasten beziehungsweise tat er dies erst nach einer Zeit von mehr als 2000 ms, wurde die Einzelaufgabe aus der Wertung genommen. Bevor mit der eigentlichen Testaufgabe begonnen wurde, wurde zunächst jeweils nach ausführlichen Instruktionen über den Ablauf der Aufgabe ein nicht in die Auswertung eingehender Probelauf durchgeführt, der so lange dauerte, bis Prüfer und Proband der Meinung waren, der Proband habe die Aufgabe in vollem Umfang verstanden.

Die zweite Testaufgabe, in der das visuell-räumliche Gedächtnis getestet wurde, lief ähnlich ab wie die erste. Auf dem Bildschirm erschien ein quadratisches Raster mit fünf mal fünf quadratischen Kästchen. Für die Dauer von 1500 ms sah man in diesem Raster entweder vier Quadrate oder vier Dreiecke an verschiedenen Positionen. Die Bedingung dabei war, dass keines der mit einem Symbol besetzten Quadrate in dem Raster an ein anderes mit einem Symbol besetztes Quadrat angrenzte, damit der Proband nicht die Möglichkeit hatte, sich zwei Symbole als eine Einheit zu merken. Die Positionen dieser Symbole musste sich der Proband nun einprägen, indem er diese mit den Augen systematisch „abließ“. In den folgenden 4000 ms verschwanden die vier Symbole aus dem Raster und an ihre Stelle trat ein Kreuz, das in der Mitte des Rasters platziert war. In dieser Zeit sollte der Proband die zuvor belegten Kästchen in dem Raster mit den Augen weiterhin systematisch mehrmals „ablaufen“ und somit die eingeprägte Information aufrechterhalten. Danach erschien für die Dauer von 1000 ms ein einzelnes Symbol an einer bestimmten Position. Dies war dann entweder ein Dreieck, wenn die vier Symbole vorher Rechtecke gewesen waren oder ein Rechteck, wenn die vier Symbole vorher Dreiecke gewesen waren. Der Proband sollte nun analog zur ersten Aufgabe mittels Tastendruck entscheiden, ob sich dieses Symbol an einer Position befindet, die vorher von einem der vier Symbole besetzt war oder nicht. Für diesen Tastendruck hatte der Proband wiederum 2000 ms Zeit, da der Bildschirm nach den 1000 ms wieder für 1000 ms schwarz wurde, bevor die nächste Einzelaufgabe mit vier Symbolen im Raster begann. Insgesamt gab es auch hier wieder 50 Einzelaufgaben, die jede für sich genommen 7500 ms dauerte, mit einer kurzen Pause nach der ersten Hälfte. Nicht oder nicht rechtzeitig bearbeitete Aufgaben wurden aus der Wertung genommen. Vor Durchführung dieser zweiten Testaufgabe erfolgte wiederum, analog zur ersten Testaufgabe, ein Probedurchlauf.

Bei beiden Aufgaben wurden am Ende von dem Programm jeweils automatisch die Anzahl der bearbeiteten Einzelaufgaben, die Anzahl der richtig bearbeiteten Einzelaufgaben und die Anzahl der falsch bearbeiteten Einzelaufgaben erfasst sowie vom Prüfer aus diesen Angaben der prozentuale Anteil der richtig bearbeiteten Aufgaben errechnet. Reaktionszeiten, also der Zeitraum vom Beginn der Anzeige des einzelnen Buchstabens beziehungsweise des einzelnen Symbols bis zum Tastendruck, wurden nicht erfasst.

Insgesamt nahm die Testung inklusive Dokumentation und der beiden Probedurchläufe pro Proband ungefähr 30 Minuten in Anspruch.

2.3 Psychopathologische Skalen

Zusätzlich zu den beiden oben beschriebenen Testaufgaben und den erwähnten dokumentierten Parametern wurden bei den 25 getesteten Patienten mit der Diagnose Schizophrenie zusätzlich noch zwei psychopathologische Skalen angewendet.

Zum einen wurde der BDI-II (Beck-Depressions-Inventar II) benutzt. Dies ist ein Fragebogen, bestehend aus 21 Gruppen von Aussagen. In jeder Gruppe gibt es vier Aussagen, von denen der Patient jeweils diejenige Aussage ankreuzen soll, die auf ihn in den letzten zwei Wochen am besten zutrif. Jede Aussage der jeweiligen Gruppe ist mit der Ziffer 0, 1, 2 oder 3 versehen. Zur Auswertung wurden die Ziffern, die zu der vom Patienten angekreuzten Aussage gehörten, einfach addiert. Die Punktzahl dient dazu abzuschätzen, inwieweit bei einer Person depressive Symptome bestehen (Wang und Gorenstein 2013). Diese Skala ist auch ein anerkanntes Messinstrument für depressive Symptome bei Patienten mit einer Schizophrenie (Lako et al. 2012). Der BDI wurde von den getesteten Patienten unmittelbar nach der Testung ausgefüllt.

Zum anderen wurde die PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) angewendet. Diese enthält jeweils sieben Items zu Positiv- beziehungsweise Negativsymptomen sowie 16 Items zur allgemeinen Psychopathologie (Kay et al. 1987). Pro Item werden 1 bis 7 Punkte verteilt die dann am Ende addiert werden, so dass die Minimalpunktzahl 30 und die Maximalpunktzahl 210 beträgt. Ermittelt wurden diese Punktzahlen in unserer Studie durch ein 45-minütiges Interview eines Facharztes für Psychiatrie mit dem Patienten entweder direkt im Anschluss an die Testung beziehungsweise in einem Zeitraum bis spätestens drei Tage danach.

2.4 Medikation

24 der 25 getesteten Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Testung eine regelmäßige antipsychotische Medikation. Zur besseren Vergleichbarkeit und statistischen Analyse wurde diese Medikation in Milligramm (mg) Chlorpromazin-Äquivalente pro Tag umgerechnet (Andreasen et al. 2010; Möller et al. 2010).

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms SPSS für Windows, Version 20. Zunächst erfolgte als Voraussetzung für die Anwendbarkeit des T-Tests eine Testung auf Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow. Um die Gruppe der Patienten mit der Kontrollgruppe zu vergleichen, wurde dann der T-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Dadurch konnten die jeweiligen Mittelwerte und die Standardabweichungen ermittelt werden. Vor dem Vergleich testete SPSS automatisch auf Varianzhomogenität beziehungsweise – heterogenität mittels des Levene-Tests, einer erweiterten Form des F-Tests. Das Signifikanzniveau wurde wie üblich auf $p < 0,05$ festgelegt (<http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/ttestunabh.html>).

Um bei signifikanten Ergebnissen die praktische Relevanz zu verdeutlichen, erfolgte zusätzlich noch die Berechnung der Effektstärke. Zum einen wurde diese nach Cohen (Cohens d) berechnet als Effektgröße für Mittelwertunterschiede zwischen zwei Gruppen gleicher Größe. Zum anderen erfolgte noch die Berechnung nach Hedges (Hedges g). Hiermit wird eine gepoolte, das heißt an die Gruppengröße angepasste Effektstärke berechnet. (<http://www.polyu.edu.hk/mm/effectsizafaqs/calculator/calculator.html>)

Um die individuelle Abweichungen eines einzelnen Patienten vom Mittelwert der Kontrollgruppe anzugeben, wurde die z -Transformation berechnet. Diese wurde berechnet, indem jeweils die Differenz von dem Ergebnis des Probanden und dem Mittelwert seiner individuellen Kontrollgruppe gebildet wurde und diese durch die Standardabweichung der Kontrollgruppe dividiert wurde. Mit der Korrelation nach Pearson wurde die Korrelation von bestimmten Parametern wie Geschlecht, Alter, Psychopathologische Skalen und Antipsychotische Medikation mit der Arbeitsgedächtnisleistung der Patientengruppe in den jeweiligen Aufgaben ermittelt.

Weil für diese Analysen keine a priori-Hypothesen vorlagen, musste noch die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen durchgeführt werden. Hierbei wurde das Signifikanzniveau von 0,05 durch die Anzahl der durchgeführten Vergleiche dividiert. Somit konnte nur bei Ergebnissen unterhalb dieses errechneten Wertes Signifikanz angenommen werden.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtgruppenvergleich

Die getesteten Patienten (n=25) zeigten durchschnittlich sowohl in der Arbeitsgedächtnisaufgabe zum verbalen als auch in der zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe (n=25). Dabei wurde für jeden Patienten eine „Dummy“-Kontrolle kreiert, für die wir den Mittelwert der jeweiligen Referenzgruppe (bestehend aus jeweils n=20) eingesetzt haben. Der Mittelwert dieser 25 Mittelwerte wiederum ergab die unten stehenden Werte der Kontrollgruppe. Bezüglich der Effektstärke zeigten sich nach Cohens Definition mittlere Effekte bezüglich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses und starke Effekte bezüglich des verbalen Arbeitsgedächtnisses. Bei beiden Aufgaben war die Standardabweichung der Patienten jeweils deutlich größer als die der Kontrollgruppe. Einzelheiten stellt Tabelle 1 dar.

Tabelle 1: Testleistungen im verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis im Gesamtgruppenvergleich

Testleistung in %	Kontrollgruppe (n=25)		Patienten (n=25)		p	Effektstärke	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		Cohens d	Hedges g
Verbales AG	93,03	1,95	87,90	8,51	0,007	0,83	0,82
Vis.-räuml. AG	90,03	3,99	83,06	14,82	0,031	0,64	0,63

3.2 Vergleich der Performanz des einzelnen Patienten mit seiner individuellen Kontrollgruppe

Jeder Patient ließ sich nach Alter, Geschlecht und Bildungsgrad einer der 24 Gruppen zuordnen (siehe Material und Methoden beziehungsweise Anhang). Im Folgenden wurde die Testleistung des einzelnen Patienten mit dem Mittelwert der Testleistung seiner individuellen Kontrollgruppe (n=20) verglichen. Potentiell konfundierende Variablen wie Unterschiede in Alter, Geschlecht und Bildung sollten somit ausgeschlossen werden. In vorherigen Untersuchungen zeigte sich, dass eine Gruppengröße von n = 20 ausreichend ist, um signifikante Unterschiede in den Testleistungen schizophrener Patienten im Vergleich zu gematchten Kontrollen nachzuweisen.

In den beiden unten stehenden Tabellen ist die Testleistung des einzelnen Patienten im verbalen (Tabelle 2) beziehungsweise im visuell-räumlichen (Tabelle 3) Arbeitsgedächtnis dargestellt sowie die Performanz der individuellen Kontrollgruppe inklusive abzüglich zwei Standardabweichungen (Mittelwert[Performanz Kontrollgruppe]-2SD). Zudem sind die Standardabweichung der Kontrollgruppe und die individuelle Abweichung vom Mittelwert der Kontrollgruppe (Z-Wert) angegeben. Bei der Analyse der individuellen Testergebnisse zeigte sich eine relativ breite Überschneidung in der Performanz der Patienten und der gesunden Kontrollen. Trotz jeweils deutlich geringerem Mittelwert in der Patientengruppe fanden sich in beiden Aufgaben auch Patienten mit normaler beziehungsweise überdurchschnittlicher Testleistung.

Patienten-ID	Testleistung in %		SD	Mittelwert Kontrollen -2SD	Z-Wert
	Patient	Kontrolle (n=20)			
2501	96	93,86	4,58	84,71	0,28
2502	98	93,86	4,58	84,71	0,90
2504	93,33	93,22	6,41	80,41	0,02
2505	73,47	90,35	8,18	73,99	-2,06
2506	94	95,73	4,42	86,9	-0,39
2507	86	94,36	3,81	86,75	-2,19
2508	81,63	91,39	5,22	80,96	-1,86
2509	94	92,73	4,15	84,43	0,31
2510	89,58	95,56	2,35	90,86	-2,54
2511	98	88,32	9,11	70,1	1,06
2512	75	91,39	5,22	80,96	-3,14
2514	85,71	91,27	6,05	79,17	-0,92
2516	88	94,36	3,81	86,75	-1,67
2517	93,88	90,35	8,18	73,99	0,43
2518	92	95,73	4,42	86,9	-0,84
2519	92	93,86	4,58	84,71	-0,41

Patienten- ID	Testleistung in %		SD	Mittelwert Kontrollen	-2SD	Z-Wert
	Patient	Kontrolle (n=20)				
2520	68	93,37	5,05	83,28	-5,02	
2522	92	91,82	7,15	77,52	0,03	
2523	74	95,73	4,42	86,9	-4,92	
2524	88	92,4	4,37	83,67	-1,01	
2525	85,42	91,39	5,22	80,96	-1,14	
2526	82	93,37	5,05	83,28	-2,25	
2527	98	95,73	4,42	86,9	0,51	
2528	98	92,4	4,37	83,67	1,28	
2529	80,56	93,15	6,57	80,02	-1,92	

Tabelle 2: Dargestellt ist die Testleistung in % des einzelnen anonymisierten Patienten (Patienten-ID) in der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Dem gegenübergestellt sind der Mittelwert der Performanz der jeweiligen individuellen Kontrollgruppe (n=20) in derselben Aufgabe sowie der Mittelwert abzüglich zwei Standardabweichungen. Außerdem abgebildet sind die Standardabweichung sowie der Z-Wert.

Patienten- ID	Testleistung in %		SD	Mittelwert Kontrollen	-2SD	Z-Wert
	Patient	Kontrolle (n=20)				
2501	79,59	94,5	4,51	85,48	-3,31	
2502	100	94,5	4,51	85,48	1,22	
2504	55	89,5	9,21	71,09	-3,75	
2505	71,43	90,15	9,4	71,35	-1,99	
2506	94	89,93	10,31	69,32	0,39	
2507	89,8	95,84	3,86	88,13	-1,56	
2508	94	89,88	8,19	73,51	0,50	
2509	98	83,57	12,39	58,79	1,16	
2510	96	95,19	4,88	85,43	0,17	
2511	90	80,28	12,31	55,66	0,79	
2512	75	89,88	8,19	73,51	-1,82	
2514	60	88	10,27	67,46	-2,73	
2516	93,75	95,84	3,86	88,13	-0,54	
2517	96	90,15	9,4	71,35	0,62	
2518	68	89,93	10,31	69,32	-2,13	
2519	86	94,5	4,51	85,48	-1,88	
2520	55,1	84,67	12,05	60,57	-2,45	
2522	98	90,99	11,8	67,39	0,59	
2523	78	89,93	10,31	69,32	-1,16	
2524	94	91,82	9,66	72,51	0,23	
2525	66,67	89,88	8,19	73,51	-2,83	
2526	81,25	84,67	12,05	60,57	-0,28	
2527	95,83	89,93	10,31	69,32	0,57	
2528	98	91,82	9,66	72,51	0,64	
2529	63,04	85,4	9,95	65,5	-2,25	

Tabelle 3: Dargestellt ist die Testleistung in % des einzelnen anonymisierten Patienten (Patienten-ID) in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Dem gegenübergestellt sind der Mittelwert der Performanz der jeweiligen individuellen Kontrollgruppe (n=20) in derselben Aufgabe sowie der Mittelwert abzüglich zwei Standardabweichungen. Außerdem abgebildet sind die Standardabweichung sowie der Z-Wert.

3.2.1 Defizitmuster

Nachdem nun gezeigt wurde, dass die schizophrenen Patienten (n=25) durchschnittlich schlechtere Testleistungen in beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigten als die gesunden Kontrollen (3.1) und danach die Performanz des einzelnen Patienten mit jeweils der seiner individuellen Kontrollgruppe verglichen wurde (3.2), wurde nun darauf geachtet, inwieweit die Testleistung des Patienten defizitär gegenüber der Kontrollgruppe in der jeweiligen Arbeitsgedächtnisaufgabe war. Als Defizit wurde eine Testleistung eines Patienten definiert, die mehr als -2,0 Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollgruppe abweicht. Somit ergaben sich für die Gruppe der 25 Patienten folgende Defizitmuster:

- 6 Patienten zeigten ein Defizit in der Aufgabe zum verbalen Arbeitsgedächtnis bei normaler Performanz in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe.
- Bei ebenfalls 6 Patienten fand man ein Defizit beim visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis bei normaler Leistung im verbalen Arbeitsgedächtnis.
- 1 Patient zeigte sowohl in der verbalen als auch in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe ein Defizit.
- 12 Patienten zeigten weder in der Arbeitsgedächtnisaufgabe zum verbalen noch in der zum visuell-räumlichen Gedächtnis ein Defizit.

3.2.2 Patienten mit selektivem Defizit in der verbalen vs. Patienten mit selektivem Defizit in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe

Im Vergleich dieser beiden identifizierten Subgruppen (zum einen die Gruppe mit einem isolierten Defizit im verbalen Arbeitsgedächtnis, zum anderen die Gruppe mit einem isolierten Defizit im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis) untereinander fanden sich deutliche, teilwei-

se (siehe unten) signifikante Unterschiede in der Performanz der verbalen sowie der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Testleistung in %	isoliertes Defizit verb. AG (n=6)		isoliertes Defizit vis-räuml. AG (n=6)		p	Effektstärke	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		Cohens d	Hedges g
Verbales AG	80,01	6,86	88,48	5,38	0,093	-1,45	-1,34
Vis.-räuml. AG	81,91	9,32	65,38	8,40	0,009	1,88	1,73

Tabelle 4: Dargestellt sind der Vergleich der Performanz (t-Test) in den beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben von der Subgruppe mit einem isolierten Defizit in der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe (n=6) mit der Subgruppe mit einem isolierten Defizit in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe (n=6), inklusive Standardabweichung und Effektstärke.

Es zeigte sich, dass die Subgruppe mit einem isolierten Defizit im verbalen Arbeitsgedächtnis in der Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis eine signifikant ($p=0,009$) bessere Leistung zeigte als die Subgruppe mit einem isolierten Defizit im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Bezüglich der Performanz in der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten sich auch Unterschiede zu Gunsten der Subgruppe mit dem isolierten Defizit im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Diese waren nicht signifikant, es zeigte sich jedoch ein statistischer Trend ($p=0,093$).

Somit zeigen sich zumindest für die Performanz in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe nicht nur signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den Patienten mit isoliertem Defizit in ebendieser Aufgabe mit ihrer jeweiligen individuellen Kontrollgruppe, sondern auch im Vergleich mit den Patienten aus der Subgruppe mit isoliertem Defizit im verbalen Arbeitsgedächtnis. Bezüglich der Effektstärke zeigten sich nach Cohens Definition starke Effekte für beide Vergleiche und verdeutlichen somit die praktische Relevanz.

3.3 Arbeitsgedächtnisleistungen der Patienten und Korrelationen mit demographischen und klinischen Variablen

Innerhalb der Gruppe der Patienten wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Das heißt, es wurde untersucht, ob und inwieweit bestimmte klinische Parameter mit der Arbeitsgedächtnisleistung im verbalen beziehungsweise im visuell-räumlichen Bereich miteinander korrelieren. Die dabei untersuchten Parameter waren das Geschlecht, das Alter, der Bildungsgrad, der Raucherstatus, die Gesamtpunktzahl im BDI-II, die PANSS (aufgeteilt in Gesamtscore, Positivskala, Negativskala und Allgemeinskala) sowie die Tagesdosis in mg Chlorpromazin. Das Signifikanzniveau wurde auch hier mit $p < 0,05$ festgelegt. Allerdings musste hier aufgrund der durchgeführten multiplen Paarvergleiche und fehlender a priori-Hypothesen eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt werden. Daraus ergab sich ein alpha-Niveau von 0,0024, so dass nur bei p-Werten unterhalb dieses Wertes Signifikanz angenommen werden konnte.

Dabei korrelierte die Leistung in der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe signifikant ($p=0,0001$) positiv ($r=+0,594$) mit der Leistung in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Die Leistung in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigte eine signifikante ($p=0,001$) stark negative Korrelation ($r=-0,650$) mit dem PANSS-Gesamtscore. Auch die Korrelation mit der PANSS-Positivskala war signifikant ($p=0,002$) und deutlich negativ ($r=-0,593$). Die Performanz in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigte auch eine signifikante ($p=0,001$) stark negative Korrelation ($r=-0,654$) mit der PANSS-Allgemeinskala.

Bezüglich der antipsychotischen Medikation der Patienten, angegeben in mg Chlorpromazin pro Tag, zeigte sich zunächst eine signifikante deutlich negative Korrelation sowohl mit der Leistung in der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe ($r=-0,543$) als auch in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe ($r=-0,626$). Nach Bonferroni-Korrektur war jedoch nur noch der Zusammenhang mit der Leistung in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe signifikant ($p=0,001$). Signifikante Korrelationen zwischen den anderen oben genannten Parametern und der Arbeitsgedächtnis Performanz stellten sich nicht dar.

In der Zusammenfassung zeigten sich insgesamt nach Korrektur für multiples Testen also signifikante negative Korrelationen ausschließlich im Bereich der visuell-räumlichen Arbeits-

gedächtnisleistung, und zwar mit dem PANSS-Gesamtscore, der PANSS-Allgemeinskala, der PANSS-Positivskala und der antipsychotischen Medikation.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Testergebnisse

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass schizophrene Patienten im Durchschnitt signifikant schlechtere Leistungen im verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zeigen als eine gesunde Normierungsstichprobe. Im Vergleich zu Studien mit nur normaler Kontrollpopulation auf Basis von matched-pairs-Vergleichen sah man bezüglich der ermittelten Effektstärken mittlere bis starke Effekte und damit ähnliche Ergebnisse. Wie auch in der Vorgängerarbeit (Zilles et al. 2010) ließen sich Subgruppen replizieren mit jeweils selektivem Defizit in nur einer der beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben bei normaler Testleistung in der jeweils anderen Aufgabe.

Bezüglich der klinischen und demographischen Einflussgrößen konnten signifikante negative Korrelationen zwischen visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung und dem PANSS-Score sowie der antipsychotischen Medikation nachgewiesen werden.

4.1.1 Vergleich der Patienten mit der Normierungsstichprobe

Es konnte bezüglich der Testleistung gezeigt werden, dass die Kontrollgruppe sowohl in der Aufgabe zum verbalen als auch in der Aufgabe zum visuell-räumlichen Gedächtnis eine signifikant bessere Performanz erreichte als die Gruppe der 25 schizophrenen Patienten.

Eine solche Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses schizophrener Patienten konnte schon in zahlreichen früheren Studien übereinstimmend nachgewiesen werden. Die dort verwendeten Tests haben jedoch das Problem, dass ihnen für viele Paradigmen geschlechts-, alters- und bildungsabhängige Normwerte aus einer gesunden Kontrollpopulation fehlen.

Der Hauptunterschied zwischen der vorliegenden Arbeit und früheren Studien ist also die Nutzung einer Normierungsstichprobe als Kontrollpopulation. Das heißt, jedem einzelnen

Patienten konnte so eine individuelle Kontrollgruppe, bestehend aus 20 Probanden, zugeteilt werden, identisch bezüglich Geschlecht, Bildungsgrad und Altersgruppe.

In den zahlreichen existierenden Studien zu Arbeitsgedächtnisdefiziten bei schizophrenen Patienten wurden sowohl das verbale als auch das visuell-räumliche Gedächtnis betreffend viele verschiedene Arbeitsgedächtnistesttypen verwendet. Laut einer Metaanalyse von Forbes wurden in den berücksichtigten 187 Studien im Zeitraum von 1967 bis 2005 insgesamt 36 verschiedene Arbeitsgedächtnistests verwendet (Forbes et al. 2009). Auch wurde in den jeweiligen Studien in der Regel entweder nur das verbale Arbeitsgedächtnis oder das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis untersucht. Diese beiden Tatsachen machen eine unmittelbare Vergleichbarkeit der einzelnen Ergebnisse schwierig. Ein großes Problem stellt außerdem die Tatsache dar, dass die meisten sogenannten Arbeitsgedächtnistests nicht nur spezifisch das Arbeitsgedächtnis beziehungsweise eine Domäne dessen testen, sondern oft auch weitere kognitive Funktionen für die Bearbeitung der Aufgaben benötigt werden (Pantelis und Maruff 2002). Ein klassisches Beispiel ist der Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Dies ist ein neuropsychologischer Test, bei dem der Proband Karten mit verschiedenen Formen, Farben und Ziffern nach bestimmten Regeln sortieren muss. Schizophrene Patienten zeigten auch bei diesem Test Defizite im Vergleich zu Kontrollprobanden (Parellada et al. 2000). Er wurde mehrfach als Arbeitsgedächtnistest verwendet (zum Beispiel Bertolino et al. 2000), obwohl gezeigt werden konnte, dass zur Bearbeitung dieser Testaufgaben weit mehr als das reine Arbeitsgedächtnis benötigt wird (Pukrop et al. 2003). Daher wurden in der vorliegenden Arbeit die bereits von Gruber verwendeten Sternberg-Paradigmen verwendet, die, gezeigt durch umfangreiche fMRT-Studien, wirklich spezifisch für jeweils nur eine Domäne des Arbeitsgedächtnisses sind.

Forbes zeigte in seiner Metaanalyse, dass in allen 36 verwendeten Arbeitsgedächtnistests in den 187 verschiedenen Studien die Gruppe der schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe jeweils eine signifikant schlechtere Performanz zeigte. Dies konnte nicht durch unterschiedliche Intelligenz, in den zugrunde liegenden Studien jeweils entweder gemessen an dem Intelligenzquotienten oder dem Bildungsgrad, der jeweils verglichenen Gruppen erklärt werden, so dass nicht von einem generellen kognitiven Defizit bei schizophrenen Patienten ausgegangen werden kann.

Eine weitere Metaanalyse (Lee und Park 2005) kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Auch hier konnte in allen untersuchten Studien ein Arbeitsgedächtnisdefizit unabhängig von der zur

Testung verwendeten Aufgabe identifiziert werden. Aus den hier untersuchten Studien kam man zu dem Ergebnis, dass das Arbeitsgedächtnisdefizit der schizophrenen Patienten im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis ausgeprägter ist als das im verbalen Arbeitsgedächtnis. Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen.

Conklin war der erste, der sowohl das verbale als auch das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis an ein und derselben Gruppe von schizophrenen Patienten, ihren nicht psychisch kranken Angehörigen sowie einer nicht psychisch kranken Kontrollgruppe mittels verschiedener Arbeitsgedächtnisaufgaben testete (Conklin et al. 2005). Auch diese Studie zeigte eine Beeinträchtigung der Arbeitsgedächtnisleitung in drei Domänen, nämlich dem verbalen, dem visuell-räumlichen und dem objektbezogenen visuellen Arbeitsgedächtnis seitens der schizophrenen Patienten.

4.1.2 Vergleich der Effektstärken

Beim Vergleich der Performanz der Patienten ($n=25$) mit dem Mittelwert ihrer jeweiligen Dummy-Kontrolle (bestehend aus jeweils 20 Probanden) wurden Effektstärken nach Cohen beziehungsweise nach Hedges berechnet. Bezüglich des verbalen Arbeitsgedächtnisses zeigten sich starke, bezüglich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses mittlere Effekte. In der schon erwähnten Metaanalyse von Forbes wurden 21 verschiedene Aufgaben zum verbalen Arbeitsgedächtnis, die in bis zu 38 Studien verwendet wurden, untersucht und die Effektstärken nach Cohen berechnet. Dabei sah man in der Mehrzahl der Arbeitsgedächtnisaufgaben durchschnittlich größere Effektstärken als in der vorliegenden Arbeit. In den 11 verschiedenen Aufgaben zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zeigte sich in lediglich einer eine geringere Effektstärke als hier. Auch in der Metaanalyse von Lee und Park war die durchschnittliche Effektstärke größer als in der vorliegenden Arbeit, wobei beide Metaanalysen auch viele Studien mit niedrigeren Effektstärken beinhalteten. In der Arbeit von Conklin wurden in den 10 durchgeführten Arbeitsgedächtnistests beim Vergleich zwischen der Performanz der Schizophrenen und der gesunden Kontrollen ebenfalls Effektstärken gebildet. Hier zeigten sich der vorliegenden Arbeit ähnliche Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit konnte also erstmals gezeigt werden, dass schizophrene Patienten auch dann eine signifikant schlechtere Performanz mit relevanter Effektstärke zeigen, wenn man ihre Leistung nicht nur mit einer gesunden Kontrollgruppe vergleicht, sondern auch

dann, wenn man Normwerte, die aus einer Normierungsstichprobe ermittelt wurden, zu Grunde legt. Eine Ursache für die hier ermittelten tendenziell etwas niedrigeren Effektstärken könnte einerseits durch die erwähnte Normierungsstichprobe bedingt sein, wodurch die hier ermittelten Effektstärken valider sind, andererseits durch die relativ geringe Anzahl der schizophränen Patienten bedingt sein. Weitere Studien mit deutlich größeren Patientenzahlen wären hier sicherlich sinnvoll.

4.2 Diskussion der replizierbaren Subgruppen/ Vergleich mit der Vorgängerstudie

Aufbauend auf den Erkenntnissen der umfangreichen fMRT-Untersuchungen von Gruber (Gruber und von Cramon 2003) führte Zilles eine Studie durch (Zilles et al. 2010), in der die Arbeitsgedächtnisleistung von 31 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie nach F20 mit der von 47 gesunden Probanden verglichen wurde. Als Arbeitsgedächtnistest wurde, zusätzlich zu den beiden in der vorliegenden Arbeit verwendeten, je eine Aufgabe unter artikulatorischer beziehungsweise visuell-räumlicher Suppression benutzt.

Ziel dieser Arbeit war die Identifikation von Subgruppen bezüglich des Arbeitsgedächtnisdefizits. Fußend auf den Forschungen Grubers wurde angenommen, dass den am Arbeitsgedächtnis beteiligten Domänen/Subdomänen (verbales Rehearsal, Nicht-artikulatorisches Behalten verbaler Informationen, visuell-räumliches Rehearsal/Musterwiedererkennen) unterschiedliche neuronale Substraten zugrunde liegen (Gruber et al. 2005). So wurde aufgrund der großen Heterogenität der Krankheit Schizophrenie vermutet, dass bei den schizophränen Patienten kein einheitliches generalisiertes Arbeitsgedächtnisdefizit vorliegt, sondern eventuell nur einzelne Arbeitsgedächtnis-Domänen betroffen sein könnten. Durch die Unterteilung in Subgruppen wiederum erhoffte man sich, gemäß dem Endophänotypenkonzept, einem möglicherweise der Schizophrenie zugrunde liegendem Genlocus näherzukommen (Gruber und Falkai 2009).

Tatsächlich zeigte sich als Ergebnis dieser Studie (Zilles et al. 2010) neben der zu erwartenden signifikant schlechteren Performanz sowohl im verbalen als auch im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis, dass einige Patienten nur in einer der beiden Hauptdomänen, nämlich beim verbalen Arbeitsgedächtnis beziehungsweise visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis, Defizite aufwiesen, in der anderen jedoch normale bis sogar überdurchschnittliche Leistungen boten. Dabei wurde eine Arbeitsgedächtnisleistung als defizitär betrachtet, die $-1,0$ Standardabweichung

chungen von der Leistung der Kontrollgruppe abweicht. Kurz zusammengefasst zeigten vier schizophrene Patienten ein selektives Defizit im verbalen Arbeitsgedächtnis, sechs andere Patienten ein selektives Defizit im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis.

Diese Ergebnisse sollten nun mit denen der vorliegenden Arbeit verglichen werden. Ein entscheidender Unterschied beider Studien ist dabei, dass in der vorliegenden eine viel größere Vergleichsgruppe vorliegt. Hatte in der Vorgängerstudie jeder schizophrene Patient nur eine sehr heterogene Vergleichsgruppe in Form von sogenannten „matched pairs“, so existiert in der vorliegenden Arbeit für jeden schizophrenen Patienten je eine individuelle Vergleichsgruppe bestehend aus jeweils 20 Einzelpersonen, die bezüglich Altersgruppe, Geschlecht und Bildungsgrad mit ihm identisch sind. Dies sorgt natürlich für validere Normwerte als der Vergleich mit einer heterogenen Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein strengeres Kriterium für das Vorliegen einer defizitären Leistung verwendet, nämlich eine um mindestens -2,0 Standardabweichungen von der Kontrolle abweichende Performanz. Aufgrund dieser veränderten Schwelle ist ein quantitativer Vergleich hier nur eingeschränkt sinnvoll. Dennoch fanden sich nun in der vorliegenden Arbeit ähnliche Defizitmuster wie in der Vorgängerstudie. Bei sechs schizophrenen Patienten wurde ein isoliertes Defizit im verbalen Arbeitsgedächtnis gefunden, ebenfalls sechs andere Patienten zeigten ein isoliertes Defizit in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Zusammenfassend konnten im Vergleich zur Vorgängerstudie die Defizitmuster repliziert werden, und zwar trotz strengerer veränderter Defizitschwelle und unter Verwendung einer Normierungsstichprobe als Kontrollpopulation. Hier wie dort fanden sich Subgruppen von schizophrenen Patienten mit spezifischen Defizitmustern, die dafür sprechen, dass ihrer Erkrankung jeweils eine unterschiedliche Pathophysiologie zugrunde liegt. Es wäre sinnvoll, die Existenz der Subgruppen an einer deutlich größeren Anzahl schizophrener Patienten in weiteren Studien zu untersuchen. Als Vergleichsgruppe sollte die hier erwähnte Normierungsstichprobe der 480 gesunden Probanden dienen. Des Weiteren könnten sich Untersuchungen anschließen, die das Ansprechen der Arbeitsgedächtnisleistung dieser Subgruppen auf bestimmte Medikamente überprüfen. Würden sich diesbezüglich bei einer großen Patientenanzahl positive Effekte zeigen, würde dies die Individualisierung der Therapie schizophrener Patienten entscheidend voranbringen.

4.3 Diskussion über die Korrelation der Arbeitsgedächtnisleistung mit der Psychopathologie beziehungsweise der antipsychotischen Medikation

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Korrelation der Arbeitsgedächtnisleistung mit der Psychopathologie, gemessen durch den PANSS, sowie der aktuellen antipsychotischen Medikation, angegeben in mg Chlorpromazin-Äquivalente pro Tag.

4.3.1 Arbeitsgedächtnisleistung und Psychopathologie

Es zeigte sich nach Korrektur für multiples Testen eine signifikante negative Korrelation zwischen der Performanz im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und dem PANSS-Gesamtscore, der PANSS-Allgemeinskala und der PANSS-Positivskala. Weitere signifikante Korrelationen wurden nicht gefunden.

Auch zu diesen Korrelationsuntersuchungen existieren einige vorherige Studien. In der Vorgängerstudie (Zilles et al. 2010) konnten nach Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Korrelationen aufgezeigt werden.

In der schon angesprochenen Studie von Conklin, der mehrere Arbeitsgedächtnisaufgaben sowohl zum verbalen als auch zum visuell-räumlichen Gedächtnis bei schizophrenen Patienten und einer Kontrollgruppe durchführte, zeigte sich weder eine signifikante Korrelation der Performanz einer einzelnen Aufgabe mit dem PANSS-Negativscore noch mit dem PANSS-Positivscore. Lediglich der PANSS-Gesamtscore korrelierte signifikant mit einer einzelnen Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis, einer *delayed response task* (DRT) mit einem Delay von 8 Sekunden. Nach der auch hier durchgeführten Korrektur nach Bonferroni war aber auch diese Korrelation nicht mehr signifikant (Conklin et al. 2005).

Dagegen konnte in einer Studie von McGrath (McGrath et al. 2001) eine signifikante negative Korrelation zwischen der PANSS-Negativskala sowie der PANSS-Allgemeinskala und der Performanz im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden. Keine Korrelation hingegen bestand zwischen der Arbeitsgedächtnisperformanz und dem PANSS-Positivscore. In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe konnten diese Ergebnisse mittels einiger weiterer Arbeitsgedächtnistests, diesmal auch zusätzlich einige zum verbalen Arbeitsgedächtnis, bestätigt werden (Cameron et al. 2002): Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Arbeitsgedächtnisperformanz bei einigen Aufgaben zum visuell-räumlichen beziehungsweise zum verbalen Arbeitsgedächtnis und der PANSS-Negativskala

sowie der PANSS-Allgemeinskala. Auch bestand keine signifikante Korrelation zwischen Performanz und PANSS-Positivskala. Des Weiteren wurde eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Negativsymptomatik und der Performanz in einer so genannten *dual task*-Aufgabe (Simultanverarbeitung zweier unterschiedlicher Aufgaben) entdeckt, die nach Meinung der Autoren spezifisch für die Komponente der zentralen Exekutiven nach dem Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley ist.

Von Interesse ist auch eine Studie von Park, die sich mit dem Zusammenhang von räumlichen Arbeitsgedächtnisdefiziten und klinischen Symptomen bei schizophrenen Patienten befasst (Park et al. 1999). Dabei wurde dieser Zusammenhang sowohl in der akut psychotischen Phase überprüft als auch vier Monate später. Es zeigte sich in der Akutphase eine signifikante Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnisdefizit und der Negativsymptomatik, gemessen durch die PANSS. Vier Monate später bestand keine Signifikanz mehr. Zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der Positivsymptomatik bestand zu keiner Zeit ein signifikanter Zusammenhang. Es zeigte sich in der Studie, dass die Arbeitsgedächtnisleistung des einzelnen Patienten sich in der Akutphase nicht von der vier Monate später unterschied und damit, gemäß dem Endophänotypenkonzept, ein über den Krankheitsverlauf hinweg stabiler Marker ist im Gegensatz zu der Negativsymptomatik.

In einer neueren Studie (Johnson et al. 2009) konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen Negativsymptomatik (PANSS-Negativskala) sowie „Disorganization“ (zu diesem Oberbegriff werden einige Symptome der PANSS-Allgemeinskala zusammengefasst (Perlstein et al. 2001)) und der Arbeitsgedächtnisperformanz sowie der Exekutiven Funktion besteht. Ein Zusammenhang zwischen Positivsymptomatik (PANSS-Positivskala) und Arbeitsgedächtnisleistung konnte auch hier nicht gefunden werden.

In der schon erwähnten Metaanalyse von Forbes konnte keine einheitliche signifikante Korrelation zwischen klinischen Symptomen, gemessen durch die PANSS, und Arbeitsgedächtnisleistung festgestellt werden (Forbes et al. 2009).

Ein Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisdefizit und Positivsymptomatik konnte also in den hier erwähnten Studien nicht nachgewiesen werden.

Die hier gezeigte Korrelation zwischen der Leistung im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und der Positivsymptomatik könnte folgendermaßen erklärt werden: Wie unten beschrieben

zeigte sich auch eine negative Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnisperformanz und der antipsychotischen Medikation. Geht man davon aus, dass stark psychotische Patienten höhere Dosen an Neuroleptika erhalten, erklärt sich dadurch auch eine negative Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und Positivsymptomatik.

Eine mögliche Erklärung für den vielfach replizierten Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisdefizit und Negativsymptomatik ist die Tatsache, dass auch eine Einschränkung der Aufmerksamkeit zu den Negativsymptomen zählt (siehe 1.1.3). Für die Aufmerksamkeitsmodulation wiederum ist, wie in 1.2.2 erwähnt, die zentrale Exekutive als Kontrollinstanz zuständig. Somit liegt bei einer Einschränkung dieser ein Arbeitsgedächtnisdefizit nahe. Der Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisdefizit und Negativsymptomatik könnte aber auch auf andere Ursachen zurückzuführen sein. So ist es möglich, dass aus einer dauerhaften Beeinträchtigung des Informationsabgleichs oder sprachlicher Fertigkeiten auf Grund von Defiziten im Arbeitsgedächtnis eine fehlerhafte Stimulusdiskrimination erwächst, wenn die sinnvolle Stimuluskombination- und Wiedergabe, der Informationsabgleich oder sprachliche Fertigkeiten auf Dauer beeinträchtigt sind. Auf der Basis einer reduzierten Kapazität des Arbeitsgedächtnisses könnten negative Symptome wie z. B. Motivationsmangel, Affektverflachung und Freudlosigkeit entstehen (Walter und Wolf 2008). Dafür spricht auch der Umstand, dass Arbeitsgedächtnis und Negativsymptomatik einem gemeinsamen neuronalen Netzwerk zugrunde liegen dürften (Walter und Wolf 2008).

Insgesamt sind die Ergebnisse der einzelnen Studien zu der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisleistung und klinischer Symptomatik ziemlich inhomogen. Das könnte zum einen wiederum daran liegen, dass jeweils je nach Studie verschiedenste Aufgaben zur Testung des Arbeitsgedächtnisses verwendet wurden, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander schwierig macht. Außerdem wurden in anderen Studien, wie schon erwähnt, oftmals Aufgaben verwendet, die nicht spezifisch wirklich nur das Arbeitsgedächtnis testen, sondern zu deren Bearbeitung weitere Hirnnetzwerke benötigt werden, die nicht dem Arbeitsgedächtnis zugrunde liegen, sondern für andere kognitive Prozesse zuständig sind. Somit sind die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnis und Psychopathologie nicht sehr überraschend. Zum anderen wird die PANSS nicht in allen Studien gleich skaliert: In einigen Studien werden pro Item jeweils zwischen 0 und 6 Punkten vergeben, in anderen, wie auch in der hier vorliegenden Arbeit, zwischen 1 und 7 Punkten (Obermeier et al. 2010). Dies führt im zweiten Fall dazu, dass eine Skala entsteht, die

keinen natürlichen Nullpunkt hat. Dadurch, dass so jeder Patient mindestens 30 Punkte erreicht, bedingt durch 30 untersuchte Items, unterscheiden sich die prozentualen Veränderungen im Vergleich deutlicher voneinander, als wenn man bei jedem Patienten die 30 Punkte wieder subtrahiert. So können daher natürlich auch Zusammenhänge zu anderen Variablen beeinflusst werden, indem zum Beispiel eine signifikante Korrelation mit der anderen Methode dann auf einmal nicht mehr signifikant erscheint.

4.3.2 Arbeitsgedächtnisleistung und antipsychotische Medikation

Schließlich wurde in der vorliegenden Arbeit auch der Zusammenhang zwischen antipsychotischer Medikation, angegeben in Chlorpromazin-Äquivalenten, und der Testleistungen in den beiden Aufgaben untersucht. Dabei zeigte sich eine starke inverse Korrelation der Tagesdosis mit sowohl der Performanz in der Aufgabe zum verbalen als auch mit der Performanz in der Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Nach Bonferroni-Korrektur war jedoch nur der Zusammenhang mit der Leistung in der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe signifikant.

Es gibt zahlreiche andere Studien, in denen dieser Zusammenhang untersucht wurde, auch wenn dabei wiederum andere Arbeitsgedächtnisaufgaben als in der vorliegenden Arbeit zugrunde lagen. So konnte in der schon erwähnten Studie von Conklin kein signifikanter Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisleistung, weder das visuell-räumliche noch das verbale betreffend, und der antipsychotischen Medikation gefunden werden (Conklin et al. 2005). Auch Forbes konnte in seiner Metaanalyse (Forbes et al. 2009) keine einheitliche Assoziation zwischen antipsychotischer Medikation und Arbeitsgedächtnisdefiziten finden.

Des Weiteren existieren eine Vielzahl auch neuerer Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Hirnvolumenminderung und antipsychotischer Medikation beschäftigen und zu dem Schluss kommen, dass es guten Grund zu der Annahme gibt, dass antipsychotische Medikation zu einer Hirnvolumenminderung führt, die nicht alleine durch die Erkrankung selbst erklärbar ist (Aderhold et al. 2014).

Es konnte - als Bedeutung für die klinische Symptomatik und die vorliegende Arbeit - gezeigt werden, dass der Verlust von Hirnvolumen mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen, insbesondere auch dem Arbeitsgedächtnis einhergeht (Andreasen et al. 2011). Anhand der Iowa Longitudinal Study zum Beispiel konnten signifikante Korrelationen zwischen

Hirnvolumenminderung und kumulativer antipsychotischer Gesamtdosis gezeigt werden. Dabei zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied bezüglich typischer und atypischer Neuroleptika (Ho et al. 2011). Eine andere Studie kam jedoch zu dem Ergebnis einer geringeren Hirnvolumenreduktion unter Dauertherapie mit Clozapin und Olanzapin im Vergleich zu typischen Neuroleptika (Haren et al. 2008).

Es existieren weitere Studien, die sich mit dem Vergleich der Wirkung typischer und atypischer sowie einzelner der gleichen Gruppe angehöriger Antipsychotika auf die Arbeitsgedächtnisleistung beschäftigen. So zeigten zum Beispiel McGurk und Mitarbeiter, dass Risperidon die Performanz im räumlichen Arbeitsgedächtnis verbessert, Clozapin sie hingegen verschlechtert (McGurk et al. 2005). Dies macht deutlich, dass es im Prinzip nicht genügt, einfach nur die Tagesdosis in Chlorpromazin-Äquivalente umzurechnen und miteinander zu vergleichen, da dann daraus nicht mehr ersichtlich ist, welche Antipsychotika genau der einzelne Patient zu sich genommen hat. Dies scheint aber wichtig zu sein, wenn man davon ausgehen kann, dass bestimmte Neuroleptika die Arbeitsgedächtnisleistung verbessern und andere sie verschlechtern.

Ein weiterer Gesichtspunkt, der in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurde, ist die Dauer der Erkrankung und damit einhergehend die Dauer der antipsychotischen Therapie und eventuelle Therapienumstellungen im Verlauf. Dies macht eine Vergleichbarkeit mit vielen anderen Studien schwierig, da dort vor allem der Zusammenhang der kumulativen Gesamtdosis an Antipsychotika mit Hirnvolumenminderungen untersucht wurde.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, wie schon erwähnt, für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis eine signifikante Korrelation sowohl mit der PANSS als auch mit der antipsychotischen Tagesdosis. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass eine stärkere psychotische Symptomatik eine höhere Neuroleptikadosis notwendig macht. Beide Faktoren können wiederum Ursache einer reduzierten Arbeitsgedächtnisleistung sein.

5. Zusammenfassung

Aus zahlreichen vorherigen Studien ist bekannt, dass Patienten mit Schizophrenie Defizite in verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen. In den dort verwendeten Tests fehlen jedoch Normwerte aus einer gesunden Kontrollpopulation. In der vorliegenden Arbeit war es ein Ziel zu untersuchen, ob schizophrene Patienten auch diese Defizite aufweisen, wenn eine Normierungsstichprobe als Kontrollpopulation verwendet wird. So wurde an einer großen Anzahl gesunder Probanden (n=480) über verschiedene Alters- und Bildungsstufen hinweg eine Testnormierung einer verbalen und einer visuell-räumlichen Sternberg-Aufgabe durchgeführt. Die Arbeitsgedächtnisperformanz von Patienten mit Schizophrenie (n=25) wurde dann mit den hierbei ermittelten Normwerten der entsprechenden Alters- und Bildungsstufe sowie der Geschlechtszugehörigkeit verglichen. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung der Frage, ob die sich so gefundenen Effektstärken von vorherigen Untersuchungen unterscheiden, die nur eine normale Kontrollpopulation einschlossen. Des Weiteren wurde die individuelle Testleistung der Patienten auf das Vorliegen spezifischer Defizitmuster untersucht und geprüft, ob sich die beschriebenen Subgruppen mit spezifischen Defizitmustern aus der Vorgängerstudie (Zilles et al. 2010) replizieren lassen. Abschließend wurde in einer explorativen Datenanalyse untersucht, ob klinische Variablen (Symptomschwere, Medikation etc.) relevante Einflussfaktoren darstellen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass schizophrene Patienten im Durchschnitt signifikant schlechtere Leistungen in verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen als eine gesunde Normierungsstichprobe. Im Vergleich zu Studien mit nur normaler Kontrollpopulation auf Basis von *matched-pairs*-Vergleichen sah man bezüglich der ermittelten Effektstärken mittlere bis starke Effekte und damit ähnliche Ergebnisse. Wie auch in der Vorgängerarbeit (Zilles et al. 2010) ließen sich Subgruppen replizieren mit jeweils selektivem Defizit in nur einer der beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben bei normaler Testleistung in der jeweils anderen Aufgabe.

Bezüglich der klinischen und demographischen Einflussgrößen konnten signifikante negative Korrelationen zwischen visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistung und dem PANSS-Score sowie der antipsychotischen Medikation nachgewiesen werden.

Insgesamt konnten also auch unter Hinzuziehung einer Normierungsstichprobe als Kontrollpopulation Subgruppen mit isoliertem Defizit in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe identifiziert

werden. Damit konnte das Ziel der Einteilung der ätiologisch heterogenen Erkrankung Schizophrenie in homogene Subgruppen weiter vorangetrieben werden. Es wäre für die Zukunft sinnvoll, diese Zusammenhänge und vor allem die Existenz der Subgruppen an einer deutlich größeren Anzahl schizophrener Patienten unter Hinzuziehung der hier ermittelten Normierungsstichprobe in weiteren Studien zu untersuchen. Des Weiteren könnten sich Untersuchungen anschließen, die ein mögliches differentielles Ansprechen dieser Subgruppen auf bestimmte Medikamente überprüfen. Würden sich diesbezüglich positive Effekte zeigen, würde dies eine Möglichkeit zur Individualisierung der Therapie schizophrener Patienten bedeuten.

6. Anhang

Tabellarische Einteilung der Gruppen

Alter	Geschlecht	Bildung	Gruppe
20-29	M	I	1
	F	I	2
	M	II	3
	F	II	4
	M	III	5
	F	III	6
30-39	M	I	7
	F	I	8
	M	II	9
	F	II	10
	M	III	11
	F	III	12
40-49	M	I	13
	F	I	14
	M	II	15
	F	II	16
	M	III	17
	F	III	18
50-60	M	I	19
	F	I	20
	M	II	21
	F	II	22
	M	III	23
	F	III	24

Einstufung der Bildungsgrade

Bildungsgrad	ISCED	Gruppe
Kein Schulabschluss	1	I
Volks-/Haupt-/Realschul-Abschluss ohne Berufsausbildung, evtl. Anlernausbildung	2	
Ausbildungsberuf (duales System)	3b	
(Fach-)Hochschulreife	3a	II
Kombination 2 Ausbildungsberufe oder Abendgymnasium oder Fachoberschule, Meister	4	
(Fach-)Hochschulreife + Ausbildung	5b	
(Fach-)Hochschulstudium, -abschluss	5a	III
Promotion, Habilitation	6	

Patientenkollektiv

Patient	Alter	Geschlecht	Bildungsgrad (Gruppe)	Raucher
1	23	Männlich	II	Nein
2	21	Männlich	II	Nein
3	41	Weiblich	II	Ja
4	35	Männlich	I	Ja
5	42	Männlich	III	Nein
6	33	Männlich	III	Ja
7	20	Männlich	I	Ja
8	56	Männlich	II	Ja
9	26	Männlich	III	Ja
10	52	Männlich	I	Ja
11	20	Männlich	I	Nein
12	46	Weiblich	I	Ja
13	33	Männlich	III	Nein
14	34	Männlich	I	Ja
15	41	Männlich	III	Nein
16	24	Männlich	II	Nein
17	40	Männlich	I	Ja
18	43	Männlich	II	Nein
19	45	Männlich	III	Ja
20	31	Männlich	II	Ja
21	24	Männlich	I	Ja
22	42	Männlich	I	Nein
23	47	Männlich	III	Ja
24	37	Männlich	II	Ja
25	60	Weiblich	I	Nein

7. Literaturverzeichnis

Aderhold V, Weinmann S, Hägele C, Heinz A (2014): [Frontal brain volume reduction due to antipsychotic drugs?] *Nervenarzt*. [Epub ahead of print] German.

Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC (2010): Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 67, 255-262

Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC (2011): Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70, 672-679

Baddeley A (1996): The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 13468-13472

Baddeley A (2000): The episodic buffer. A new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4, 417-423

Baddeley A (2003): Working memory. Looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4, 829-839

Barnett JH, Xu K, Heron J, Goldman D, Jones PB (2011): Cognitive effects of genetic variation in monoamine neurotransmitter systems: a population-based study of COMT, MAOA, and 5HTTLPR. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156, 158-167

Barrantes-Vidal N, Aguilera M, Campanera S, Fatjó-Vilas M, Guitart M, Miret S, Valero S, Fañanás L (2007): Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 95, 70-75

Berger M: *Psychische Erkrankungen*. 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2012

Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, Berman KF, Weinberger DR (2000). Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157, 26-33

Bland RC, Parker JH, Orn H (1976): Prognosis in schizophrenia. A ten-year follow-up of first admissions. *Arch Gen Psychiatry* 33, 949-954

Bogerts B: *Hirnstrukturelle Untersuchungen an schizophrenen Patienten*. In: *Biologisch-psychiatrische Forschung. Ein Überblick*. Hrsg. v. Lieb K, Riemann D, Berger M unter Mitarbeit namhafter Autoren; Elsevier Verlag, München 1995, 123-144

Calabrese P, Markowitsch HJ (2003): [Memory and brain--neurobiological correlates of memory disturbances]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71, 211-219

- Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGrath JJ, Geffen LB (2002): Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res* 110, 49-61
- Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Glahn D, Finkelshtein J, Hietanen M, Kaprio J, Koskenvuo M (2000): The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet* 67, 369-82
- Carlsson A (1978): Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 135, 165-173
- Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG (2005): Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia* 43, 930-942.
- Correll CU, Cañas F, Larmo I, Levy P, Montes JM, Fagiolini A, Papageorgiou G, Rossi A, Sturlason R, Zink M (2011): Individualizing antipsychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups. *Eur Psychiatry* 26, 3-16
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148, 1474-1486
- Ellis KA, Nathan PJ (2001): The pharmacology of human working memory. *Int J Neuropsychopharmacol* 4, 299-313
- Falkai P, Bogerts B (1986): Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 236, 154-161.
- Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J (1999): Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 175, 246-251
- Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM (2009): Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 39, 889-905
- Goldberg TE, Weinberger DR (1996): Effects of neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: a review of recent studies. *J Clin Psychiatry* 57, 62-65
- Gottesmann II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160, 636-645
- Gottesman II, McGuffin P, Farmer AE (1987): Clinical genetics as clues to the „real“ genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophr Bull* 13, 23-47
- Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004): Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72, 41-51
- Gruber O (2001): Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cereb Cortex* 11, 1047-1055.

- Gruber O, Von Cramon DY (2001): Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 297, 29–32
- Gruber O, Von Cramon DY (2003): The functional neuroanatomy of human working memory revisited – evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *Neuroimage* 19, 797–809
- Gruber O, Goschke T (2004): Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychol (Amst)* 115, 105-121
- Gruber O, Falkai P (2009): From identification of neurofunctional systems to individualization of treatment for schizophrenic disorders. *Nervenarzt* 80, 12-18
- Gruber O, Gruber E, Falkai P (2005): Neuronale Korrelate gestörter Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten. *Der Radiologe* 45, 153-160
- Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jørgensen P, Nowotny B, Riecher-Rössler A et al. (1998): Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24, 99-113
- van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, Rais M, Kahn RS (2008): Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry* 63, 106-113
- Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganey K, Giel R, an der Heiden W et al. (2001): Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 178, 506-517
- Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V (2001): Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 68, 128-137.
- Howes OD, Kapur S (2009): The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 35, 549-562
- Johnson I, Ben Azouz O, Kebir O, Dellagi L, Amado I, Tabbane K (2009): Evaluation of correlations between cognitive performances and clinical dimensions of schizophrenia. *Tunis Med* 87, 664-669
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L (1976): Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 2, 924-926
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261-276

- Kendler KS, Karkowski LM, Walsh D (1998): The structure of psychosis: latent class analysis of probands from the Roscommon Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 55, 492-499
- Kurtz MM (2005): Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 74, 15-26
- Lako IM, Bruggeman R, Kneegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, Taxis K (2012): A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord* 140, 38-47
- Larson ER, Shear PK, Krikorian R (2005): Working memory and inhibitory control among manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 11, 163-172
- Lee J, Park S (2005): Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 114, 599-611
- Lieberman JA, Kane JM, Alvir J (1987): Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 91, 415-433
- McGrath J, Chapple B, Wright M (2001): Working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta Psychiatr Scand* 103, 181-188
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008): Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30, 67-76
- McGurk SR, Carter C, Goldman R, Green MF, Marder SR, Xie H, Schooler NR, Kane JM (2005): The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162, 1013-1016
- Miller GA (1956): The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 63, 81-97
- Miyake A, Shah NJ: *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. Cambridge University Press, New York 1999
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N (1999): Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 56, 749-754
- Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP: *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Band 2: Spezielle Psychiatrie, 4. Auflage*; Springer Verlag, Berlin 2010
- Müller U, Werheid K, Hammerstein E, Jungmann S, Becker T (2005): Prefrontal cognitive deficits in patients with schizophrenia treated with atypical or conventional antipsychotics. *Eur Psychiatry* 20, 70-73
- Nuechterlein KH, Dawson ME (1984): A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 10, 300-312

- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK (2004): Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72, 29-39
- Obermeier M, Mayr A, Schennach-Wolff R, Seemüller F, Möller HJ, Riedel M (2010): Should the PANSS be rescaled? *Schizophr Bull* 36, 455-460
- Pantelis C, Maruff P (2002): The cognitive neuropsychiatric approach to investigating the neurobiology of schizophrenia and other disorders. *J Psychosom Res* 53, 655–664
- Parellada E, Catarineu S, Catafau A, Bernardo M, Lomeña F (2000): Psychopathology and wisconsin card sorting test performance in young unmedicated schizophrenic patients. *Psychopathology* 33, 14-18
- Park S, Püschel J, Sauter BH, Rentsch M, Hell D (1999): Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biol Psychiatry* 46, 392-400
- Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2001): Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, 1105-1113
- Pukrop R, Matuschek E, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bertsch A, Klosterkötter J (2003): Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 62, 259-268.
- Schmitt GJ, la Fougère C, Dresel S, Frodl T, Hahn K, Möller HJ, Meisenzahl EM (2008): Dual-isotope SPECT imaging of striatal dopamine: first episode, drug naïve schizophrenic patients. *Schizophr Res* 101, 133-141
- Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC (2003): Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160, 1809-1816
- Silverton L, Mednick S (1984): Class drift and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 70, 304-309
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008): Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 102, 1-18
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS (2009): Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 110, 1-23
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS (2010): Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 122, 1-23
- Taylor MA, Abrams R (1984): Cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 141, 196-201
- Vaughn CE, Leff JP (1976): The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *Br J Psychiatry* 129, 125-137.

Volz H, Gaser C, Sauer H (2000): Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia--a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophr Res* 46, 45-56

Walter H, Wolf RC (2002): From hypofrontality to dynamical frontal dysfunction: fMRI-studies in schizophrenia. *Nervenheilkunde* 21, 392-399

Walter H, Wolf RC (2008): [Working memory and the psychopathology of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 76, 16-23

Wang YP, Gorenstein C (2013): Assessment of depression in medical patients: A systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics (Sao Paulo)* 68, 1274-1287

Waugh NC, Norman DA (1965): Primary memory. *Psychol Rev* 72, 89-104

Weinberger DR, Berman KF (1996): Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351, 1495-1503

Zilles D, Burke S, Schneider-Axmann T, Falkai P, Gruber O (2009): Diagnosis-specific effect of familial loading on verbal working memory in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259, 309-315

Zilles D, Gruber E, Falkai P, Gruber O (2010): Patients with schizophrenia show deficits of working memory maintenance components in circuit-specific tasks. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260, 519-525

Zilles D, Meyer J, Schneider-Axmann T, Ekawardhani S, Gruber E, Falkai P, Gruber O (2012): Genetic polymorphisms of 5-HTT and DAT but not COMT differentially affect verbal and visuospatial working memory functioning. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262, 667-676

Internetquellen:

<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/block-f20-f29.htm>

<http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/ttestunabh.html>

<http://www.polyu.edu.hk/mm/effectsizefaqs/calculator/calculator.html>

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Oliver Gruber für das Ermöglichen der Durchführung der hier vorliegenden Arbeit.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. David Zilles für die umfassende Betreuung und die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten sowie die Befragung der Patienten zur Ermittlung der PANSS.

Ferner danke ich den weiteren Doktoranden der Arbeitsgruppe, Sophia Höhl und Carsten Vogt, für die Hilfe bei der Rekrutierung und Testung der 480 gesunden Probanden.

Herrn Dr. Martin Begemann danke ich für die Hilfe bei der Rekrutierung der schizophrenen Patienten sowie ebenfalls für die Befragung der Patienten zur Ermittlung der PANSS.

Lebenslauf

Ich wurde am 19.08.1986 in Hannover geboren als zweites Kind des Juristen Rainer Petzold und der Sozialpädagogin Ingrid Petzold (geborene Schmidt). Ich wuchs mit meinem Bruder Lutz Petzold (*1984) zunächst in Hannover, dann in Bückeburg und später in Meckenheim auf, wo 1991 meine Schwester Nora Petzold geboren wurde. Bald darauf erfolgte der Umzug nach Burgdorf, wo ich 1993 in die Grundschule eingeschult wurde. Im Jahre 1995 erfolgte ein Umzug nach Wienhausen. Dort setzte ich meine Grundschulzeit fort und besuchte dann von 1997 bis 1999 die Orientierungsstufe Schulzentrum Burgstraße in Celle. Von 1999 an bis zum Erhalt der allgemeinen Hochschulreife im Jahre 2006 besuchte ich das Gymnasium Ernestinum in Celle.

Von Juli 2006 bis Ende März 2007 leistete ich dann meinen Grundwehrdienst in Lüneburg im Panzeraufklärungslehrbataillon 3, wo ich nach der allgemeinen Grundausbildung zum Sicherungs- und Wachsoldaten in der Folge als Militärkraftfahrer und Sprechfunker im Fernmeldezug eingesetzt wurde.

Im April 2007 begann ich mein Medizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen. Während meiner vorklinischen Semesterferien absolvierte ich das Krankenpflegepraktikum. Im März 2009 absolvierte ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note sehr gut (1,5). Ende des Jahres 2009 begann ich mit der praktischen Durchführung der hier vorliegenden Arbeit in der Abteilung Psychiatrie der Universitätsmedizin Göttingen im Gebiet der systemischen Neurowissenschaften unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Gruber und unter der Betreuung von Herrn Dr. David Zilles. Von Februar 2012 bis Januar 2013 absolvierte ich das Praktische Jahr (PJ) im Asklepios Klinikum Goslar (Allgemeinchirurgie und Unfallchirurgie), im Universitätsklinikum Göttingen (Kardiologie und Gastroenterologie) sowie im Städtischen Klinikum Lüneburg (Neurologie). Im Mai 2013 bestand ich den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ebenfalls mit der Note sehr gut (1,5) und somit die Ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote sehr gut (1,5). Von da an widmete ich mich der weiteren Fertigstellung der vorliegenden Arbeit und trat im November 2013 eine Stelle als Assistenzarzt in Weiterbildung in der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie unter der kommissarischen Leitung von Herrn Prof. Dr. Tilman Sauerbruch an, die seit April 2014 von Herrn Prof. Dr. Volker Ellenrieder geführt wird.