

Aus der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H.J. Möller

**Arbeitsgedächtnisprozesse schizophrener Patienten
vor und nach psychopharmakologischer Therapie
mit Quetiapin – eine fMRT Verlaufsstudie**

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von

Maria Zipse

aus

Stuttgart

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. E. M. Meisenzahl

Mitberichterstatter: PD Dr. B. Ertl-Wagner
Prof. Dr. H. Distel
PD Dr. J. Winkelmann

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2009

1	EINLEITUNG	5
1.1	SCHIZOPHRENE STÖRUNG	5
1.1.1	<i>Systematische Einordnung schizophrener Erkrankungen</i>	5
1.1.2	<i>Epidemiologie</i>	5
1.1.3	<i>Klinisches Bild</i>	6
1.1.4	<i>Ätiologie</i>	7
1.2	PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	9
1.3	STAND DER FORSCHUNG	10
1.3.1	<i>Befunde der funktionellen MRT bei schizophrenen Patienten</i>	10
1.3.2	<i>Kognitive Störungen bei schizophrenen Patienten</i>	11
1.3.3	<i>Kognitive Störungen und ihre neurobiologische Korrelate</i>	11
1.4	ARBEITSGEDÄCHTNIS UND SCHIZOPHRENIE	13
1.4.1	<i>Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch</i>	13
1.4.2	<i>Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses schizophrener Patienten in der Bildgebung mit der funktionellen MRT</i>	15
1.5	PSYCHOPHARMAKOLOGISCHE THERAPIE	16
1.5.1	<i>Wirkungsmechanismus von Neuroleptika</i>	16
1.5.2	<i>Psychopharmakologische Therapie kognitiver Störungen</i>	17
1.5.3	<i>fMRT Studien zur Untersuchung der Wirkung neuroleptischer Therapie</i>	19
1.5.4	<i>Wirkungsprofil von Quetiapin</i>	20
2.	FRAGESTELLUNG.....	25
3.	MATERIAL UND METHODEN.....	26
3.1	STUDIEN TEILNEHMER.....	26
3.2	BEHANDLUNG	27
3.3	ETHISCHE FRAGEN	27
3.4	METHODIK	28
3.4.1	<i>Protokoll der funktionellen Kernspintomographie</i>	28
3.4.2	<i>Datenaquisition</i>	29
3.4.3	<i>Datenanalyse</i>	30
3.4.4	<i>Statistik der Verhaltensdaten und psychopathologischen Ratings</i>	32
4	ERGEBNISSE	33
4.1	SOZIODEMOGRAPHISCHE UND PSYCHOPATHOLOGISCHE BEFUNDE	33
4.2	ANALYSE DER VERHALTENS DATEN	34
4.2.1	<i>Testleistungen des gesunden Kollektivs</i>	34
4.2.2	<i>Testleistungen des schizophrenen Kollektivs</i>	34
4.2.3	<i>Vergleich der Testleistungen des schizophrenen Kollektivs</i>	35
4.2.4	<i>Vergleich der Testleistungen von Patienten und Gesunden</i>	35
4.3	fMRT DATENSATZ ANALYSE.....	36
4.3.1	<i>Datensätze des gesunden Kollektivs</i>	36
4.3.2	<i>1. Messzeitpunkt: Kontrast Patienten versus gesunde Kontrollen</i>	39
4.3.3	<i>Kontrast Patienten vor versus nach Behandlung</i>	43
5	DISKUSSION	47
5.1	DISKUSSION DER TESTLEISTUNGEN.....	47
5.2	DISKUSSION DER PSYCHOPATHOLOGISCHEN RATINGS	48
5.3	DISKUSSION DER fMRT DATENSÄTZE.....	49
5.3.1	<i>BOLD Aktivierungen gesunder Teilnehmer</i>	49
5.3.2	<i>Vergleich der BOLD Aktivierung von unbehandelten Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe</i>	52
5.3.3	<i>Vergleich der BOLD Aktivierungen der Patienten vor und nach Behandlung</i>	57
5.4	STUDIEN TECHNISCHE UND KLINISCHE EINFLUSSFAKTOREN	59
6	ZUSAMMENFASSUNG	63
7	LITERATURVERZEICHNIS	65
8	TABELLENVERZEICHNIS	78

9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	79
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	80
11	DANKSAGUNG	82
12	LEBENS LAUF	83

1 Einleitung

1.1 Schizophrene Störung

1.1.1 Systematische Einordnung schizophrener Erkrankungen

Die Symptome der Schizophrenie wurden erstmals 1898 von dem deutschen Psychiater Emil Kraepelin beschrieben und zu einem Krankheitsbild zusammengefasst (Kraepelin, 1898). Emil Kraepelin prägte den Begriff der *Dementia praecox*, womit er auf den oftmals ungünstigen Verlauf der Persönlichkeitsveränderung hinwies. Eugen Bleuler gab 1911 der gleichen Erkrankung den heute noch gültigen Namen *Schizophrenie* (Bleuler, 1911).

Bleuler und Kraepelin definierten schizophrene Erkrankungen als pathologische ZNS-Prozesse, deren kennzeichnendes Merkmal die Beeinträchtigung von Denkvorgängen ist.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO führte in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts die internationale Klassifikation von Krankheiten ICD 10 ein, in der die Diagnose schizophrener Störungen unter F.20 kodiert ist (ICD, Dilling et al., 1991). Neben dem Diagnosesystem der ICD existiert heute auch das europäische und amerikanische DSM (American Psychiatric Association, 1994).

Sowohl die ICD als auch der DSM sind kriterienorientierte Systeme, die auf über bestimmte Zeiträume vorhandenen, psychopathologischen Symptomen basieren (Naber et al., 2004). Diese kriterienbasierten Systeme haben sich im klinischen Alltag sowie in der Kommunikation von Ärzten weltweit als sinnvoll erwiesen.

1.1.2 Epidemiologie

Das Lebenszeitrisko, an Schizophrenie zu erkranken, beträgt ein Prozent. Es handelt sich um eine weltweit vorkommende Erkrankung, die zu gleichen Teilen Frauen und Männer betrifft (Möller, 2005).

Geschlechtsspezifische Unterschiede gibt es in der Ausprägung der Symptome. Bei Frauen werden im Vergleich zu Männern häufiger positive Symptome wie Wahnvorstellungen beschrieben. Darüber hinaus sprechen sie im Allgemeinen besser auf die Therapie an und der Krankheitsverlauf ist prognostisch günstiger (Möller, 2005).

Schizophrene Störungen entwickeln sich bei Menschen unterschiedlichster soziokultureller Herkunft. Die Drift-Hypothese begegnet kritisch der früher gängigen Lehrmeinung, dass besonders Menschen der sozialen Unterschicht daran leiden. Viele der Betroffenen stammen aus einem intakten Elternhaus und gehen zumindest zeitweise einer Ausbildung oder einem Studium nach (Naber et al., 2004).

Im Durchschnitt vergehen fünf Jahre von den ersten klinischen Symptomen bis zur klinischen Manifestation (Gleixner et al., 2004). Das Manifestationsalter liegt bei Männern um das 21. Lebensjahr, bei Frauen fünf Jahre später (Möller, 2005).

Die Suizidrate schizophrener Patienten liegt mit zehn Prozent weit höher als die der gesunden Bevölkerung. In psychiatrischen Kliniken stellen schizophrene Patienten mit 30 bis 40 Prozent die größte Patientengruppe (Gleixner et al., 2004).

1.1.3 Klinisches Bild

Die schizophrene Störung ist gekennzeichnet durch grundlegende und charakteristische Störungen im Denken und in der Wahrnehmung sowie durch eine inadäquate oder verflachte Affektivität (Möller, 2005). „Die Störung beeinträchtigt die Grundfunktionen, die dem normalen Menschen ein Gefühl von Individualität, Einzigartigkeit und Entscheidungsfreiheit geben. Die Betroffenen glauben oft, dass ihre innersten Gedanken, Gefühle und Handlungen anderen bekannt sind oder dass andere daran teilhaben.“ (Dilling et al., 1999).

Die wichtigsten psychopathologischen Merkmale der Schizophrenie sind positive Symptome wie 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. Des Weiteren leiden die Betroffenen unter Denkstörungen und negativen Symptomen wie Alogie, Apathie, Anhedonie, Affektverflachung, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen (Möller, 2005, Naber et al., 2004).

Die Erkrankung zeigt klinisch ein heterogenes Bild. Für die Diagnosestellung zählt neben dem Vorhandensein bestimmter positiver und negativer Symptome vor allem deren zeitliche Komponente. Von Schizophrenie kann erst ab einer Symptombdauer von mindestens vier Wochen gesprochen werden (Möller, 2005).

Je nach dominierenden Symptomen können verschiedene Subtypen der schizophrenen Erkrankung beschrieben werden (Möller, 2005, Naber et al., 2004).

Die *paranoid-halluzinatorische Schizophrenie* zeichnet sich vor allem durch Halluzinationen und Wahnvorstellungen aus. Bei der *katatonen Schizophrenie* bestimmen psychomotorische Störungen das Krankheitsbild. Die *hebephrene Schizophrenie* beschreibt Affektstörungen wie läppische Grundstimmung und findet sich vorwiegend bei jüngeren Patienten. Ein *schizophrenes Residuum* geht mit einer Persönlichkeitsveränderung und ausgeprägten Negativsymptomen einher und tritt in der Regel erst nach längerer Krankheitsdauer oder mehreren psychotischen Phasen auf. Umstritten ist, ob die symptomarme *Schizophrenia simplex* ein eigener Subtyp ist. Bei der *undifferenzierte Schizophrenie* kann keine Zuteilung zu einem bestimmten Subtypen vorgenommen werden. Komplizierend vom jeweiligen Subtyp kann eine *postschizophrene Depression* auftreten.

Der Therapieansatz bei schizophrenen Erkrankungen ist symptom- und subtypenorientiert. Sowohl im akuten Zustand als auch zur Prophylaxe wird die Pharmakotherapie durch soziotherapeutische Angebote, rehabilitative Maßnahmen und verschiedenste psychotherapeutische Behandlungen ergänzt (Möller, 2005).

1.1.4 Ätiologie

Die genaue Ätiologie schizophrener Erkrankungen ist nach wie vor nicht geklärt. In der aktuell gängigen Hypothese geht man von einer multifaktoriellen Genese nach dem Vulnerabilitätsmodell aus (Andreasen, 2000).

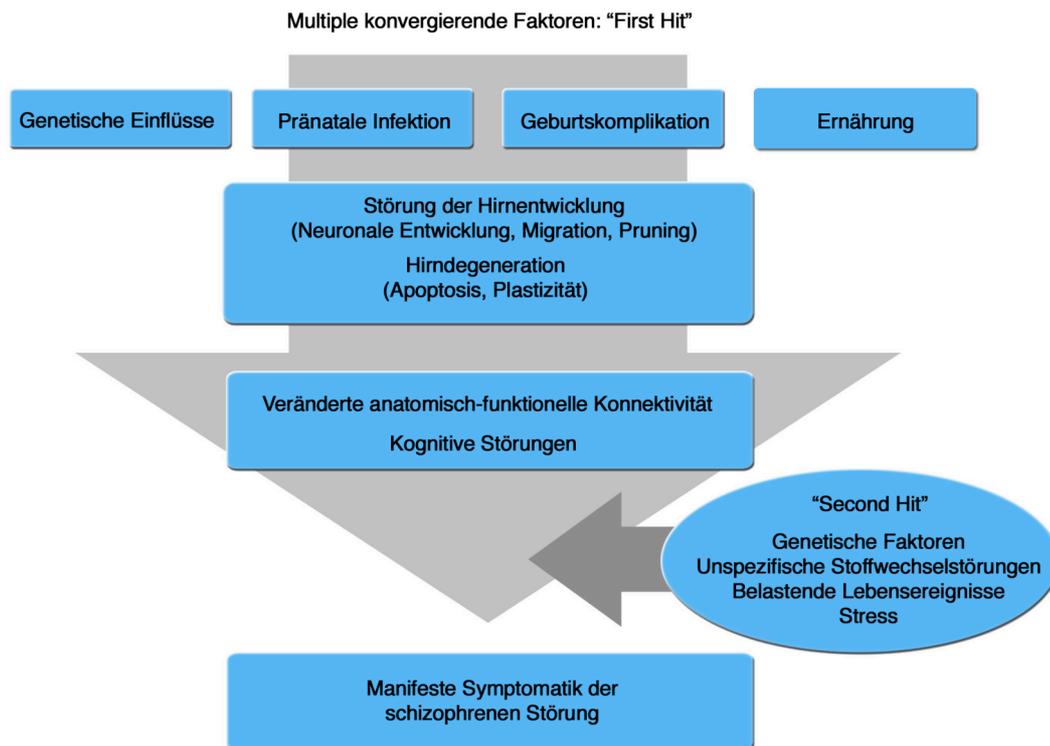


Abbildung 1: Vereinfachtes Arbeitsmodell zur Neurobiologie schizophrener Störungen (in Abwandlung nach Andreasen, 2000)

Das Arbeitsmodell von Andreasen verbindet die verschiedenen theoretischen Ansätze über die Ursachen der Schizophrenie (Andreasen, 2000).

Als „First Hits“ werden unterschiedlichste Einflussfaktoren definiert wie genetische Einflüsse, pränatale Infektionen (Wright et al., 1995), Geburtskomplikationen (Geddes et al., 1995) und eine defizitäre Ernährung in der Schwangerschaft (Susser et al., 1992). Sie beeinflussen die Hirnreifung sowie die weitere Entwicklung des zentralen Nervensystems. Es kommt zu einer veränderten, defizitären neuronalen Konnektivität, die sich in kognitiven Beeinträchtigungen widerspiegelt. Da eine veränderte neuronale Konnektivität aber auch bei gesunden Personen ohne schizophrene Angehörige zu finden ist, kann sie allein nicht Auslöser einer klinisch manifesten schizophrenen Erkrankung sein (Lawrie et al., 1999).

Das Arbeitsmodell von Andreasen geht deshalb von einem Zweistufenmodell aus. Dem „First Hit“ folgt nach unbestimmter Zeit der „Second Hit“. Hierbei kommen genetische Risikofaktoren, unspezifische Stoffwechselstörungen, belastende Lebensereignisse und viele andere Auslösemomente in Frage. Erst das

Zusammenkommen mehrerer „First“ und „Second Hits“ macht die Entwicklung einer manifesten Schizophrenie wahrscheinlich (Andreasen, 2000).

Untersuchungen an monozygoten Zwillingen lassen auf eine genetische Komponente schließen, die für eineiige Zwillinge in einer Größenordnung von 50 bis 60 Prozent angegeben werden kann (Naber et al., 2004).

1.2 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein relativ junges Verfahren in der Medizin. Die Idee hierfür hatte in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts der Amerikaner Paul Christian Lauterbur. Weiterentwickelt wurde es von dem Briten Peter Mansfield. Beide erhielten für ihre Verdienste 2003 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) wurde ein Verfahren geschaffen, das es ermöglicht, Schnittbilder vom Inneren des Körpers zu erstellen. Dazu bedient es sich elektromagnetischer Energie. Während der Aufnahmen liegt der Patient in einem statischen Magnetfeld. Die Protonen des Körpers, vor allem Wasserstoffatome, sind durch dieses Magnetfeld parallel wie antiparallel zum Magneten ausgerichtet. Da in der Gesamtheit die parallele Anordnung geringfügig überwiegt, wird eine Nettomagnetisierung in Richtung des Magnetfeldes erreicht. Durch Senden von Hochfrequenzsignalen senkrecht zum externen Magnetfeld erfolgt eine Auslenkung der Protonen aus ihrer Lage. Nach Abschalten des Hochfrequenzsignals gehen die Protonen wieder in ihren nicht angeregten Zustand zurück und erzeugen dabei Resonanzsignale. Durch mathematische Auswertung der Signale wird ein Bild geschaffen, das eine sehr genaue Untersuchung der einzelnen Organe und ihrer Pathologien ermöglicht (Braus et al., 2005, Meisenzahl et al., 2003).

Dank der **funktionellen** Kernspintomographie gelingt es, laufende Hirnprozesse darzustellen. Das Verfahren basiert auf den intrinsischen Kontrasteigenschaften des Blutes. Dabei wird der sogenannte BOLD Effekt (blood level dependent effect) ausgenutzt. Durch den variablen Sauerstoffgehalt des Blutes ändert sich die Magnetfeldhomogenität. Desoxygeniertes Blut bewirkt eine Inhomogenisierung des Magnetfeldes, während oxygeniertes Blut keine Veränderung des Magnetfeldes verursacht. Neuronal aktivierte Bereiche weisen einen durch

Energie- und Sauerstoffverbrauch reaktiv höheren Gehalt an oxygeniertem Blut auf. In der funktionellen Kernspintomographie nutzt man dies, um indirekt über neurovaskuläre Kopplung aktivierte Hirnbereiche auffindig zu machen (Spitzer et al., 1998, Braus, 2004).

1.3. Stand der Forschung

1.3.1 Befunde der funktionellen MRT bei schizophrenen Patienten

Klinische Beobachtungen und Läsionsstudien lieferten Hinweise auf gestörte cerebrale Funktionen in frontalen, temporalen und occipitalen Hirnarealen (Andreasen et al., 1996, Friston et al., 1992, Gur et al., 1994).

Gur und seine Kollegen beispielsweise untersuchten die Auswirkungen von Gedächtnisprozessen auf die regionale Hirndurchblutung bei unbehandelten schizophrenen Patienten (Gur et al., 1994). Er führte Wörter und Gesichterwiedererkennungs-tests durch und bewies, dass Gesunde und Patienten zwar ähnliche Ruhewerte haben, bei Gedächtnisaufgaben jedoch unterschiedliche Hemisphären nutzen. Während gesunde Teilnehmer bei den verbalen Aufgaben die linke und bei der Gesichterwiedererkennungsaufgabe die rechte Hirnhälfte benutzen, aktivieren unbehandelte schizophrene Patienten die linke und rechte Hemisphäre in beiden Aufgaben wesentlich diffuser.

Mittels WMS (Wechsler Memory Scale) erforschte Mozley das verbale sowie nonverbale Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis schizophrener Patienten (Mozley et al., 1996). Er teilte die Patienten entsprechend ihrer Testleistung in verschiedene Gruppen. Patienten mit erheblichen Beeinträchtigungen des Gedächtnisses zeigten im linken Temporallappen, insbesondere im superioren, mittleren und inferioren Anteil, eine Aktivitätserhöhung.

Ein weiterer Bereich, der erforscht wurde, ist die selektive Aufmerksamkeit schizophrener Patienten. Sie wurde mittels modifiziertem Stroop Test bei unbehandelten schizophrenen Patienten untersucht (Weiss et al., 2007). Dabei wurde herausgefunden, dass die Patienten bei Bearbeitung der Aufgabe Minderaktivierungen in den Gebieten des DLPFC, des anterioren Cingulums und des Parietallappens aufweisen. Den Temporallappen und das posteriore Cingulum aktivierten sie hingegen in einem größeren Ausmaß als gesunde Teilnehmer.

1.3.2 Kognitive Störungen bei schizophrenen Patienten

Bereits Kraepelin erkannte, dass kognitive Einschränkungen eine wesentliche Rolle im Krankheitsbild der Schizophrenie spielen. Kognitive Störungen werden heute als eines der zentralen Krankheitsmerkmale in der Schizophrenie gesehen (Meisenzahl et al., 2002).

In zahlreichen Studien wurde versucht, die dichotome Aufteilung in positive und negative Symptome mit kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung zu bringen (Penn et al., 1996, Bartels et al., 1997).

Bei der Positivsymptomatik erwies sich dies jedoch als schwierig. Den gängigen, standardisierten neuropsychologischen Tests fehlt derzeit noch die Spezifität und Sensitivität, um Phänomenen wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen eine kognitive Störung zuzuweisen (Mueser, 2002).

Im Gegensatz zu den positiven Symptomen konnte für bestimmte negative Symptome ein Zusammenhang mit kognitiven Störungen beschrieben werden. Aufmerksamkeitsstörung und Alogie werden beispielsweise sowohl den kognitiven Störungen als auch den negativen Symptomen zugeordnet (Mueser, 2002). Die negativen Symptome, wie auch die kognitiven Defizite, persistieren häufig im Krankheitsverlauf und bestehen auch in Remissionsphasen. Zudem scheinen die negativen Symptome mit dem Ausmaß der kognitiven Störung zu korrelieren (Davidson et al., 1997).

Kognitive Einschränkungen haben Bedeutung für die soziale Wahrnehmung, für soziale Kompetenzen, den Krankheitsverlauf sowie für das Ansprechen auf die psychosoziale Therapie (Bellack et al., 1990). Diese wiederum sind anerkannte Prädiktoren für die psychosoziale Rehabilitation schizophrener Patienten (Mueser, 2002). Darüber hinaus wird diskutiert, ob kognitive Störungen Teil der Vulnerabilitätsfaktoren und somit an Entwicklung und Ausprägung der negativen Symptome beteiligt sind (Nuechterlein et al., 1994).

1.3.3 Kognitive Störungen und ihre neurobiologische Korrelate

Kognitive Einschränkungen ergeben sich bei schizophrenen Patienten insbesondere in der Wahrnehmung, in der Aufmerksamkeit und im Arbeitsgedächtnis.

Ihre Wahrnehmung und Unterscheidung zwischen wichtigen und unwichtigen Informationen sowie deren Weiterverarbeitung ist stark beeinträchtigt und erfolgt wesentlich langsamer als bei gesunden Personen. Ein Beleg hierfür ist die visuell-räumliche Informationsverarbeitung. Neurophysiologisch wird vermutet, dass eine verzögerte und verlangsamte Augenfolgebewegung zugrunde liegt. Das neurobiologische Korrelat dazu wurde von Tregellas untersucht (Tregellas et al., 2004). Es zeigte sich eine gestörte Funktion des frontalen Kortex, wodurch frontal lokalisierte Augenfelder beeinträchtigt werden. Andere Studien, die diesen Teil der gestörten Informationsverarbeitung untersuchten, stellten die Theorie auf, dass primär eine gestörte striatäre Funktion vorliegt, die insbesondere die frontostriatäre Weiterleitung hemmt (Meisenzahl et al., 2002).

Bei einem Großteil der schizophrenen Erkrankten sind zudem Einbußen in der Aufmerksamkeitsleistung nachzuweisen. In neuropsychologischen Studien zeigten sich Verzögerungen in der Reaktionsbereitschaft, Beeinträchtigungen in der selektiven und geteilten Aufmerksamkeit sowie in der Daueraufmerksamkeit (Zihl, 1996). Mit Hilfe des Stroop-Farb-Wort-Tests wurde die selektive Aufmerksamkeit untersucht. Gesunde verwenden bei Bearbeitung des Stroop Tests das anteriore Cingulum. Diese Hirnregion wurde jedoch von schizophrenen Patienten nicht aktiviert (Pujol et al., 2001). Als entsprechendes neurobiologisches Korrelat wird von einer fehlerhaften Verbindung zwischen dem Frontallappen und dem limbischen System, als Sitz des anterioren Cingulums, ausgegangen (Carter et al., 1997).

Ein weiterer defizitärer Bereich bei schizophrenen Patienten ist das Arbeitsgedächtnis. Betroffen sind hier unter anderem die Fähigkeit, Informationen kurzfristig im Gedächtnis zu behalten sowie das Verschlüsseln, Wiedererkennen und die Wiedergabe von Informationen. Als Ursache für eine beeinträchtigte Arbeitsgedächtnisfunktion wird bei schizophrenen Patienten die gestörte Innervation des DLPFCs durch andere, nicht präfrontale Gebiete gesehen (Weinberger et al., 1992). Postmortale Studien, die eine gestörte Dopamininnervation des DLPFCs fanden, stützen diese Vermutung (Benes et al., 1991, Akbarian et al., 1996). Abgesehen von einer fehlerhaften Innervation nimmt die Arbeitsgruppe um Kim und Meyer-Lindenberg eine gestörte Informationsweiterleitung aus frontalen in andere Hirnregionen an (Kim et al., 2003, Meyer-Lindenberg et al., 2001). Ihre These basiert auf nachweislich

funktionell gestörten fronto-temporalen beziehungsweise fronto-parietalen Verbindungen.

Nicht jeder schizophrene Erkrankte leidet unter schweren kognitiven Defiziten, dennoch ist bei einem Großteil der Patienten insbesondere das Arbeitsgedächtnis stark beeinträchtigt. Um die pharmakotherapeutische und psychotherapeutische Behandlung schizophrener Patienten zu verstehen, ist es notwendig, den Aufbau des Arbeitsgedächtnisses sowie dessen Störung zu kennen. Im Folgenden wird daher das Arbeitsgedächtnismodell erläutert, um anschließend auf die Ergebnisse von MRT Studien zum Arbeitsgedächtnis schizophrener Patienten einzugehen.

1.4 Arbeitsgedächtnis und Schizophrenie

1.4.1 Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch

Lange Zeit wurde das Gedächtnis in Kurz- und Langzeitgedächtnis unterteilt. Unklar war, welchem der beiden Gedächtnisse das Arbeitsgedächtnis zugeordnet ist. Baddeley und Hitch lösten das Problem, indem sie das Arbeitsgedächtnis als einen eigenständigen Bereich definierten (Baddeley, 1992). Sie übernahmen den Begriff Arbeitsgedächtnis (working memory) von Miller, Galanter und Pribram (Miller et al., 1960) und definierten es als ein System, das Informationen im Dienste komplexer kognitiver Prozesse über eine begrenzte Zeit speichern und manipulieren kann (Baddeley, 2003).

Baddeley und Hitch unterteilten das Arbeitsgedächtnis in drei Untergebiete: in die phonologische Schleife, den visuell räumlichen Speicher sowie die zentrale Exekutive.

Die phonologische Schleife ist für die auditive und verbale Verschlüsselung verantwortlich und an der Sprachproduktion beteiligt. Der visuell räumliche Speicher ist für die räumliche Orientierung zuständig und bei der Lösung visuell-räumlicher Probleme von großer Bedeutung. Das dritte Untergebiet, die zentrale Exekutive, ist das wohl wichtigste wenngleich auch das am wenigsten verstandene Untergebiet. Es steuert überwiegend die Informationsweiterleitung der beiden anderen Gebiete. Entworfen wurde das Untergebiet der zentralen Exekutive auf Grundlage des „supervisory attentional system“ von Norman und Shallice, einem Kontrollzentrum (Norman et al., 1986). Es handelt sich um ein Untergebiet ohne Speicherungsmöglichkeit, das an Planung, Entscheidung und Lösung schwieriger

Situationen und Aufgaben beteiligt ist. D'Esposito und Kollegen zufolge liegt die zentrale Exekutive im Frontalhirn, genauer gesagt im präfrontalen Kortex sowie dem Bereich des Gyrus frontalis medius (D'Esposito et al., 1995). Bei Erhöhung der Aufgabenschwierigkeit scheint sich das Arbeitsgedächtnis um die Brodmanareale 9/46 und 7/44 zu erweitern.

Die zentrale Exekutive mit überwiegendem Sitz im präfrontalen Kortex besteht aus verschiedenen Hirnregionen, die mit unterschiedlichen Aufgaben betraut sind. So ist die dorsolaterale Region mit dem Aufnehmen von Dingen, die im Geschehen begriffen sind („online monitoring“) und mit der Veränderung deren kognitiver Darstellung beschäftigt. Der mittlere ventrolaterale Anteil ist vor allem mit der Selektion, dem Vergleich und der Beurteilung von Informationen aus dem Kurz- und Langzeitgedächtnis befasst. Aufgaben der anderen ventrolateralen Regionen sind das Verschlüsseln und Wiederaufrufen von Informationen (D'Esposito et al., 2000).

Im ursprünglichen Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch gab es keine Verbindungen zwischen der phonologischen Schleife, dem visuell-räumlichen Speicher und dem Langzeitgedächtnis. Außerdem gab es keine Möglichkeit zur Integration des aktiven Bewusstseins (conscious awareness). Da jedoch diese Verbindungen für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses wichtig sind, schlug Baddeley die Aufnahme eines episodischen Zwischenspeichers in sein Modell vor, der unter dem Dach der zentralen Exekutive als eigenes Untergebiet agiert (Baddeley, 2002). Seine Lage und seine Verbindungen erleichtern die Planung zukünftigen Verhaltens und die Problemlösung.

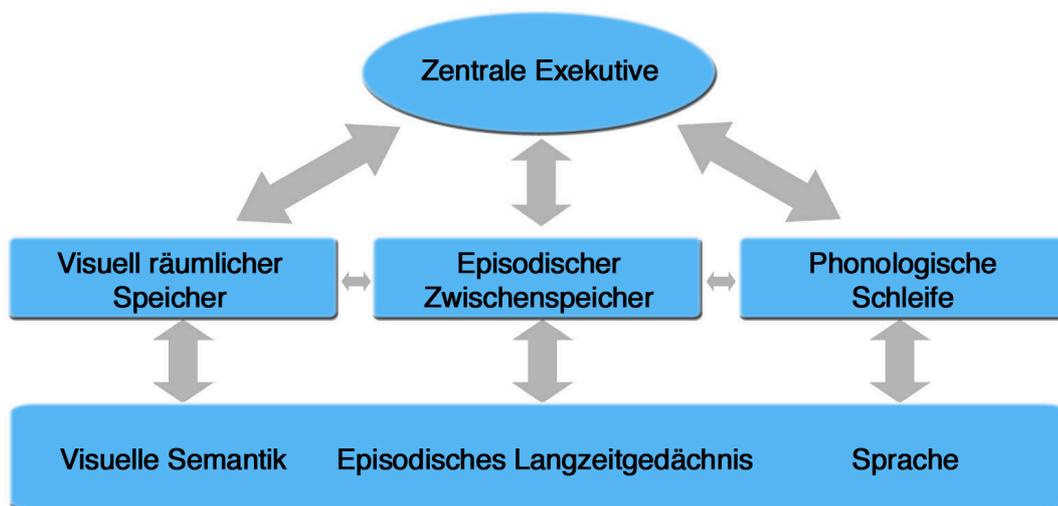


Abbildung 2: Arbeitsgedächtnismodell von A. Baddeley (Baddeley, 2002)

1.4.2 Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses schizophrener Patienten in der Bildgebung mit der funktionellen MRT

In Studien der Bildgebung wurde vor allem die zentrale Exekutive untersucht (Weinberger et al., 1986, Wolkin et al., 1992). Neben diesem Untergebiet erforschten einige Arbeitsgruppen auch die phonologische Schleife (Gold et al., 1997) und den visuell räumlichen Speicher (Keefe et al., 1995, Salame et al., 1998).

In Bildgebungsstudien zeigten sich gestörte präfrontale Gehirnareale bei schizophrenen Patienten (Weinberger et al., 1986, Morris et al., 1993). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen zeigen die meisten der aufgabenbezogenen fMRT Studien bei Erkrankten im Vergleich zu Gesunden eine Hypofrontalität (Weinberger et al., 1992). Berman und Weinberger sahen diese Hypofrontalität schizophrener Patienten sowohl in akuten Krankheitsstadien als auch in gesunden Intervallen (Weinberger et al., 1996). Es gibt jedoch auch Studien, die eine Hyperfrontalität zeigten (Manoach et al., 1999). Während die Ergebnisse der Hypo- beziehungsweise Hyperfrontalität noch weiter diskutiert werden müssen, besteht Einigkeit darin, dass das vom präfrontalen Kortex ausgehende Aktivierungsmuster schizophrener Patienten, insbesondere im Bereich des DLPFCs, grundsätzlich gestört ist. Allerdings wurden in funktionellen Studien auch andere, arbeitsgedächtnisassoziierte Regionen gefunden, die bei schizophrenen Patienten gestört waren (Kim et al., 2003, Callicott et al., 2003). Zu diesen Regionen gehören beispielsweise der inferiore Parietallappen, der medial

frontale Gyrus, der linke superior temporale Gyrus, der rechte hippocampale Gyrus sowie der rechte inferior occipitale Gyrus. Eine Studie von Meyer-Lindenberg entdeckte weitere Störungen im Hippocampus und Cerebellum (Meyer-Lindenberg, 2001).

1.5 Psychopharmakologische Therapie

1.5.1 Wirkungsmechanismus von Neuroleptika

Psychotische Symptome konnten erstmals mit den in den 50er Jahren entwickelten typischen Neuroleptika erfolgreich behandelt werden. In den 60er Jahren wurden, mit Clozapin als erstem Vertreter, die atypischen Neuroleptika entdeckt.

Inzwischen haben ihre Vertreter Olanzapin, Amisulprid, Risperidon, Quetiapin und andere die typischen Neuroleptika, bestehend aus Phenothiazinen, Thioxantinen und Butyrophenonen, aus dem klinischen Alltag zurückgedrängt. Das liegt vor allem daran, dass man mit ihnen ebenso erfolgreich wie mit typischen Neuroleptika die positiven Symptome behandeln kann. Darüber hinaus sind die atypischen Neuroleptika durch ihre Wirkung auf die negativen Symptome, auf die Kognition und hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils überlegen (Möller et al., 2005).

Typische und atypische Neuroleptika unterscheiden sich durch ihre unterschiedlichen Rezeptorprofile auf dopaminerge, serotonerge, cholinerge, histaminerge und adrenerge Rezeptoren.

Allen Neuroleptika gemeinsam ist die Wirkung als Dopamin D2 Antagonist im mesolimbischen und nigrostriatalen System. Hierdurch wirken sie vor allem auf die positiven Symptome, da diese am ehesten durch einen hyperdopaminergen Zustand des ZNS ausgelöst werden (Möller et al., 2005).

Die Gruppe der atypischen Neuroleptika wirkt im Gegensatz zu den typischen Neuroleptika jedoch relativ spezifisch antidopaminerg auf das mesolimbische System. Des Weiteren scheint sie sich schneller von D2/D3 Rezeptoren zu lösen (Kapur et al 2001). Kapur und sein Kollege Seeman vermuten, dass die schnelle Ablösung von den D2 Rezeptoren bei atypischen Neuroleptika zu einer physiologischeren Übertragung von Dopamin führt. Zudem scheinen die atypischen Neuroleptika eine Affinität zu Serotonin-5HT_{2a} Rezeptoren zu besitzen. Durch diese Eigenheiten bewirken sie einen antipsychotischen Effekt,

ohne zu extrapramidalmotorischen Nebenwirkungen, Prolaktinerhöhungen oder negativen Symptomen zu führen. Aufgrund der ausgeprägten serotonergen Affinität atypischer Neuroleptika wird zudem eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten angenommen (Friedman, 2002). Der genaue Mechanismus atypischer Neuroleptika auf die Negativsymptomatik ist noch nicht abschließend geklärt worden.

Die Affinität vieler Neuroleptika, typischer wie atypischer, zu cholinerg-muskarinergen, histaminergen und adrenergen Rezeptoren ist vor allem für die unerwünschten Wirkungen verantwortlich (Naber et al., 2004). Darunter fallen die durch Histaminblockade vermittelte Sedierung, die durch adrenerge Blockade verursachte orthostatische Dysregulation sowie die durch Besetzung muskarinerg-cholinerg Rezeptoren bewirkte Obstipation und Akkommodationsstörung. Die unerwünschten Wirkungen treten jedoch in geringerem Ausmaß auf als bei Verwendung typischer Neuroleptika (Naber et al., 2004). So zeigen sich bei atypischen Neuroleptika auch dopaminerg vermittelte Nebenwirkungen wie Früh-, Spätdyskinesie, Parkinsonoid und Akathisie, wesentlich seltener.

1.5.2 Psychopharmakologische Therapie kognitiver Störungen

Die kognitiven Effekte atypischer Neuroleptika wurden insbesondere für Risperidon, Olanzapin sowie für Quetiapin untersucht.

Ursächlich für eine Verbesserung der kognitiven Leistung schizophrener Patienten scheint eine erhöhte Aktivität an präfrontalen D1 Rezeptoren zu sein. Das ist von Bedeutung, da Neuroleptika im Allgemeinen durch ihre dauerhafte D2 Blockade zu einer Herunterregulation der D1 Rezeptoren im präfrontalen Kortex führen (Castner et al., 2000). Durch die serotonerge Rezeptoraffinität vieler atypischer Neuroleptika, die unter anderem mit positiven Effekten auf die kognitiven Symptome einhergeht, kann die beschriebene Herunterregulation möglicherweise ausgeglichen werden. Darüber hinaus lösen sich atypische Neuroleptika nach einiger Zeit von den D2 Rezeptoren. Zudem haben unter den Neuroleptika insbesondere die atypischen Neuroleptika Clozapin und Quetiapin eine geringere D2 Rezeptoraffinität als typische Neuroleptika. Seit die positive Wirkung einer erhöhten D1 Aktivität medizinisch bekannt ist, wird experimentell an direkten D1 Rezeptoragonisten geforscht (Friedman, 2002). Ebenso wie diese wissenschaftlichen Experimente befindet sich auch die Forschung an adrenergen

Rezeptoragonisten noch in ihrer experimentellen Phase. Es hat sich gezeigt, dass eine Erhöhung adrenerger Aktivität sowohl Abläufe des Arbeitsgedächtnisses als auch Aufmerksamkeitsleistungen verbessert. Ferner gehen Forscher davon aus, dass sich durch anticholinerg- muskarinerge Effekte der atypischen Neuroleptika Verbesserungen kognitiver Abläufe erzielen lassen (Meisenzahl et al., 2000, Friedman, 2002).

Eine Studie von Riedel und Kollegen untersuchte die Auswirkungen einer Risperidon- und Quetiapintherapie auf die Kognition schizophrener Patienten mit überwiegend negativer Symptomatik (Riedel et al., 2007a). 44 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und je zur Hälfte auf die beiden atypischen Neuroleptika aufgeteilt. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie sowie nach sechs und 12 Wochen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die Gabe von Quetiapin nach sechs und nach 12 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der globalen kognitiven Funktion führte. Für Risperidon zeigte sich eine Verbesserung nach 12 Wochen. Im Zwischengruppenvergleich nach sechs Wochen zeigten sich signifikant größere Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses und des verbalen Gedächtnisses für die Quetiapingruppe. Nach 12 Wochen konnte außerdem eine signifikant schnellere Reaktionsfähigkeit und höhere Aufmerksamkeit bei der Quetiapingruppe festgestellt werden. Insgesamt scheinen allerdings beide atypischen Neuroleptika eine wertvolle Behandlungsoption in der Therapie schizophrener Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik zu sein. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine weitere Studie von Riedel, welche die kognitiven Effekte von Olazapin und Quetiapin vergleicht (Riedel et al., 2007b). Hier zeigten sich für beide Medikamente, besonders jedoch für Quetiapin, globale Verbesserungen der Kognition.

Die Gruppe der atypischen Neuroleptika beeinflusst, wie oben dargelegt, aufgrund ihres Aufbaus und ihrer verschiedenen Rezeptoraffinitäten die kognitiven Fähigkeiten schizophrener Erkrankter positiv. Die Behandlung neurokognitiver Defizite ist für die Rehabilitation und soziale Wiedereingliederung der Erkrankten von zentraler Bedeutung (Delahunty et al., 1996, Velligan et al., 1999). Atypische Neuroleptika sind daher die erste Wahl in der medikamentösen Behandlung schizophrener Störungen.

1.5.3 fMRT Studien zur Untersuchung der Wirkung neuroleptischer Therapie

Die aktuell vorliegenden fMRT Studien sind meist Querschnittstudien. Longitudinale Evaluationsstudien, die sich mit den kognitiven Auswirkungen einer neuroleptischen Therapie über einen gewissen Zeitraum befassen, sind sehr selten.

Die Arbeit von Honey war eine der ersten longitudinalen fMRT Studien mit schizophrenen Patienten, welche die unterschiedlichen kognitiven Effekte typischer und atypischer Neuroleptika untersuchte (Honey et al., 1999). Honey verglich dabei unter Anwendung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe das atypische Neuroleptikum Risperidon (Mittelwert der antipsychotischen Medikation bei 283 mg/dia) und das typische Neuroleptikum Haloperidol (Mittelwert der antipsychotischen Medikation bei 195 mg/dia). Risperidon führte, im Gegensatz zu Haloperidol, nach sechswöchiger Therapie bei den Patienten zu einer Zunahme der Aktivierung im rechten präfrontalen Kortex, der supplementär motorischen Hirnregionen und der posterior parietalen Regionen.

Stip und Kollegen untersuchten das Medikament Quetiapin hinsichtlich seiner antipsychotischen Wirkung und seiner Auswirkungen auf negative Symptome (Stip et al., 2005). Für diese Längsschnittuntersuchung (Median der Behandlungsdauer: 5.5 Monate) wurden 12 schizophrene Patienten mittels fMRT unter Anwendung eines Emotionstests untersucht. Die Patienten besserten sich klinisch nach Behandlung mit einer mittleren Dosierung von 529 mg/dia und wiesen präfrontal eine Aktivitätssteigerung auf.

Eine weitere Studie untersuchte durch Messung der Präpulsinhibition (prepulse inhibition, PPI) die Fähigkeit schizophrener Patienten, sensorische Information auszublenden (Kumari et al., 2006). In der Querschnittstudie wurden 30 Männer, die an Schizophrenie erkrankt waren und typische Neuroleptika (n=10), Risperidon (n=10) oder Olanzapin (n=10) erhielten, sowie 12 gesunde männliche Kontrollpersonen untersucht. Die Ergebnisse der Erkrankten wiesen eine beeinträchtigte PPI im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf. Allerdings war die Fähigkeit, sensorische Informationen auszublenden, in der Risperidon- und OlanzapinGruppe weniger beeinträchtigt als in der Gruppe, die typische Neuroleptika erhielt. Zudem zeigten schizophrene Patienten, die mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden, im Gegensatz zu Patienten, die typische

Neuroleptika erhielten, eine signifikante Aktivierung frontaler, PPI relevanter, Hirnregionen.

Zu ähnlichen Ergebnissen einer frontalen Aktivierungssteigerung gelangte eine Studie, die einen Test zur verbalen Flüssigkeit (verbal fluency test) mit 23 schizophrenen Patienten vor und nach Quetiapinbehandlung durchführte (Jones et al., 2004). Sie fand eine Aktivitätszunahme linksinferior liegender frontaler Hirnregionen bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von Quetiapin bei 364 mg/dia. Diese Querschnittstudie verglich neuroleptisch unbehandelte Patienten mit einer Gruppe von Patienten, die im Mittel 5.5 Monate mit Quetiapin therapiert wurden.

1.5.4 Wirkungsprofil von Quetiapin

Das in dieser Arbeit untersuchte Medikament Quetiapin ist seit dem Jahr 2000 unter dem Namen Seroquel® in Deutschland zugelassen. Es gehört zur Gruppe der atypischen Neuroleptika und findet Einsatz in der Akut- und Langzeittherapie von schizophrenen Störungen.

Struktur und Wirkungsmechanismus

Der Wirkstoff von Quetiapin ist Quetiapinhemifumarat, ein Derivat des Dibenzothiazepins. Es ähnelt strukturell dem Clozapin und weist ein vergleichbares Bindungsprofil auf. Es wirkt stark antagonistisch auf Serotonin-5HT₂ Rezeptoren und schwächer antagonistisch auf D₁- und D₂-Dopaminrezeptoren, Histamin- und alpha-adrenerge Rezeptoren (Möller, 2005). Zudem besitzt es eine geringe cholinerg- muskarinerge Wirkung (Frei, 2000, Müller et al., 2001). Die geringe D₂ Rezeptoraffinität scheint die Ursache dafür zu sein, dass sich unter Quetiapinbehandlung kaum extrapyramidalmotorische Symptome zeigen. Die Wirksamkeit auf affektive, kognitive und negative Symptome ist durch die hohe Affinität zu serotonergen Rezeptoren zu erklären (Möller, 2005).

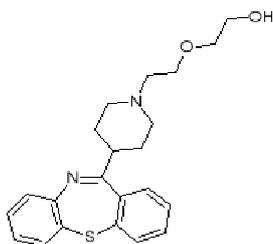


Abbildung 3: Struktur von Quetiapin

Pharmakokinetik und Dynamik

Nach oraler Aufnahme wird das Medikament rasch resorbiert und nahezu vollständig mittels Cytochrom p-450-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. Entsprechend muss bei Leberkranken eine Dosisanpassung erfolgen. Während der Einnahme von Quetiapin sollte auch die Aufnahme von Hemmstoffen des CYP3A4 Systems unterlassen werden, da dies zu einer wechselseitigen Erhöhung der Plasmaspiegel führen könnte. Maximale Plasmakonzentrationen von Quetiapin sind nach etwa eineinhalb Stunden zu erwarten. Die biologische Halbwertszeit beträgt drei bis sechs Stunden (Möller, 2005).

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Quetiapin sind Folge der Blockade der verschiedenen Neurorezeptoren. So führen die H1-Blockade und die 5-HT-2 Blockade, insbesondere in der frühen Einstellungsphase auf das Medikament, zu Sedierung, Somnolenz und Gewichtszunahme. Die Blockade adrenerger Rezeptoren dagegen kann zu orthostatischen Beschwerden, Schwindel und Reflextachykardie führen. Einen trockenen Mund, Sehstörungen, Miktions- und Obstipationsbeschwerden kann die Blockade muskarinergere Neurorezeptoren bewirken (Möller, 2005). Extrapiramidalmotorische Nebenwirkungen als Folge der D2-Blockade treten unter Quetiapineinnahme nur sehr selten auf, was vermutlich in der geringen Affinität zu D2 Rezeptoren sowie der schnellen Dissoziation von den Rezeptoren begründet liegt.

Dosis und Wirkung

Der optimale therapeutische Plasmaspiegel von Quetiapin liegt bei 70-170ng/ml. Quetiapin wirkt in einer Dosis zwischen 150 mg und 750 mg vergleichbar antipsychotisch wie typische Neuroleptika (Frei, 2000). Die Therapie sollte einschleichend begonnen werden. Abhängig vom Ausmaß der Erkrankung liegt die Erhaltungsdosis üblicherweise zwischen 300 und 600 mg/dia. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird Quetiapin üblicherweise zweimal täglich verabreicht (Riedel et al., 2002, Möller, 2005).

Die Auswirkungen einer Quetiapinbehandlung auf den allgemeinen Schweregrad der Erkrankung und auf die negativen Symptome wurden in einigen klinischen Studien untersucht. Borison und Kollegen wiesen in einer doppelblinden,

placebokontrollierten Studie bei Behandlung mit 750 mg Quetiapin pro Tag einen signifikant positiven Behandlungseffekt nach, gemessen an der Globalbeurteilung des Schweregrades (CGI) und an der durch den SANS Test (SANS) ermittelten Negativsymptomatik (Borison et al., 1996). Die Auswirkungen unterschiedlicher Tageshöchstdosen wurden von Arvanitis näher untersucht (Arvanitis et al., 1997). Dazu verglich er schizophrene Patienten, die tägliche Quetiapindosierungen von 75, 150, 300, 600 und 750 mg bekamen, mit einer Placebogruppe. Ausgenommen der Tageshöchstdosis von 75 mg, konnte bei allen Patienten eine signifikante Verbesserung des allgemeinen Schweregrades der Erkrankung nachgewiesen werden. Die optimale Therapiedosis, um eine Verbesserung negativer Symptome zu erreichen, lag bei täglich 300 mg Quetiapin.

Die Metaanalyse von Leucht umfasste 21 Studien und verglich die unterschiedlichen Effekte von Quetiapin, Olanzapin, Risperidon und Sertindol im Vergleich zu typischen Neuroleptika und Placebo (Leucht et al., 1999). Alle vier atypischen Neuroleptika zeigten eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo. Einen signifikant geringeren Einsatz antiparkinsonoider Begleitmedikation wurde bei der Gabe von atypischen im Vergleich zu typischen Neuroleptika festgestellt. Auf die globale schizophrene Symptomatik bezogen waren Sertindol und Quetiapin analog zum typischen Neuroleptikum Haloperidol wirksam. Überraschende Ergebnisse präsentierte Leucht hinsichtlich der Effekte auf die Negativsymptomatik. In seiner Metaanalyse waren alle atypischen Neuroleptika zwar den Placebos überlegen, nicht jedoch dem klassischen Neuroleptikum Haloperidol. Quetiapin war diesbezüglich sogar weniger wirksam als Haloperidol. Allerdings umfasste die Metaanalyse von Leucht nur eine einzige Quetiapinstudie, die sich spezifisch mit der Negativsymptomatik beschäftigte.

Abgesehen von einigen Studien die sich spezifisch mit der Negativsymptomatik von Quetiapin befassten, liegen Studien vor, die sich allgemeiner mit dem klinischen Bild schizophrener Erkrankungen, gemessen mittels BPRS, beschäftigten (Schulz et al., 2003). Mittels BPRS werden 16 verschiedene Symptomenkomplexe wie unter anderem somatische Probleme, Angst, Depressivität, Feindseligkeit, Denkstörungen und Halluzinationen erfasst. Für seine Metaanalyse schloss Schulz doppelblinde und kontrollierte Pharmastudien ein, die Quetiapin mit Haloperidol oder einem Placebo verglichen. Im Gegensatz zum Placebo führte Quetiapin zu einer signifikanten Verminderung des BPRS. Der

Vergleich von Quetiapin und Haloperidol belegte einen größeren positiven Effekt von Quetiapin, der jedoch statistisch nicht bedeutsam war. Allerdings zeigte sich eine signifikante Überlegenheit, wenn einzelne Faktoren (Angst und Depression) unabhängig voneinander analysiert wurden. Auch die Auswirkungen unterschiedlicher Quetiapin Dosierungen wurden untersucht, wobei Schulz keinen Unterschied zwischen Dosierungen unter 400 mg/dia und über 400 mg/dia fand. Dies steht jedoch im Gegensatz zu früheren Untersuchungen, in denen, ausgehend von einer Cochrane Studie, höhere Dosen als effektiver angesehen wurden (Srisurapanont et al., 2000, Kasper et al., 2001).

Andere Untersuchungen stellten die unterschiedlichen Effekte der atypischen Neuroleptika einander gegenüber. Zhong verglich Quetiapin und Risperidon in einer achtwöchigen Längsschnittuntersuchung und belegte eine ähnliche Wirksamkeit beider Neuroleptika (Zhong et al., 2006). Bezüglich der Nebenwirkungen fanden sich für Risperidon vergleichsweise häufiger extrapyramidale Symptome. Quetiapin dagegen wurde in vielen Fällen mit Somnolenz und Mundtrockenheit assoziiert.

Fritze und Kollegen haben die ersten Ergebnisse der Catie Studie (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) vom National Institute of Mental Health bereits im Jahr 2005 veröffentlicht und diskutiert (Fritze et al., 2005). In der Catie Studie wurden nicht primär die symptomatischen oder kognitiven Verbesserungen, sondern die Abbruchraten der Behandlung untersucht. Dabei zeigte sich gegenüber dem typischen Neuroleptikum Pherphenazin lediglich für das atypische Neuroleptikum Olanzapin eine geringere Abbruchrate, nicht aber für Risperidon, Ziprasidon oder Quetiapin. Dies stellt in Frage, ob die etwa 10-fach höheren Behandlungskosten von atypischen Neuroleptika gerechtfertigt sind. Gleichwohl sollte die Abbruchrate nicht das primäre Erfolgskriterium einer neuroleptischen Therapie sein.

In zwei Studien, in denen die Wirkungen von Haloperidol und Quetiapin auf die Kognition untersucht wurden, fanden sich für Quetiapin im Vergleich zu Haloperidol eine signifikante Verbesserung des verbalen Denkens, der verbalen Flüssigkeit, der exekutiven Funktionen sowie des verbalen Gedächtnisses (Velligan et al., 2002, Purdon et al., 2001). Die Dosierung von Quetiapin lag bei 468.2 mg/dia beziehungsweise bei 300 mg/dia und 600 mg/dia (Purdon et al.,

2001, Velligan et al., 2002). In den Untersuchungen von Velligan fand sich gegenüber Haloperidol allerdings nur bei einer Quetiapindosis von 600 mg/dia eine Verbesserung der Kognition.

Auch in einer neueren, über 12 Wochen andauernden Längsschnittstudie, wurde bei einer analog zur vorliegenden Arbeit durchschnittlichen Quetiapindosis von 570 mg/dia belegt, dass die pharmakologische Behandlung mit Quetiapin einen signifikanten Effekt auf das kognitive Leistungsniveau schizophrener Patienten hat (Riedel et al., 2007a). Zudem zeigte sich für Quetiapin, im Vergleich mit Risperidon, eine deutliche Überlegenheit bei Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis und die verbale Merkfähigkeit betreffen. Des Weiteren konnten hinsichtlich der klinischen Symptomatik, gemessen mittels SANS und PANSS, signifikante positive Effekte unter Quetiapintherapie beobachtet werden.

Aufgrund der beschriebenen positiven kognitiven Effekte und der im Vergleich zu klassischen Neuroleptika besseren Verträglichkeit ist Quetiapin zu einem häufig eingesetzten Medikament in der Behandlung schizophrener Störungen geworden (Frei 2000, Riedel et al., 2005).

2. Fragestellung

Kognitive Beeinträchtigungen stellen wesentliche Symptome der Schizophrenie dar. Ihre Behandlung ist zentral für die Rehabilitation und Reintegration der Patienten in das gesellschaftliche Leben. Die genaue Analyse der Störungen des Arbeitsgedächtnisses und ihre Therapie stehen daher im Mittelpunkt der Forschung. Insbesondere im Hinblick auf das defizitäre Arbeitsgedächtnis erwies sich das atypische Neuroleptikum Quetiapin in kontrollierten Studien gegenüber typischen Neuroleptika als überlegen.

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Wirkung einer standardisierten dreimonatigen psychopharmakologischen Monotherapie mit dem atypischen Neuroleptikum Quetiapin auf das Arbeitsgedächtnis, gemessen mit der funktionellen MRT.

Folgende Hypothesen sollten geprüft werden:

1. Vor Behandlung mit Quetiapin zeigt sich bei unbehandelten schizophrenen Patienten ein vermindertes BOLD Signal in arbeitsgedächtnisrelevanten Arealen des ZNS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.
2. Die standardisierte Gabe von Quetiapin über einen Zeitraum von drei Monaten verbessert die kognitiven Leistungen schizophrener Patienten und führt entsprechend zu vermehrten Aktivierungen in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnregionen.

3. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine unverblindete klinische Verlaufsstudie, welche die Auswirkungen einer Quetiapinbehandlung auf arbeitsgedächtnisrelevante Hirnareale und auf die kognitiven Leistungen schizophrener Patienten hin untersuchte.

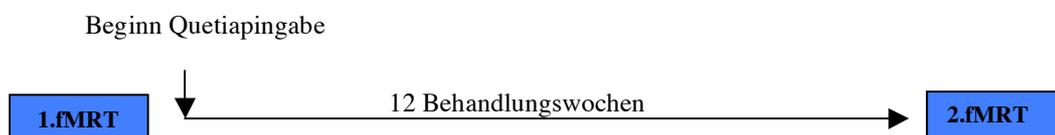


Abbildung 4: Studiendesign

3.1 Studienteilnehmer

Rekrutiert wurden 16 schizophrene Patienten aus der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität. Vier der Patienten schieden auf eigenen Wunsch vorzeitig aus der Studie aus. Entsprechend untersuchten wir in unserer Studie 12 Patienten sowie 12 gesunde Probanden, die von Mitarbeitern der Universität rekrutiert wurden. Neun Patienten waren unbehandelt, drei wurden über drei Tage vor der ersten fMRT Untersuchung ausgewaschen. Einer von ihnen erhielt Haloperidol (10 mg/dia), die anderen Risperidon (6 mg/dia) beziehungsweise Amisulprid (200 mg/dia). 11 Patienten waren männlichen Geschlechts und eine weiblich. Nach den Variablen Geschlecht, Alter, Händigkeit und Ausbildung wurde jedem Patienten ein gesunder Partner zugeordnet. Für die Teilnahme der Patienten war eine über DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) und ICD-10 (Dilling et al., 1999) gesicherte Diagnose der Schizophrenie nötig. Die Teilnahme beschränkte sich auf Personen im Alter von 18 bis 65 Jahren. Nicht teilnehmen konnten Personen, die eines der Ausschlusskriterien der neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Großhadern erfüllten. Dazu sind Personen mit einem Schädel-Hirn-Trauma in der Vergangenheit, Patienten mit psychotischen Komorbiditäten, Patienten, die dauerhaft Kortisol einnahmen sowie Schwangere zu zählen. Ebenfalls nicht aufgenommen wurden Patienten bei bekannter Elektrokrampfbehandlung. Gesunde Kontrollpersonen durften keine psychiatrisch erkrankten Familienangehörigen ersten Grades haben. Die Händigkeit der Teilnehmer wurde mit einer modifizierten Version des Edinburgh Handedness Inventory Tests festgestellt (Oldfield, 1971). Aus der Sichtung von Krankenakten sowie aus den Ergebnissen eines standardisierten

Fragebogens ergaben sich weitere demographische, medizinische, soziale und familiäre Aspekte. Psychopathologische Befunde der Erkrankten wurden mittels nachstehender, standardisierter Untersuchungsmethoden ermittelt: positive und negative Symptomskala (PANNS) (Kay et al., 1987), Skala für negative Symptome (SANS) (Andreasen et al., 1989), Skala zum klinischen Gesamteindruck (CGI) (Guy, 1976), kurze psychiatrische Ratingskala (BPRS) (Gorham et al., 2003) und Skala für extrapyramidalmotorische Erscheinungen (ESRS) (Chouinard et al., 2003). Wöchentliche klinische Untersuchungen zur Kontrolle des physischen und psychischen Zustands der Patienten wurden durchgeführt.

3.2 Behandlung

Quetiapin wurde den Patienten nach einem vorher festgelegten Schema verabreicht. So erhielten sie 50 mg am ersten und 100 mg am zweiten Tag. Ab dem dritten Tag erfolgte eine tägliche Erhöhung der Dosis um 100 mg bis auf 600 mg Quetiapin am siebten Tag. Anschließend wurde die Medikation entsprechend der klinischen Notwendigkeit eines jeden Patienten angepasst und lag bei maximal 1000 mg pro Tag. Lorazepam (≤ 4 mg/dia) und Zopiclon (≥ 15 mg/dia) wurden zur Behandlung von Agitation und Schlaflosigkeit erlaubt. Im Fall von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen konnte Biperiden (≤ 8 mg/dia) verabreicht werden.

3.3 Ethische Fragen

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität prüfte und genehmigte das Vorhaben vor Studienbeginn. Patienten und gesunde Probanden wurden vor ihrer Teilnahme über den Ablauf der Untersuchung und die mit der Teilnahme einhergehenden Risiken informiert. Dies geschah sowohl schriftlich anhand von Merkblättern als auch mündlich durch die Betreuer der Studie. Die Freiwilligkeit der Studie wurde durch den ausdrücklichen Hinweis gewährleistet, dass das Projekt jederzeit ohne Angabe von Gründen auf Wunsch der Teilnehmer beendet werden konnte. Die Teilnahme wurde durch eine Unterschrift festgehalten. Weder Patienten noch Probanden wurde eine Aufwandsentschädigung gezahlt. Der Einschluss zur Teilnahme erfolgte unter Ausschluss weiterer neurologischer oder anderer schwerer medizinischer Krankheiten. Vor Studienbeginn wurde deshalb eine gründliche medizinische Untersuchung durchgeführt, die aus einer klinischen Untersuchung, einem EKG,

einem EEG, einer Blutuntersuchung, einem Urintest auf Drogen sowie aus einem Schwangerschaftstest bestand. Damit neben unbehandelten auch behandelte Patienten eingeschlossen werden konnten, musste bei diesen das zuvor verabreichte Medikament ausgewaschen werden. Die Auswaschphase vor Studieneintritt betrug mindestens drei Tage. Diese Auswaschzeit steht in Übereinstimmung mit den ethischen Leitlinien und wurde gewählt, um die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Krankheitssymptome zu verringern. Die vorliegende Studie wurde von Astra Zeneca Pharmaceuticals unterstützt, wobei die Bewertung der Studienergebnisse ohne Einflussnahme des Unternehmens erfolgte und allein den Betreuern der Studie oblag.

3.4 Methodik

3.4.1 Protokoll der funktionellen Kernspintomographie

Im Vorfeld der Untersuchung erfolgte die Einweisung in die Testaufgaben. Nach ausführlichen Erklärungen hatte jeder Teilnehmer die Möglichkeit, maximal einen Durchlauf auf dem Computerbildschirm zu üben. Die Umwandlung der experimentellen Gedächtnisaufgaben auf den Computer (IBM TP 600 E, Typ 2645) erfolgte mit Hilfe des ERTS Software Pakets (Experimental Run Time System, Beri Soft Cooperation, Frankfurt, Deutschland). Das mit dem Computer verbundene fiberoptische Antwortgerät registrierte die Reaktionen der Versuchsteilnehmer.

Über MRT-verträgliche Videobrillen verfolgten Patienten und Probanden während der Datenaufnahme die Aufgabenpräsentation. Alle Stimuli erschienen als weiße Buchstaben auf schwarzem Hintergrund. Die Videobrille selbst umfasste ein Gesichtsfeld von 30 Grad in der horizontalen und 20 Grad in der vertikalen Ebene (Stephan et al., 2002). Die Reaktionszeit und Genauigkeit der Antworten wurden durch Druck des Zeigefingers der rechten Hand auf einem Tastenfeld erfasst (LUMItouch, Photon Control Inc, Burnaby, Kanada). Vor jeder neuen Gedächtnisaufgabe fixierten die Teilnehmer als Ruhebedingung ein weißes Kreuz in der Bildschirmmitte. Anschließend wurden sie mittels Computer und Videobrille schriftlich auf die jeweils folgende Testbedingung vorbereitet.

Insgesamt bestand der Test aus zwei identischen Durchläufen. Ihnen folgte eine 14.13 min dauernde anatomische MP-Rage Sequenz. Für die beiden Durchläufe wurde eine modifizierte Version des Continuous Performance Test (CPT) mit vier

verschiedenen Bedingungen eingesetzt. Je Durchlauf wurden zweimal vier Arbeitsgedächtnisaufgaben in nachstehender Reihenfolge präsentiert: „0-back“, „0-back degraded“, „2-back“ und „2-back degraded“. Die Herausforderung des „0-back“ bestand darin, durch Tastendruck den Buchstaben „X“ aus einer zufälligen Buchstabenreihenfolge, die nicht dem ABC entsprach, zu erkennen. Bei der „2-back“ Bedingung sollte ein Tastendruck erfolgen, sobald der präsentierte Buchstabe dem vorletzten entsprach. Ein verzerrter Hintergrund bei den „degraded“ Bedingungen erforderte eine erhöhte Aufmerksamkeit bei der Aufgabenbearbeitung. Die „0-back degraded“ und „2-back degraded“ Versionen unterschieden sich ferner durch die Buchstabenfolge von den nicht „degraded“-Versionen. 30 Prozent der präsentierten Buchstabenreihenfolgen waren Ziele, also Buchstaben, die durch Tastendruck erkannt werden sollten.

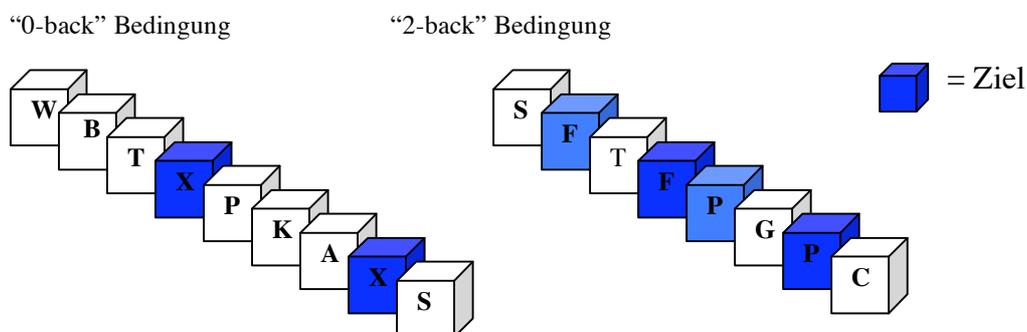


Abbildung 5: Continuous Performance Test

Für eine Gesamtzeit von 30.45 min lagen die Teilnehmer in der Röhre der kernspintomographischen Anlage des Klinikums Großhadern. Als Lärmschutz erhielten sie Kopfhörer und zur eigenen Sicherheit einen Knopf, mit dem sie im Notfall einen sofortigen Abbruch der Aufnahmen bewirken konnten. Durch den Kopfhörer, der an ein Mikrofon gekoppelt war, bestand eine dauerhafte Kontaktmöglichkeit mit dem Untersucher. Die Gesamtdauer der Messung setzte sich wie folgt zusammen: jeder Stimulus wurde exakt 1.300 ms präsentiert. Das Interstimulus-Intervall lag bei 700 ms. Die Ruhebedingung dauerte 20 sec und die anderen vier Gedächtnisbedingungen je 40 sec. Dies entspricht einer Länge von 8.16 min pro Durchlauf.

3.4.2 Datenaquisition

Die Untersuchungen fanden an einem Kernspintomographen der Feldstärke 1.5 Tesla (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) in den Räumen der

neuroradiologischen Abteilung des Klinikums Großhadern statt. Die Erhebung der funktionellen Bilder resultierte aus der Messung des BOLD Kontrastes bei Echo T2* gewichteter EPI Aufnahme. Eine weitgehende Immobilisierung des Patienten wurde durch eine Fixierung des Kopfes an der Scannerliege und durch Einlagen innerhalb des Fixateurs erreicht. Vor der Messung wurde zur anatomischen Orientierung der nachfolgend gemessenen funktionellen Bilder eine T1 gewichtete Spinoechoaufnahme in sagittaler Schnittführung durchgeführt. Ein automatisches „shimming program“ gewährleistete die maximale Feldhomogenität. Für die spätere anatomische Lokalisation und Koregistrierung der funktionellen Bilder folgte den Testbedingungen eine strukturelle Aufnahme des Gehirns. Der 3D-Datensatz entstand in sagittalen Schichten (Matrix 256*256, FOV: 256 mm, Voxelgröße: 1*1*1 kubikmm, TE 4.4 ms, TR: 11.4 ms, alpha = 15 Grad). Er enthielt insgesamt 160 Schnitte.

Jeder Aufgabendurchlauf ergab 140 Bilder. Synchronisiert mit den präsentierten Stimuli entstand alle 3.54 sec ein neuer Datensatz mit 32 Schnitten. Die funktionellen Aufnahmen, die das gesamte Gehirn umfassten (EPI, Matrix 64*64, 32 Schnitte mit 4 mm Dicke, FOV: 256 mm, Voxelgröße: 4*4*4 kubikmm, TE: 60 ms, TR: 0,6 ms, alpha = 90 Grad), wurden parallel intercommissural positioniert.

3.4.3 Datenanalyse

Die Datenverarbeitung erfolgte an der UltraSPARC Arbeitsstation von Sun Microsystems. Für die Analyse wurde mit dem Programm MATLAB 65 (Mathworks Natick, Massachusetts, USA) in SPM99 gearbeitet (Friston, 1995) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Nach Löschen der ersten drei Bilder wurden alle Bilder dem jeweils neuen ersten Bild, also dem insgesamt vierten Bild jedes neuen 32 Schnitte enthaltenden Datensatzes, hinorientiert. Auf diese Weise wurden Bewegungen der Patienten korrigiert. Die echoplanaren Bilder wurden anschließend zu der strukturellen Sequenz koregistriert und räumlich in einen stereotaktischen Standardraum normalisiert, wobei als Schablone ein repräsentatives Hirn des MNI zugrunde lag. Vor der statistischen Auswertung wurde jedes Bild mit einem isotropen Gauß-Filter mit einem Kernel von acht Millimeter FWHM bearbeitet, um die hohen Frequenzgeräusche abzuschwächen. Die Glättung war notwendig, um den Signal-Rausch-Abstand zu erhöhen und in

der statistischen Auswertung die Theorie der Gaußschen Felder anwenden zu können.

Statistisch parametrische Karten wurden Voxel für Voxel errechnet. Dabei wurde das „General Linear Model“ nach Worsley und Friston und eine Theorie der Gauß-Felder eingesetzt (Worsley et al., 1995). Für jeden einzelnen Datensatz wurden durch SPM 99 die relativen Beiträge einer zeitlich verzögerten „ein – aus“ Kurve (box car), Referenzwellenform und Störvariablen (Aktivität des ganzen Hirns und niedrigfrequente Schwankungen) errechnet. Die verzögerte „ein – aus“ Kurve diente als Modell der erwarteten hämodynamischen Antwort auf den Stimulus.

Für jede Person wurden Kontrastbilder kreiert. Die „2-back“ Bedingung kontrastierte mit der „0-back“-Bedingung. Die „2-back degraded“ Bedingung war gegensätzlich zur „0-back degraded“ Bedingung. Als Kontrollbedingung galt folglich „0-back“ und „0-back degraded“. Die Ruhebedingungen zwischen einzelnen Messungen sind experimentell schwer kontrollierbar. Aus diesem Grund wird bei Testung kognitiver Fähigkeiten auf Kontrollbedingungen, wie die reflexartig ausführbare „0-back“ und „0-back degraded“ Bedingung, zurückgegriffen. Die ermittelten Einzelergebnisse stellten sicher, dass jedes Versagen der Gruppenaktivierung von Patient wie Proband nicht auf eine erhöhte individuelle Heterogenität der Aktivierungslokalisation dieser Gebiete zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse eines relativen Anstiegs des BOLD-Effekts stehen in Übereinstimmung mit einer anatomischen Hypothese. Schließlich zielte die vorliegende Studie auf die Untersuchung aktivierter Hirnregionen, die bereits aus früheren Studien bekannt sind. Für die Gruppenstatistik wurde das „Random Effect Model“ von Holmes und Friston angewandt, geltend für T-Tests mit einer Stichprobe pro Gruppe und Kontrast (Holmes et al., 1998). Intergruppenvergleiche auf Basis der individuellen Kontraste fanden über T-Tests mit zwei Stichproben statt. Intragruppenvergleiche wurden mit gepaartem T-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Ergebnisse auf $p < 0.001$ (unkorrigiert) bei einer minimalen Clustergröße von 10 Voxeln gesetzt. Nach diesem Untersuchungsdesign wurden alle vermuteten Effekte und Interaktionen untersucht. Regionen, die signifikante Aktivierungen zeigten, wurden auf ein strukturelles Referenzbild gelegt und in einen stereotaktischen Standardraum

(Talairach et al., 1988) umgewandelt. Hierbei wurde die Umrechnungsformel von Matthew Brett angewandt (Brett et al., 2002). Die anatomische Etikettierung erfolgte nach Regulierung der Unterschiede zwischen den MNI und Talairach Koordinaten. Mit Hilfe der Computer Software „Talairach Daemon“ (Lancaster et al., 2000) und des WFU-Pickatlas (<http://www.fmri.wfubmc.edu>) wurden die signifikanten Regionen identifiziert. Bei Lage der Signalmaxima im Bereich der weißen Substanz wurden mithilfe des „Talairach Daemons“ die benachbarten, in der grauen Substanz liegenden Bereiche gesucht.

3.4.4 Statistik der Verhaltensdaten und psychopathologischen Ratings

Die Analyse der individuellen Antworten erfolgte durch die Reaktionsgenauigkeit, also dem Prozentsatz korrekter Antworten, sowie durch die Reaktionszeit. Die Reaktionszeit falscher Antworten blieb unberücksichtigt. Aufgrund technischer Schwierigkeiten bei der Erfassung der Verhaltensdaten rechneten wir die Statistik der Verhaltensdaten der Patienten zum zweiten Messzeitpunkt mit 11 statt 12 Patienten. Teilnehmer, die mehr als 30 Prozent fehlerhaft drückten, eingeschlossen der Reaktionen bei nicht gesuchten oder unterlassenen Buchstaben, wurden von der Studie ausgeschlossen. Auf diese Weise wurde der Einfluss durch willkürliches Raten und Motivationsdefizite minimiert.

Gruppenunterschiede wurden über T-Tests mit unabhängigen Stichproben ermittelt.

Zum Vergleich der Verhaltensdaten zum ersten Messzeitpunkt wurden T-Tests für unabhängige Stichproben mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ verwendet. Für den Vorher-Nachher-Vergleich der Leistungen des Patientenkollektivs und der Werte auf den psychopathologischen Skalen (SANS, PANSS, CGI, BPRS) erfolgten T-Tests für abhängige Stichproben mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$.

4 Ergebnisse

4.1 Soziodemographische und psychopathologische Befunde

Von den 16 eingeschlossenen Patienten beendeten vier vorzeitig die Studie. Grund war jeweils die fehlende Bereitschaft, dem Studiendesign zu folgen. Bei der deskriptiven Statistik wurden die Studienabbrüche nicht berücksichtigt (Tabelle 1). Das durchschnittliche Alter der Probanden lag bei 33.58 ± 9.27 Jahren und das der Patienten bei 33.50 ± 9.39 Jahren. Die Anzahl der Ausbildungsjahre betrug für Gesunde 13.0 und für Patienten 10.8 Jahre. Hinsichtlich des Erkrankungsalters der Patienten ergab sich im Mittel ein Alter von 29.08 ± 11.12 Jahren.

Der Plasmaspiegel von Quetiapin lag im Mittel bei $566.67 \text{ mg} \pm 242.46 \text{ mg}$. Die Verteilung der Dosierung war wie folgt: 200 mg (n=2), 400 mg (n=2), 500 mg (n=1), 600 mg (n=3), 700 mg (n=1), 800 mg (n=2), 1000 mg (n=1). Als begleitende Medikation wurden Biperiden nicht benötigt. Jedoch erhielten vier Patienten während der ersten fünf Studienwochen Lorazepam. Ximovan (Zopiclon) wurde sechs Patienten bei Bedarf intermittierend gegeben.

Regelmäßig erhobene psychopathologische Skalen ergaben folgendes: PANNS global, ebenso wie dessen Subskala für negative und positive Symptome, verbesserten sich signifikant (PANNS global $p < 0.000$) bis zum Zeitpunkt des zweiten fMRTs. Der klinische Gesamteindruck, gemessen an CGI zum Aufnahmezeitpunkt (CGI $p < 0.000$), zeigte, ebenso wie die Punktzahl auf der BPRS Skala (BPRS $p < 0.001$), im Verlauf signifikante Verbesserungen. Auch SANS zufolge, einer Skala zur vertiefenden Testung der negativen Befunde, verringerten sich die negativen Symptome signifikant (SANS $p < 0.000$). Während des gesamten Beobachtungszeitraums ließen sich keine psychomotorischen Störungen feststellen (nach ESRS Skala).

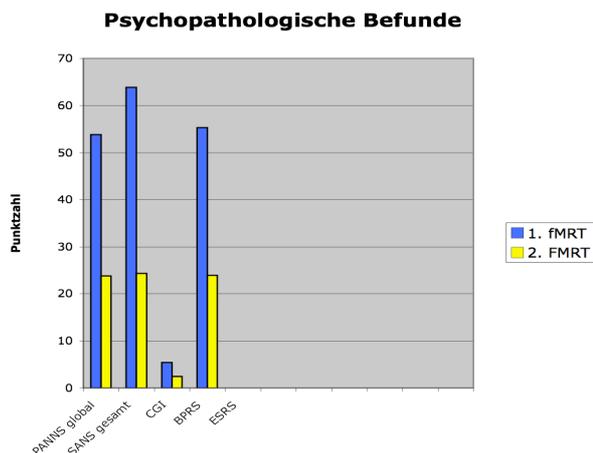


Abbildung 6: Psychopathologische Testverfahren

	Schizophrene Patienten vor Behandlung	Schizophrene Patienten nach Behandlung	Gesunde Probanden
Geschlecht	11 Männer, 1 Frau	11 Männer, 1 Frau	11 Männer, 1 Frau
Alter (M ± STD)	33.50 ± 9.39 (20-48)		33.58 ± 9.27 (22-48)
Erkrankungsalter	29.08 ± 11.12		
Ausbildungsjahre	10.83 ± 1.50		13.0 ± 0
Quetiapindosis	283.33 mg ± 247.10	566.67 mg ± 242.46	
PANNS-global	53.83 ± 14.22	23.80 ± 7.41	
SANS gesamt	63.90 ± 19.60	24.30 ± 15.06	
CGI	5.42 ± 0.52	2.42 ± 0.99	
BPRS	56.60 ± 21.08	23.90 ± 5.19	
ESRS	0,00 ± 0	0,00 ± 0	

Tabelle 1: Deskriptive Daten der Studienteilnehmer

4.2 Analyse der Verhaltensdaten

4.2.1 Testleistungen des gesunden Kollektivs

Die Reaktionszeit der Kontrollgruppe lag im Mittel bei 730.67 ± 93.26 ms.

Die Anzahl der richtigen Antworten war mit 99.60 Prozent ($\pm 0,20$) für die „0-back“- und „0-back degraded“ Bedingungen sehr hoch. Bei Bearbeitung der schwierigeren „2-back“ und „2-back degraded“ Bedingung erreichten die Probanden 97.57 Prozent (± 0.69 , „2-back“) beziehungsweise 95.85 Prozent (± 0.66 , „2-back degraded“).

4.2.2 Testleistungen des schizophrenen Kollektivs

Bei den 12 Patienten wurde zum ersten Messzeitpunkt eine Reaktionszeit von 751.96 ± 113.03 ms registriert. Nach zwölfwöchiger Medikamenteneinnahme verringerte sie sich um etwa 20 ms auf 731.58 ± 109.22 ms.

Bei den unbehandelten Patienten wurden bei „0-back“ Bedingung 96.53 Prozent (± 1.41) richtige Antworten registriert und bei „0-back degraded“ 97.92 Prozent (± 1.03). Unter „2-back“ Bedingungen schnitten sie mit 90.97 Prozent („2-back“, ± 1.76) und 81.25 Prozent („2-back degraded“, ± 3.50) deutlich schlechter ab. Nach dreimonatiger Quetiapingabe lagen die Patienten bei 98.96 Prozent (± 0.61) richtiger Antworten für die „0-back“ und „0-back degraded“ Bedingungen sowie bei 92.36 Prozent (± 1.21) und 92.01 Prozent (± 0.81) für die „2-back“ und „2-back degraded“ Bedingungen.

4.2.3 Vergleich der Testleistungen des schizophrenen Kollektivs

Die Reaktionszeiten der Patienten wiesen mit $p=0.19$ ($t=1.34$; $df=95$) keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Messzeitpunkten auf, auch wenn die Patienten nach Behandlung fast 20 ms schneller drückten.

Nach Behandlung zeigte sich lediglich bei der „2-back degraded“ Bedingung ein signifikant besseres Abschneiden der Patienten („2-back degraded“ $t=-1.73$, $df=23$, $p=0.09$; „2-back“, $t=-0.62$, $df=23$, $p=0.54$; „0-back“ $t=-0.90$, $df=23$, $p=0.37$; „0-back degraded“ $t=-0.49$, $df=23$, $p=0.62$).

4.2.4 Vergleich der Testleistungen von Patienten und Gesunden

Im Vergleich der unbehandelten Patienten mit dem gesunden Kollektiv zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Reaktionszeiten („rt“ $t=-1.42$, $df=183.39$, $p=0.16$), auch wenn die Patienten um etwa 20 ms langsamer drückten. Nahezu identisch waren die durchschnittlichen gemessenen Reaktionszeiten für Gesunde und Patienten zum zweiten Messzeitpunkt (Gesunde 730.68 ms, behandelte Patienten 731.58).

Signifikant schlechter war die Testleistung der Patienten bezüglich der „2-back“ Bedingung bei erster Messung („2-back“ $t=2.04$; $df=29.86$, $p=0.05$). Sie wurde vom gesunden Kollektiv erheblich besser gelöst. Hinsichtlich der „2-back degraded“ Bedingung stellten wir eine etwas, wenngleich nicht signifikant, schlechtere Leistung der Patienten vor Quetiapingabe ($t=2.40$, $df=24.63$, $p=0.24$) fest. Auch die einfacheren „0-back“ und „0-back degraded“ Bedingungen wurden von den Patienten zum ersten Messzeitpunkt („0-back“ $t=1.29$, $df=23.96$, $p=0.21$; „0-back degraded“ $t=0.97$, $df=24.79$, $p=0.34$) nicht signifikant schlechter gelöst als von den gesunden Teilnehmern.

	Schizophrene Patienten (1.fMRT)	Schizophrene Patienten (2.fMRT)	Gesunde Probanden
„0-back“ (M ± STD)	96.53 ± 1,41	98.96 ± 0,61	99.60 ± 0,20
„0-back degraded“ (M ± STD)	97.92 ± 1,03	98.96 ± 0,61	99.60 ± 0,20
„2-back“ (M ± STD)	90.97 ± 1,76	92.36 ± 1,21	97.57 ± 0,69
„2-back degraded“ (M ± STD)	81.25 ± 3,50	92.01 ± 0,81	95.85 ± 0,65
Reaktionszeit (M ± STD)	751,96 ± 113,03	731,58 ± 109,22	730,67 ± 93,26
Vergleich der Performanz von Patienten vor Behandlung mit Patienten nach Behandlung/mit Gesunden*			
	T	Df	P
„0-back“	-.90/1.29*	23/23.96*	.37/.21*
„0-back degraded“	-.49/.97*	23/24.79*	.62/.34*
„2-back“	-.62/2.04*	23/29.86*	.54/.05*
„2-back degraded“	-1.73/2.40*	23/24.63*	.09/.02*
Reaktionszeit	1.34/-1.42*	95/183.39*	.19/.16*

Tabelle 2: Performanz der Studienteilnehmer: mittlere Reaktionszeit über alle vier Bedingungen, prozentualer Anteil der richtigen Antworten für die 4 Bedingungen „0-back“, „0-back degraded“, „2-back“, „2-back degraded“

4.3 fMRT Datensatz Analyse

4.3.1 Datensätze des gesunden Kollektivs

Bei den gesunden Teilnehmern stellten wir während der „2-back“ Bedingung bilateral Signalmaxima im VLPFC, DLPFC, in parietalen Regionen sowie im limbischen System (BA32) und im Thalamus fest. Zudem fanden wir geringere Aktivierungen präfrontal linksseitig im mittleren Gyrus frontalis (BA 10) sowie bilateral in den Brodmanarealen sechs bis acht, die zu den prämotorischen Bezirken gehören. Darüber hinaus wurde mit dem Caudatus des linken Striatums ein kleiner Teil der Basalganglien zur Bearbeitung der Aufgabe mit einbezogen.

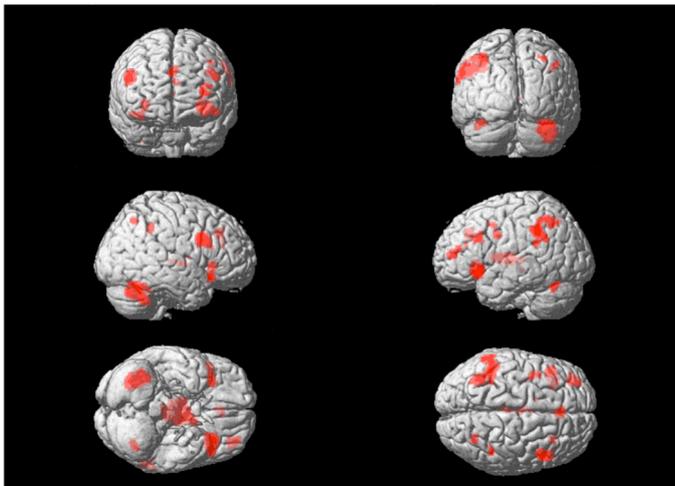
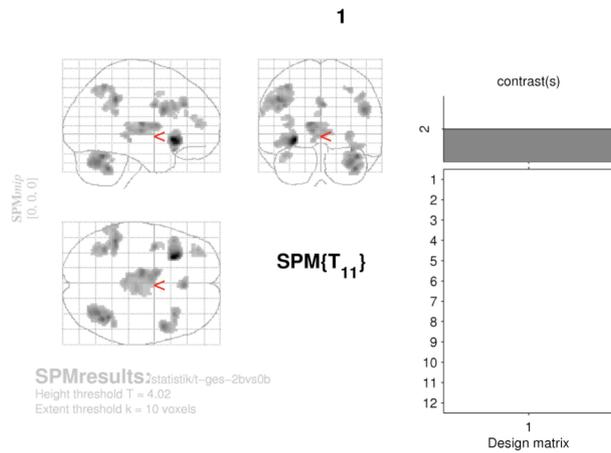


Abbildung 7: Aktivierungen der Gesunden unter 2bvs0b

Brodmanareal	Areal	X	Y	Z	T	K
	„2-back“					
BA 47	li inf frontaler Gyrus/Frontallappen	-49	21	-9	6,02	428
BA 40	li supramarginaler Gyrus/Parietallappen	-46	-42	38	8,98	594
BA40	li inf parietaler Lappen/Parietallappen	-42	-44	48	5,65	594
BA 9	re inf frontaler Gyrus/Frontallappen	48	11	23	8,34	269
BA 45	re inf frontaler Gyrus/Frontallappen	51	22	15	4,09	269
Venrolat Ncl	li Thalamus/sub-lobär	-12	-11	10	8,15	826
Caudatus Körper	li Caudatus/sub-lobär	-10	2	9	7,52	826
Med dorsaler Ncl	re Thalamus/ sublobär	6	-19	3	6,91	826
BA 6	li präzentraler Gyrus/Frontallappen	-40	1	29	7,74	55
BA 47	re inf frontaler Gyrus/Frontallappen	34	21	-16	7,20	164
BA46	li mittlerer frontaler gyrus/Frontallappen	-46	23	26	7,00	82
BA 40	re inf parietaler Lappen/Parietallappen	46	-41	41	5,96	44
BA 40	li inf parietaler Lappen/Parietallappen	-63	-40	24	5,67	21
BA 7	re sup parietaler Lappen/Parietallappen	32	-60	49	5,63	34
BA 10	li mittlerer frontaler Lappen/Frontallappen	-36	47	7	5,54	103
BA 10	li mittlerer frontaler Gyrus/Frontallappen	-34	42	15	5,09	103
BA 8	li mittlerer frontaler Gyrus/Frontallappen	-42	10	40	4,58	18
BA 32	Ant Cingulum/limbischer Lappen	-2	36	18	4,50	19
BA 47	li extra-nucleärer/Frontallappen	-26	21	-6	14,19	428
BA 32	Gyrus cinguli/limbischer Lappen	2	32	28	7,89	82

Tabelle 3: Aktivierungen der Gesunden unter 2bvs0b

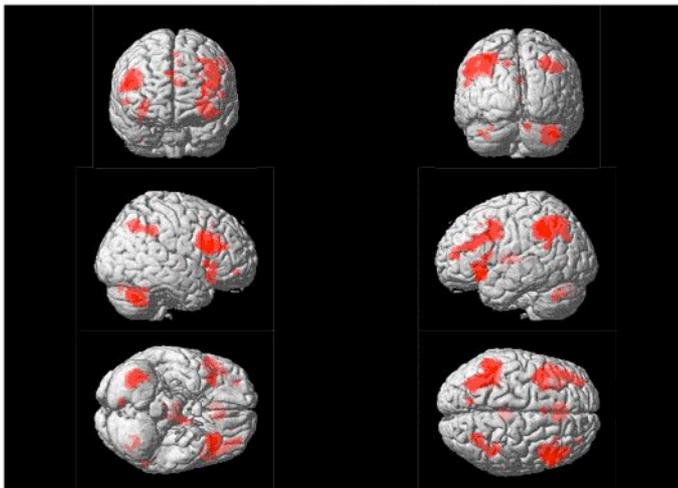
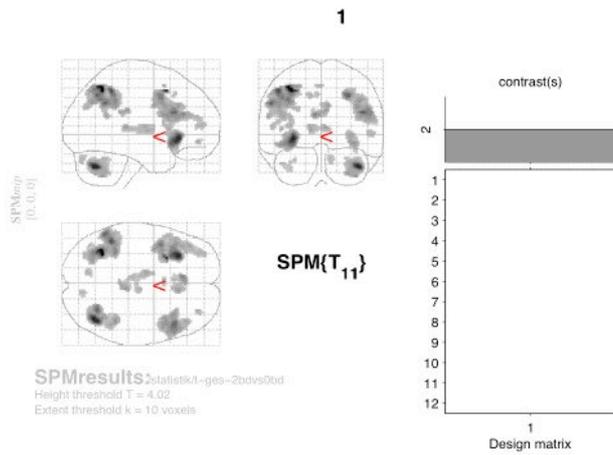


Abbildung 8: Aktivierungen der Gesunden unter 2bdvs0bd

Brodmanareal	Areal	X	Y	Z	T	K
	<i>„2-back degraded“</i>					
BA 40	li sup parietaler Lappen/Parietallappen	-34	-52	49	14,49	1516
BA 40	li inf parietaler Lappen/Parietallappen	-46	-42	46	10,45	1516
BA 47	li inf frontaler Gyrus/Frontallappen	-30	25	-6	12,37	460
BA 47	li inf frontaler Gyrus/Frontallappen	-48	23	-11	6,92	460
BA 8	li mittlerer frontaler Gyrus/Frontallappen	-28	16	43	11,10	900
BA 9	li mittlerer frontaler Gyrus/Frontallappen	-42	10	36	8,52	900
BA 46	re mittlerer frontaler Gyrus/Frontallappen	46	22	21	9,52	893
BA 7	re sup parietaler Lappen/Parietallappen	30	-58	42	9,16	389
BA 40	re inf parietaler Lappen/Parietallappen	38	-52	39	5,49	389
BA 32	li ant Cingulum/limbischer Lappen	-6	32	19	7,69	85
BA 33	li ant Cingulum/limbischer Lappen	-4	20	21	4,98	85
BA 23	re post Cingulum/limbischer Lappen	6	-28	25	7,23	60
BA 47	re inf frontaler Gyrus/Frontallappen	36	19	-9	7,08	168
BA 32	re Gyrus cinguli/limbischer Lappen	8	27	28	6,61	72
Ventral ant Ncl	li Thalamus/sub-lobär	-12	-5	8	6,44	237
Med dorsaler Ncl	re Thalamus/sub-lobär	6	-13	4	5,19	237
BA 13	li Insula/sub-lobär	-42	16	5	5,72	11
BA 11	re mittlerer frontaler Gyrus/Frontallappen	30	46	-9	5,58	13
BA 6	li sup frontaler Gyrus/Frontallappen	-4	14	49	5,50	13
BA 7	li Precuneus/Parietallappen	-12	-68	44	5,26	27
-	re inf frontaler Gyrus/Frontallappen	53	16	1	5,08	30
BA 44	li präzentraler Gyrus/Frontallappen	-53	16	7	4,95	41
BA 32	li Gyrus cinguli/Frontallappen	-4	23	39	4,87	11

Tabelle 4: Aktivierungen der Gesunden unter 2bdvs0bd

Der Teil der Aufgabe, der eine höhere Aufmerksamkeit erforderte („2-back degraded“), führte zu ausgeprägten bilateralen Aktivierungsklustern des VLPFC und des DLPFC. Weitere Aktivierungen des Frontallappens lagen im linken präzentralen Gyrus (BA 44). Mit dem Lobulus inferior, superior und dem Precuneus wurden zudem beiderseits Areale des Parietallappens gefordert. Gefunden wurden ferner bilateral thalamisch aktivierte Bereiche (medial dorsaler Nucleus, ventral anteriorer Nucleus) wie auch bilateral im limbischen Bereich aktivierte Regionen des Gyrus cinguli (BA 23, 32 und 33). Wie bei der „2-back“ Bedingung beanspruchten die Teilnehmer unter der schwierigeren Aufgabe beidseits die prämotorischen Brodmanareale sechs bis acht.

4.3.2 1. Messzeitpunkt: Kontrast Patienten versus gesunde Kontrollen

Entsprechend zahlreicher Studien mit unbehandelten schizophrenen Patienten aktivierten die hier untersuchten Patienten zum ersten Messzeitpunkt bei „2-back“ Bedingung kein Hirnareal signifikant stärker als die gesunden Kontrollen. Gesunde Probanden beanspruchten jedoch im Vergleich den linken Thalamus und die Basalganglien (rechtes Putamen und linkes Claustrum) stärker. Ebenfalls signifikant stärker aktivierten sie den Frontallappen, vor allem präfrontal rechtsseitig der DLPFC und bilateral der VLPFC, aber auch linksseitig den mittleren frontalen Gyrus (BA 10).

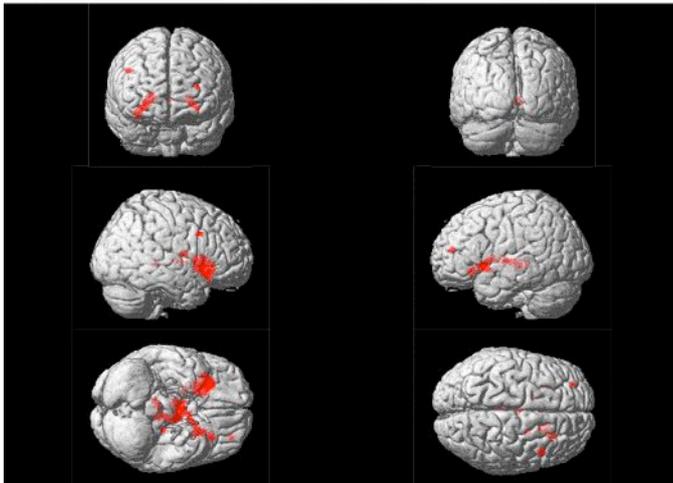
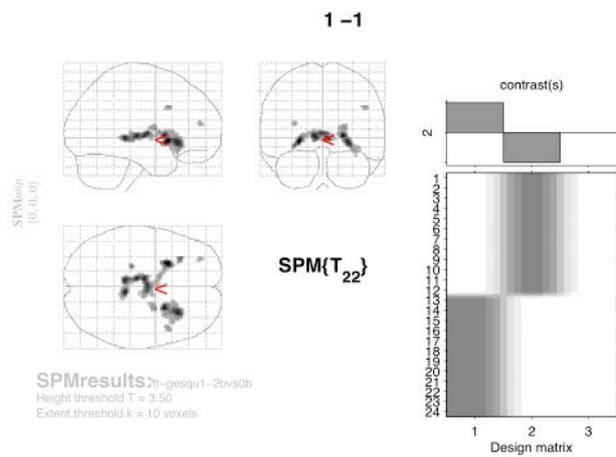


Abbildung 9: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung mit Gesunden unter 2bvs0b (1 -1: Mehraktivierungen der Gesunden im Vergleich zu Patienten)

Brodmanareal	Areal	X	Y	Z	T	K
-	li Thalamus	-10	-12	2	5,94	519
Putamen	re lentiformer Ncl/sub-lobär	22	10	1	5,53	355
BA 47	re inf frontaler Gyrus/Frontallappen	28	23	-6	5,97	355
BA 47	li inf frontaler Gyrus/Frontallappen	-30	25	-8	4,65	23
Putamen	re Lentiformer Ncl/sub-lobär	24	0	9	4,27	39
BA 9	re mittlerer frontaler Gyrus/Frontallappen	46	15	31	4,13	17
BA 10	li mittlerer frontaler Gyrus/Frontallappen	-30	49	12	3,98	12
-	li Claustrum/sublobär	-26	13	-4	5,86	519

Tabelle 5: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung mit Gesunden unter 2bvs0b (Mehraktivierungen der Gesunden)

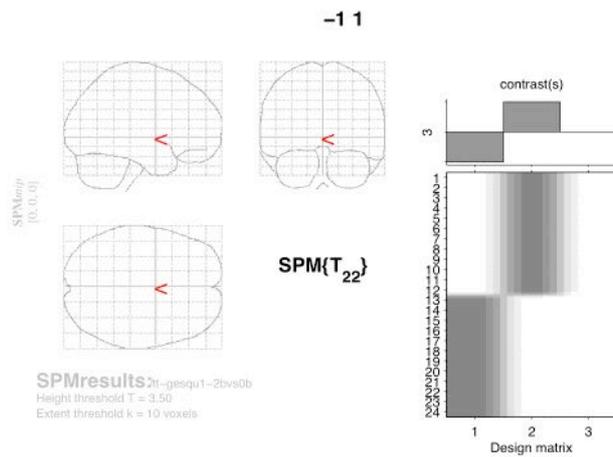


Abbildung 10: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung mit Gesunden unter 2bvs0b (-1 1: Mehraktivierungen der Patienten im Vergleich zu Gesunden)

Der Zwischengruppenvergleich mit Hilfe des gepaarten T-Tests ergab für die „2-back degraded“ Bedingung für gesunde Kontrollen präfrontal rechtsseitig DLPFC und VLPFC eine stärkere Aktivierung im Vergleich zu den Patienten. Darüber hinaus erfolgte bei Gesunden eine ausgeprägtere Aktivierung des Speicherelements des Parietallappens (BA 40) bei „2-back degraded“ Bedingung. Zudem fanden sich bei ihnen Aktivierungen in den Basalganglien (rechter Caudatusschwanz, BA 13).

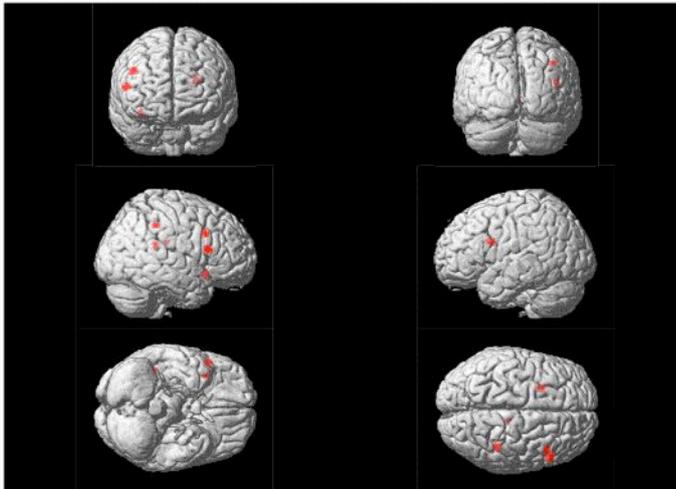
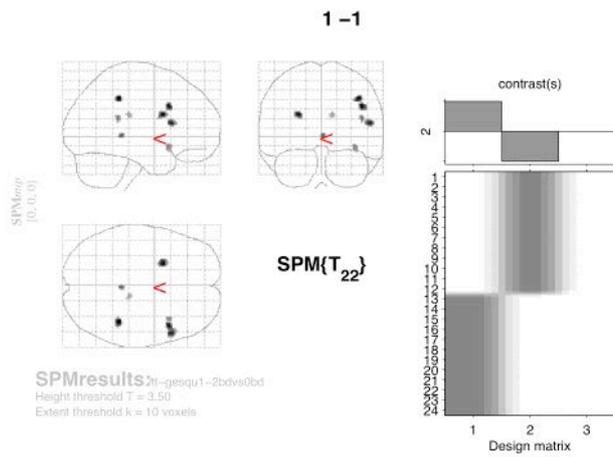


Abbildung 11: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung mit Gesunden unter 2bdvs0bd (1 -1: Mehraktivierungen der Gesunden im Vergleich zu Patienten)

Brodmanareal	Areal	X	Y	Z	T	K
Mehraktivierungen der Gesunden						
	<i>„2-back degraded“</i>					
BA 40	re inf parietaler Lappen/Parietallappen	40	-37	41	4,78	26
BA 9	re mittlerer frontaler Gyrus/Frontallappen	44	17	29	4,63	30
BA 45	re inf frontaler Gyrus/Frontallappen	51	18	12	4,47	42
BA 13	re Insula/sub-lobär	44	-38	20	4,07	14
BA 47	re inf frontaler Lappen/Frontallappen	36	15	-11	3,98	13
Caudatus Schwanz	re Caudatus/sub-lobär	12	-26	23	3,77	11

Tabelle 6: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung Gesunden unter 2bdvs0bd

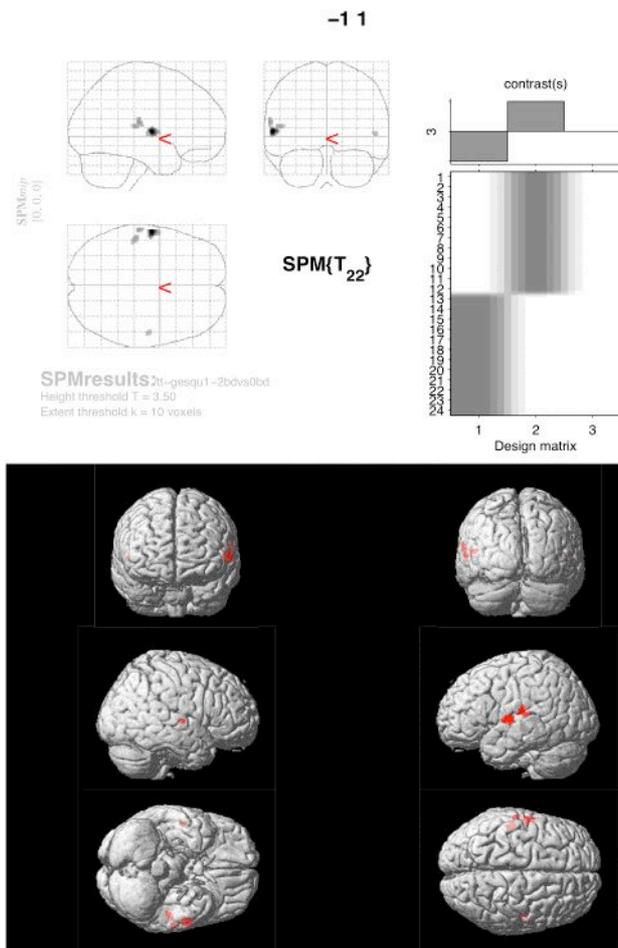


Abbildung 12: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung mit Gesunden unter 2bdvs0bd (-1 1: Mehraktivierungen der Patienten im Vergleich zu Gesunden)

Brodmanareal	Areal	X	Y	Z	T	K
Mehraktivierungen der Patienten						
<i>„2-back degraded“</i>						
BA 22	li sup temporaler Gyrus/Temporallappen	-59	-7	6	6,05	66
BA 40	li postzentraler Gyrus/Parietallappen	-61	-21	16	4,10	21
BA 41	li transverser temporaler Gyrus	-51	-25	12	4,01	19
BA 22	re sup temporaler Gyrus	51	-11	4	3,83	10

Tabelle 7: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung Gesunden unter 2bdvs0bd

In größerem Umfang als ihre gesunde Kontrollgruppe aktivierte das Patientenkollektiv vor Quetiapineinnahme bilateral die Temporallobi sowie im Bereich des Parietallappens den linken postzentralen Gyrus.

4.3.3 Kontrast Patienten vor versus nach Behandlung

Der gepaarte T-Test für die „2-back“ Bedingung zeigte für Patienten zum ersten Messzeitpunkt keine signifikanten Mehraktivierungen im Vergleich zum zweiten Messzeitpunkt. Dagegen zeigten behandelte Patienten nach drei Monaten bei „2-

back“ Bedingung, insbesondere im Bereich des VLPFC (BA 47), eine signifikante Mehraktivierung im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

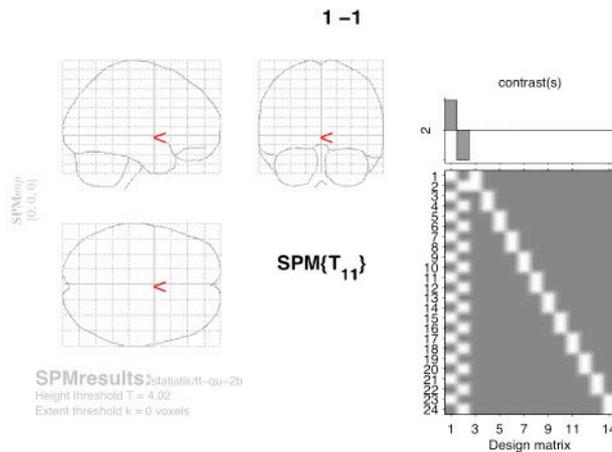


Abbildung 13: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor und nach Behandlung unter 2bvs0b (1 -1: Mehraktivierungen vor im Vergleich zu nach Behandlung)

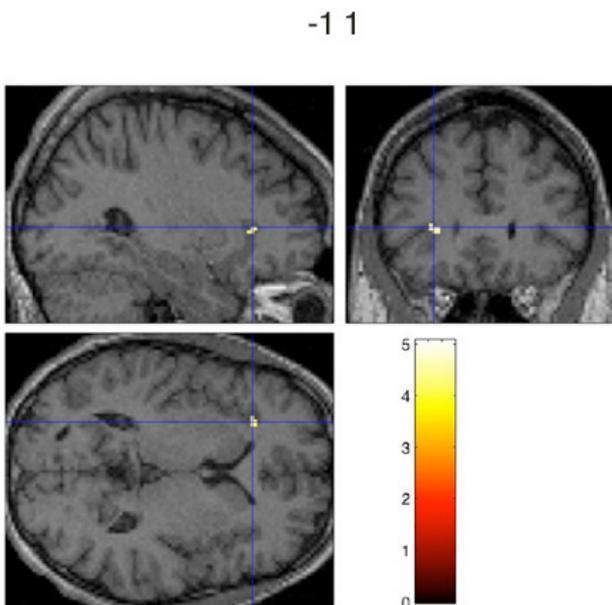


Abbildung 14: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor und nach Behandlung unter 2bvs0b (-1 1: Mehraktivierungen nach im Vergleich zu vor Behandlung)

Brodmanareal	Areal	X	Y	Z	T	K
BA 47	„2-back“ li inf frontaler Gyrus/Frontallappen	-28	29	2	4,48	10

Tabelle 8: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor und nach Behandlung unter 2bvs0b (Mehraktivierungen nach im Vergleich zu vor Behandlung)

Hinsichtlich der „2-back degraded“ Bedingung wiesen die Patienten zum ersten Messzeitpunkt keine signifikant höheren Aktivierungen im Vergleich zum zweiten

Messzeitpunkt auf. Dagegen beanspruchten die Patienten während der zweiten Messung links- beziehungsweise rechtsseitig den lingualen Gyrus (BA 18, 19) sowie den im rechten Parietallappen liegenden Precuneus stärker als zu Studienbeginn.

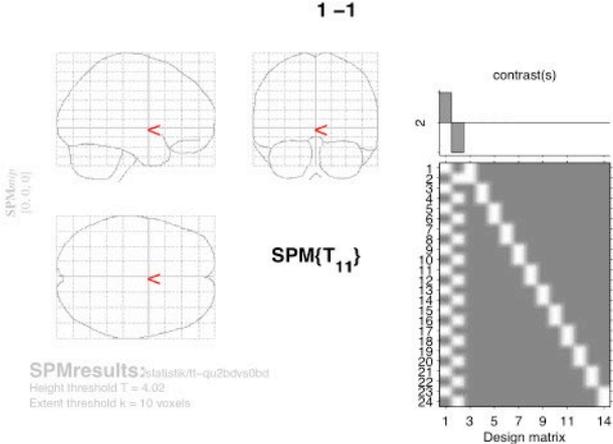


Abbildung 15: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor und nach Behandlung unter 2bdvs0bd (1-1: Mehraktivierungen vor im Vergleich zu nach Behandlung)

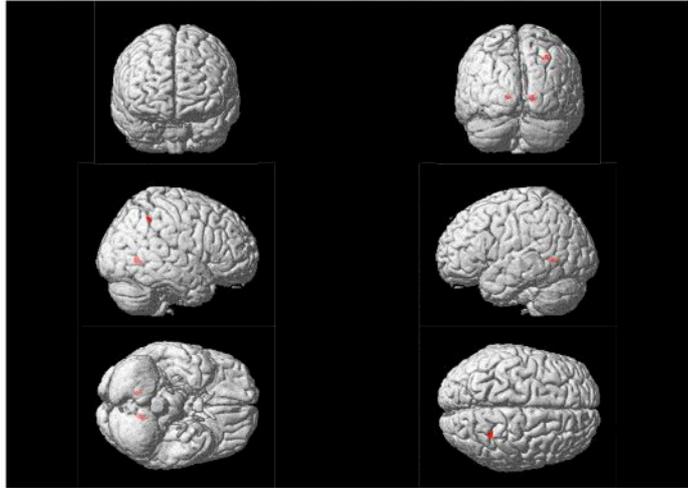
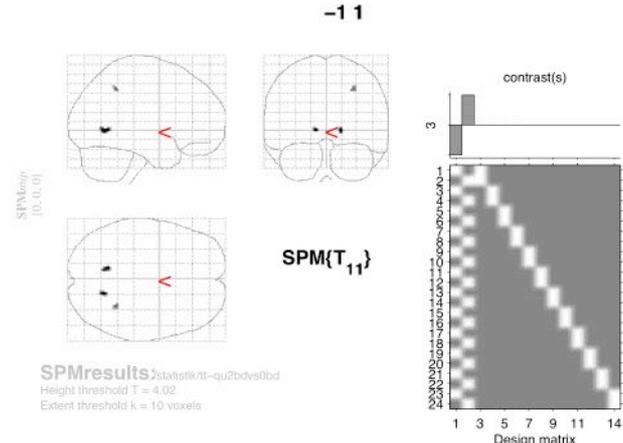


Abbildung 16: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor und nach Behandlung unter 2bdvs0bd (-1 1: Mehraktivierungen nach im Vergleich zu vor Behandlung)

Brodmanareal	Areal	X	Y	Z	T	K
	<i>„2-back degraded“</i>					
BA 18	li Lingualer Gyrus/Occipitallappen	-12	-56	3	5,55	13
BA 19	re Lingualer Gyrus/Occipitallappen	16	-58	1	5,52	13
BA 7	re Precuneus/Parietallappen	30	-44	45	4,76	10

Tabelle 9: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor und nach Behandlung unter 2bdvs0bd (Mehraktivierungen nach im Vergleich zu vor Behandlung)

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Testleistungen

Die vorliegende Studie untersuchte die Hypothese, dass eine dreimonatige Quetiapintherapie bei schizophrenen Patienten zu einer Verbesserung der Kognition führt. Um dies zu beweisen, wurden die Reaktionszeiten und die Testleistungen der gesunden Kontrollgruppe sowie der Patienten vor und nach der Therapie untersucht.

Diskussion der Reaktionszeiten

In Übereinstimmung mit bisher publizierter Literatur fanden sich bei akut erkrankten schizophrenen Patienten längere Reaktionszeiten, wobei sie sich insgesamt nicht signifikant von denen der gesunden Probanden unterschieden. Nach dreimonatiger Behandlung glichen sich die mittleren Reaktionszeiten der beiden Kollektive mit 731.875 ms für Patienten und 730.677 ms für Gesunde an.

Die vorliegende Arbeit bestätigt diesbezüglich die Ergebnisse anderer Forschungsgruppen. Die Gruppe um Honey beispielsweise, die sich mit den Effekten des atypischen Neuroleptikums Risperidon beschäftigte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sich zu beiden Messzeitpunkten die Reaktionszeiten der Patienten nicht signifikant von ihrer gesunden Kontrollgruppe unterschieden, wenngleich sie sich auch hier im Studienverlauf weiter annäherten (Honey et al., 1999). Die Forscher führten das Ausbleiben signifikanter Unterschiede auf das kleine Kollektiv, den zu geringen Schwierigkeitsgrad der gestellten Aufgabe und einen Plateaueffekt bei der Messung der Leistungen zurück. Auch Callicott und Kollegen berichteten von nicht signifikant unterschiedlichen Reaktionszeiten und begründeten dies ebenfalls mit der geringen Patientenzahl (Callicott et al., 2003). Dass sich in vorliegender Studie keine signifikant unterschiedlichen Reaktionszeiten fanden, könnte mit den Vermutungen der Literatur übereinstimmend auch hier an der kleinen Gruppengröße von 12 untersuchten Patienten liegen.

Zudem stellt sich die Frage, inwieweit eine Behandlungsdauer von 12 Wochen ausreicht, um signifikant schnellere Reaktionszeiten feststellen zu können. Denn andere Studien mit längerer Beobachtungsdauer kamen zu signifikanten

Verbesserungen in den Reaktionszeiten. So fanden sich signifikant schnellere Reaktionszeiten in der auf sechs Monate angelegten Studie von Purdon oder auch in der Studie von Mortimer und Dye, die Quetiapin und Clozapin Effekte erst nach einem Jahr Therapie untersuchten (Purdon et al., 2001, Mortimer et al., 1997).

Diskussion der Testleistungen

In dieser und Callicotts (Callicott et al., 2003) Studie lagen die Leistungen der Patienten bei Bearbeitung der Kontrollaufgaben („0-back“ und „0-back degraded“) bei mindestens 96.53 Prozent. Während der Aktivierungsaufgaben („2-back“ und „2-back degraded“) zeigten sich deutlich schlechtere Ergebnisse (zwischen 81.25 Prozent und 90.97 Prozent).

Wie bei Callicott (Callicott et al., 2003) schnitten die Patienten dieser Studie vor Behandlungsbeginn bei „2-back“ und „2-back degraded“ Bedingung signifikant schlechter ab. Dies kann auf kognitive Defizite akut psychotischer Patienten während der Bearbeitung der Aufgaben zurückgeführt werden. Die längeren Reaktionszeiten und die höheren Fehlerquoten zeigen, dass schizophrene Erkrankte im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei gleichen Gedächtnisaufgaben länger und ineffizienter arbeiteten. Zu diesem Schluss kam auch eine Studie von Manoach, die das Arbeitsgedächtnis schizophrener Patienten untersuchte (Manoach et al., 1999). Seine Annahme einer ineffizienten Aktivierung gleicher arbeitsgedächtnisrelevanter Gehirnareale wird durch andere Studien, wie der von Callicott, gestützt (Callicott et al., 2000).

Die signifikant schlechteren Leistungen bei „2-back“ und „2-back degraded“ Bedingung zum zweiten Messzeitpunkt können auch, wie die Reaktionszeiten, an einem für eine signifikante Leistungssteigerung zu kurzen Beobachtungszeitraum liegen. Ferner kann die geringe Gruppengröße dazu beigetragen haben, dass die Verbesserungen nicht signifikant waren.

5.2 Diskussion der psychopathologischen Beurteilungen

Die psychopathologische Symptomatik der Patienten verbesserte sich signifikant innerhalb der 12 Studienwochen. Aufgrund der guten Korrelation der Plasmaspiegel von Quetiapin mit der verabreichten Dosis kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten das Medikament regelmäßig in ihnen verordneter Dosierung einnahmen. Die mittels PANNS Tests erhobenen positiven Symptome

ließen sich durch eine dreimonatige Quetiapinbehandlung reduzieren. Zudem zeigten sich die negativen Symptome ebenfalls deutlich rückläufig. In der Tat gelten atypische Neuroleptika im Vergleich zu typischen Neuroleptika als effektiver in der Behandlung negativer Symptome. Dies liegt nach Möller vor allem an der besseren Tolerabilität sowie der spezifischeren Neurotransmitterwirkungen von atypischen Neuroleptika (Möller, 1999a, Möller, 1999b). Quetiapin erwies sich darüber hinaus in einer Studie, die in einem Doppelblindversuch die Wirkungen von Quetiapin und Risperidon verglich, überlegen in Bezug auf die Tolerabilität und gleichwertig effektiv in der Behandlung der negativen Symptome (Riedel et al., 2005).

5.3 Diskussion der fMRT Datensätze

Diese Arbeit untersuchte die Hypothese, dass unbehandelte schizophrene Patienten vor Behandlung mit Quetiapin ein vermindertes BOLD Signal in arbeitsgedächtnisrelevanten Arealen des ZNS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen. Eine weitere Hypothese war, dass die standardisierte Gabe von Quetiapin über drei Monate zu vermehrten Aktivierungen in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnregionen führt.

Dies ist die erste Studie, die Arbeitsgedächtnisfunktionen schizophrener Patienten in einem Verlaufsdesign mittels fMRT bei Quetiapingabe untersuchte.

5.3.1 BOLD Aktivierungen gesunder Teilnehmer

Der anatomische Sitz des Arbeitsgedächtnisses befindet sich vorwiegend im frontalen Kortex. Folgt man Baddeleys Modell zum Arbeitsgedächtnis, so ist die hauptsächlich im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) lokalisierte zentrale Exekutive einer der wichtigsten Bestandteile des Arbeitsgedächtnisses (Baddeley, 1992). Vorliegende Studie stützt zudem, basierend auf dem Aktivierungsmuster Gesunder, das Arbeitsgedächtnismodell von Petrides, das eine erste Informationsaufnahme im Parietalkortex, eine Weiterleitung in den VLPFC und von dort in den DLPFC annimmt (Petrides, 2000). Eine ähnliche Informationsverarbeitung vermutet Tekin in seinem Arbeitsgedächtnismodell (Tekin et al., 2002). Er ergänzt Petrides Modell jedoch um die Weiterleitung der Informationen aus dem präfrontalen Kortex (VLPFC und DLPFC) in die Basalganglien und von dort aus in den Thalamus.

Im Folgenden werden die von gesunden Teilnehmern aktivierten Hirnregionen näher beleuchtet.

Gesunde Teilnehmer dieser Studie aktivierten signifikant bilateral parietale Regionen, insbesondere inferior und superior parietal. Dies entspricht dem oben genannten Modell von Petrides, in dem eine primäre Informationsaufnahme im Parietalkortex vermutet wird, und stimmt mit Ergebnissen weiterer Forschungsgruppen überein (Meyer-Lindenberg et al., 2001, Callicott et al., 1998, Petrides, 2000).

Bei Gesunden wurde auch eine ausgeprägte Aktivierung in der frontalen Hirnregion, insbesondere im DLPFC, erwartet. Goldman-Rakic war eine der ersten Forscherinnen, die bei kognitiven Aufgaben eine wesentliche Beteiligung des für Speicherung und Manipulation von Informationen wichtigen DLPFC und VLPFC vermutete (Goldman-Rakic, 1994). Entsprechend ihrer Vorbefunde zeigen die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie bei gesunden Kontrollen bilaterale Aktivierung des VLPFC und DLPFC bei der Bearbeitung der „2-back“ wie auch bei der „2-back degraded“ Bedingung.

Auch im mittleren frontalen Gyrus konnten Aktivierungen bei „2-back“ und „2-back degraded“ Bedingung festgestellt werden. So beanspruchte die gesunde Kontrollgruppe bei „2-back“ Bedingung mit dem Brodmanareal acht und 10 Teile des mittleren frontalen Gyrus sowie ein kleines Gebiet im Gyrus präzentralis. Bei „2-back degraded“ Bedingung erfolgte im Bereich der Brodmanareale sechs und 11 eine weitere Aktivierung des mittleren frontalen Gyrus. Zur Bearbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgaben beanspruchte die gesunde Kontrollgruppe demnach mit dem mittleren Gyrus frontalis (BA 10, 11, Teile von BA 6 und 8) noch eine andere, anatomisch der zentralen Exekutive zugehörige Region. Man kann diese Beobachtung als effizienten Versuch zur Leistungsmaximierung deuten.

Die im Vergleich zu anderen Hirnregionen deutlich größere Aktivität im DLPFC kann unter Einbeziehung des Postulats von Petrides damit erklärt werden (Petrides, 2000), dass der DLPFC mehr Informationen als andere Regionen erhält. Denn neben den parietalen Regionen leiten die Brodmanareale sechs und acht und der VLPFC an ihn weiter.

Prämotorisch signifikante Aktivierungen (BA 6, 44) fanden sich bei gesunden Probanden, was die Rolle der primär somatomotorischen Rinde bei der Entstehung von Willkürbewegungen unterstreicht.

Innerhalb des Thalamus erfolgten bei beiden Bedingungen („2-back“ und „2-back degraded“), übereinstimmend mit der These frontal-subkortikaler Kreisläufe (Tekin et al., 2002), vor allem bilateral signifikante Aktivierungen im Bereich des medial dorsalen Nucleus. Zusätzlich fanden sich bei Gesunden Aktivierungen von Teilbereichen des Thalamus, die für die Verarbeitung motorischer Impulse und somatosensibler Afferenzen verantwortlich sind. Gesteigerte Aktivierungen der thalamischen Bereiche sind wahrscheinlich mitverantwortlich für die schnellere Reaktion gesunder Teilnehmer. Entsprechend Tekins These von frontal-subkortikalen Kreisläufen erwartet man bei ihnen auch eine Aktivierung des Striatums. Im Rahmen der „2-back degraded“ Bedingung ließ sich dies interessanterweise jedoch nicht beobachten. Angenommen, das Arbeitsgedächtnis ist auf funktionierende frontal-subkortikale und frontostriatale Kreisläufe (Manoach et al., 2000, Tekin et al., 2002) angewiesen, so verwundert eine nicht signifikante striatale Aktivierung Gesunder bei „2-back degraded“ Bedingung. Da jedoch eine deutliche Aktivierung des Thalamus gesehen wurde, ist von einem funktionsfähigen Kreislauf auszugehen. Hinter der nicht signifikanten Beanspruchung kann die zu geringe Gruppengröße liegen. Erklärt werden kann der Befund auch mit einer anderen Funktion des Striatums, das, abgesehen von arbeitsgedächtnisrelevanten Aufgaben, bei der Verarbeitung motorischer Impulse mitwirkt (Goldman-Rakic et al., 1992). Möglicherweise führt die signifikante Aktivierung des Gyrus präzentralis als motorische Region bei Gesunden, gepaart mit den Auswirkungen der geringen Gruppengröße, dazu, dass das striatale Gebiet nicht signifikant aktiviert wurde.

Die cinguläre Aktivierung Gesunder scheint, wie die Aktivierung der bereits erläuterten Hirnregionen, auf eine Beteiligung an kognitiven Funktionen hinzuweisen. Einige Studien fanden eine cinguläre und damit limbische Beteiligung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben (Meyer-Lindenberg et al., 2001, Collette et al., 2002). Die bilateral cingulären Aktivierungen der gesunden Teilnehmer basieren folglich auf einer physiologischen Beteiligung an Arbeitsgedächtnisprozessen. Zudem scheint dieser Bereich an diversen anderen exekutiven Funktionen sowie am Aufmerksamkeitssystem beteiligt (Wang et al.,

2005). Entsprechend fand sich bei vorliegender Studie, in der sich die Teilnehmer wie bei Wang auf verschiedene Buchstaben konzentrieren mussten, eine bilateral limbische Aktivierung.

Die Einordnung der insulären Aktivierung bei „2-back degraded“ ist schwierig, da sich bisher kaum Forschungsgruppen mit der Funktion dieser Hirnregion bei Arbeitsgedächtnisprozessen auseinandergesetzt haben. Möglicherweise steht die Aktivierung im Zusammenhang mit der Beteiligung der Insel an Sprachprozessen (Gazzaniga et al., 2002). Welche genaue Funktion die Insel hierbei erfüllt, ist bisher noch unklar. In der vorliegenden Studie hat diese Hirnregion vorwiegend Bedeutung bei der schwierigen „2-back degraded“ Bedingung.

5.3.2 Vergleich der BOLD Aktivierung von unbehandelten Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe

Bei schizophrenen Patienten scheint die physiologische Informationsverarbeitung innerhalb der parietal-frontalen und frontal-subkortikalen Schleifen gestört (Kim et al., 2003, Tekin et al., 2002). In der vorliegenden Untersuchung konnten überwiegend frontale Störungen unbehandelter Patienten festgestellt werden, was die Bedeutung der frontalen Hirnregion für kognitive Prozesse unterstreicht.

Neben frontalen Aktivitätsänderungen beschrieb die Arbeitsgruppe um Meyer-Lindenberg auch veränderte Aktivitäten im Parietalkortex, Temporalkortex, dem Hippocampus und dem Cerebellum schizophrener Patienten (Meyer-Lindenberg et al., 2001). Gestörte Aktivierungsmuster in anderen, mit dem frontalen Hirnareal verbundenen Bereichen, fand auch die hier beschriebene Studie. Nachfolgend werden die beeinträchtigten Gebiete näher beleuchtet und Vermutungen über die Ursachen der Störungen angestellt.

Schon seit einiger Zeit geht man von einer Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten aus (Weinberger et al., 1996, Weinberger et al., 1986, Callicott et al., 1998). Auch in vorliegender Untersuchung aktivierten die Patienten während des ersten Messzeitpunktes bei erhöhter Aufgabenschwierigkeit („2-back degraded“) Areale von VPLFC und DLPFC in sehr viel geringerem Umfang als gesunde Teilnehmer.

Zwar wurden von einigen Forschern Minderaktivierungen festgestellt (Barch et al., 2001, Callicott et al., 2000), andere hingegen fanden frontale Mehraktivierungen

(Manoach et al., 2000, Callicott et al., 2000, Callicott et al., 2003, Manoach et al., 1999).

Manoach war einer derjenigen, die Mehraktivierungen fanden (Manoach et al., 1999). Er vermutete, dass zu anspruchsvolle Aufgaben bei Patienten zu einer Hypofrontalität führen könnten. Callicott hingegen nahm an, dass die unterschiedlichen Leistungen der Patienten bei Arbeitsgedächtnisaufgaben die unterschiedliche Hirnaktivität erklären (Callicott et al., 2002, 2003). Die vorliegende Arbeit geht zudem von einem medikamentösen Einfluss bei der Frage nach Hypo- beziehungsweise Hyperfrontalität schizophrener Patienten aus. Natürlich lassen sich Ergebnisse einer Hypofrontalität nicht ausschließlich durch medikamentöse Effekte erklären (Weinberger et al., 1996). Obgleich sich Ergebnisse einer Hypofrontalität nicht ausschließlich durch medikamentöse Effekte erklären lassen, so gibt es doch Hinweise darauf, dass insbesondere atypische Neuroleptika zu verbesserten kognitiven Fähigkeiten führen. Studien haben gezeigt, dass sich durch atypische Neuroleptika kognitive Leistungssteigerungen, insbesondere eine Erhöhung der Aufmerksamkeitsleistung, des verbalen Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen erreichen lassen (Weickert et al., 2003). Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass Patienten ihre kognitiven Leistungen zwar verbessern, dennoch nicht das Leistungsniveau Gesunder erreichen (Cuesta et al., 2001).

Angesichts dieser neuropsychologischen Ergebnisse und der fMRT Studien, die eine Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten mit schlechter Leistung und eine Hyperfrontalität bei Patienten mit guter Leistung zeigen (Callicott et al., 2003), stellt sich die Frage, ob die Hypofrontalität das Produkt eingeschränkter Arbeitsgedächtnisfähigkeiten ist. Die ist der Fall, denn Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis, einem Kernsymptom aller schizophrenen Erkrankungen, führen zwangsläufig zu einer schlechteren Leistung in Arbeitsgedächtnisaufgaben, was Callicotts Studien zufolge mit einer Hypofrontalität verbunden ist. Folglich stellt eine fMRT Untersuchung vielleicht keine repräsentative Gruppe schizophrener Patienten dar, wenn sie lediglich Patienten mit einem Leistungsniveau ähnlich dem von Gesunden einschließt und dann eine Hyperfrontalität findet. Callicotts Ergebnis, dass schizophrene Patienten mit schlechten Leistungen eine Hypofrontalität zeigen (Callicott et al., 2003), und die Studien, die unter atypischer neuroleptischer Medikation eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten fanden

(Weickert et al., 2003), erklären daher, warum wir bei den unbehandelten Patienten, die eine schlechte Leistung aufwiesen, eine Hypofrontalität und eine Aktivitätszunahme in frontalen Hirnarealen nach der Behandlung feststellen konnten.

Eine weitere Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse zu Hypo- und Hyperfrontalität liegt in der unterschiedlichen Motivation der Studienteilnehmer. Eine schlechtere Leistung und damit einhergehend eine Hypofrontalität, kann das Ergebnis eines kognitiven Defizits, aber auch Ausdruck fehlender Motivation sein. Studien, die den Einfluss der Motivation auf das Arbeitsgedächtnis untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass Belohnung zur Hyperfrontalität führt (Manoach et al., 1999, 2000). Manoach erklärte die widersprüchliche Datenlage zur Hypo- und Hyperfrontalität jedoch auch mit Gruppeneffekten (Manoach et al., 2001). Bei seinen Studien wurden nicht einzelne Patienten, sondern die Patientengruppe als Einheit untersucht. Dafür mussten die Ergebnisse gemittelt werden. So wurden individuell vorhandene Unterschiede nivelliert oder beseitigt. Es kann durch die Mittelung zu einer reduzierten Anzahl von aktivierten Arealen kommen, da schizophrene Patienten eine größere Streuung aktivierter Areale aufweisen. Bei Manoach zeigte zudem der individuelle Vergleich von Patienten und Probanden statt einer Minder- nun eine Mehraktivität der Patienten im DLPFC. Durch die vorgenommene Mittelung ging er fälschlicherweise von Minderaktivierungen in bestimmten Hirnregionen aus.

In vorliegender Arbeit finden sich bei Patienten zum ersten Messzeitpunkt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, neben den veränderten Aktivierungen in frontalen Hirnregionen, gesteigerte Aktivitäten in parietalen wie temporalen Hirnregionen.

In Übereinstimmung mit dem Modell von Petrides erfolgt bei Arbeitsgedächtnisprozessen die erste Informationsverarbeitung in parietalen Hirnregionen (Petrides, 2000). Unbehandelte Patienten zeigten in vorliegender Arbeit vor allem bei der schwierigeren „2-back degraded“ Bedingung eine erhöhte Aktivität. Dies könnte eine kompensatorische Strategie bei erhöhter Aufgabenschwierigkeit darstellen. Die schlechte Leistung bei „2-back degraded“ zeigte jedoch, dass die kompensatorische Mehraktivierung nicht zu einer besseren Bearbeitung der Informationen führte.

Ein weiteres Arbeitsgedächtnismodell geht bei einer effizienten Informationsverarbeitung von einer gleichzeitigen Aktivierung parietaler und präfrontaler Regionen aus (Chafee et al., 2000). Im Intergruppenvergleich bei „2-back“ zeigten sich keine signifikanten Aktivierungsunterschiede in parietalen Hirnregionen, wohl aber in präfrontalen Regionen. Das steht in Übereinstimmung damit, dass schizophrene Patienten bei leichteren Aufgaben, ähnlich wie Gesunde, parietale Regionen aktivierten. Und es zeigt, dass die weitere Projektion in frontale Regionen gestört ist. Bei steigendem Aufgabenniveau zeigten Gesunde im Gegensatz zu Patienten Aktivierungssteigerungen, was in vorliegender Studie durch die Mehraktivierung Gesunder im Intergruppenvergleich bestätigt werden kann. Schizophrene Patienten konnten wahrscheinlich, wie von Kim in einer PET Studie beschrieben, aufgrund parietaler Weiterleitungsstörungen dem erhöhten Aufgabenniveau nicht mit einer ausreichenden Erhöhung der parietalen Aktivität und Weiterleitung der Informationen begegnen (Kim et al., 2003).

Mit dem Gyrus postcentralis wurde von Patienten vor Behandlung im Vergleich zu gesunden Teilnehmern eine Hirnregion aktiviert, die somatosensible Afferenzen erhält. Dies könnte als erhöhte Wahrnehmung von Berührungs- und Druckreizen bei schizophrenen Patienten interpretiert werden. Dass Regionen wie diese im Vergleich zu den für die Aufgabenbearbeitung wichtigen Regionen verstärkt aktiviert wurden, ließe sich aber auch durch Konzentrationsschwierigkeiten Erkrankter erklären (Keefe, 2002).

Das temporale Aktivierungsmuster schizophrener Patienten unterschied sich, wie zuvor bereits erwähnt, deutlich von dem gesunder Teilnehmer. So aktivierten sie im Gegensatz zu gesunden Teilnehmern große Teile des temporalen Kortex. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Meyer-Lindenbergs Studie, die Hypoaktivierungen des Temporalkortex fand und von einer fronto-temporalen Dyskonnektion als Ursache dafür ausgeht (Meyer-Lindenberg et al., 2001). Vorliegende Studie fand zwar temporale Hyperaktivierungen bei Patienten, allerdings können sie eine reaktive Aktivitätserhöhung bei bestehender Dyskonnektion (Meyer-Lindenberg et al., 2001) und temporaler Volumenminderung darstellen (Wright et al., 2000, Shenton et al., 1992). McCarley zufolge liegt einer der Schlüsselprozesse der Schizophrenie in der neurodegenerativen Veränderung im Temporalkortex (McCarley et al., 1994). Basierend darauf kann vermutet werden, dass Patienten mit Hyperaktivierungen in

diesem Bereich den pathologischen temporalen Veränderungen und den Defiziten in Arbeitsgedächtnisprozessen begegnen. Die Hyperaktivierungen scheinen bei dieser Studie umso ausgeprägter zu sein, je schwieriger das Aufgabenniveau ist, was die Aktivierung bei „2-back degraded“ zeigt. Kongruent dazu, und mit superior temporalen Volumenminderungen schizophrener Patienten (McCarley et al., 1994, Menon et al., 1995) vereinbar, zeigten Erkrankte im Intergruppenvergleich bilaterale Mehraktivierungen des superior temporalen Lappens (BA 22).

Die vorliegende Arbeit stützt darüber hinaus die von anderen Wissenschaftlern geäußerte Vermutung, dass die basalganglionäre Weiterleitung im Rahmen frontostriataler Kreisläufe gestört ist (Robbins, 1990, Buchsbaum et al., 1992, Andreasen et al., 1998). Im Vergleich zu unbehandelten Patienten fanden sich bei Gesunden in den Basalganglien Mehraktivierungen bei der „2-back“ wie auch bei der „2-back degraded“ Bedingung. Patienten aktivierten folglich die Basalganglien vor Quetiapineinnahme geringer. Tekin und Kollegen, die den frontostriatalen Kreislauf untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass der DLPFC wichtige Verbindungen zum Striatum besitzt (Tekin et al., 2002). Die in dieser Arbeit beobachtete frontale Minderaktivierung schizophrener Patienten und die entsprechenden Minderaktivierungen in den Basalganglien stützen ihre Resultate. Auch das Claustrum, ebenfalls Bestandteil der Basalganglien und eine bisher kaum untersuchte und wenig verstandene Struktur, wurde von der gesunden Kontrollgruppe im Intergruppenvergleich mit Patienten stärker aktiviert. Es scheint daher ebenfalls in die frontal-subkortikalen Kreisläufe einbezogen zu sein. Für welche Aufgaben das Claustrum verantwortlich ist, bleibt eine in zukünftigen Studien zu klärende Frage.

Die thalamische Mehraktivierung Gesunder im Vergleich zu unbehandelten schizophrenen Patienten bestätigt indirekt die Störung frontal-subkortikaler Kreisläufe. Störungen der thalamischen Aktivität entstehen bei gestörten frontal-subkortikalen Kreisläufen durch eine beeinträchtigte Informationsweiterleitung von präfrontalen in thalamische Regionen (Andreasen et al., 1998). Bei schizophrenen Patienten kommt es, unter Voraussetzung einer gestörten Funktion des DLPFC, zu einer Störung des frontal-subkortikalen Kreislaufs (Barch et al., 2001). Die Minderaktivierungen des DLPFCs bei Erkrankten führen demzufolge

zur Minderaktivierung des medial dorsalen Nucleus als wesentlichem Bestandteil des DLPFC Schaltkreislaufs frontal-subkortikaler Schleifen.

Nicht zuletzt konnte bei Gesunden auch eine insuläre Mehraktivierung im Vergleich zu unbehandelten Patienten gefunden werden. Geht man wie Gazzaniga von einer insulären Beteiligung an Sprachprozessen aus (Gazzaniga et al., 2002), so könnte die Mehraktivierung Gesunder im Intergruppenvergleich Teil einer effektiven Verarbeitung der dargebotenen Stimuli bei „2-back degraded“ sein. So konnten sie ihre hervorragenden Leistungen auch bei steigendem Aufgabenniveau beibehalten.

5.3.3 Vergleich der BOLD Aktivierungen der Patienten vor und nach Behandlung

Ausgehend von den bereits beschriebenen Minderaktivierungen in frontalen Hirnarealen unbehandelter Patienten bestand die Ausgangshypothese dieser Studie darin, dass die pharmakologische Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Quetiapin zu einer Steigerung der Aktivität insbesondere in frontalen Hirnregionen führt.

Entsprechende Veränderungen ließen sich tatsächlich in frontalen Hirnregionen feststellen. Im VLPFC wurden gesteigerte Aktivierungen bei „2-back“ Bedingung gefunden. Überdies zeigten sich in einem Teil des parietalen Kortex Aktivitätssteigerungen bei „2-back degraded“ Aufgabe. Beide Regionen gehören zu den Kerngebieten der arbeitsgedächtnisabhängigen Kreisläufe (Erkwoh et al., 2002).

Die im parietalen Kortex veränderte Hirnaktivität behandelter Patienten führte zu einer Aktivierung des Precuneus. Die Beteiligung des Precuneus als modalitätsunspezifischer Teil der exekutiven Einheit (Erkwoh et al., 2002), erfolgte bei der „2-back degraded“ Bedingung durch behandelte Patienten wahrscheinlich zur Leistungssteigerung. Dies legt die Precuneus Aktivierung der gesunden Kontrollgruppe bei „2-back degraded“ Bedingung nahe. Quetiapin scheint somit bei komplexeren Aufgaben eine vermehrte Aktivierung dieses Teils der exekutiven Einheit zu bewirken.

Mit den Auswirkungen einer Behandlung mit atypischen Neuroleptika auf präfrontale Aktivierungssteigerungen beschäftigten sich bereits einige Studien.

Honey berichtete im Rahmen einer n-back Aufgabe von einer Normalisierung der frontalen Aktivität nach einem Medikamentenwechsel von typischen Neuroleptika auf das atypische Neuroleptikum Risperidon (Honey et al., 1999). Eine weitere Arbeitsgedächtnisstudie verglich ebenfalls typische und atypische Neuroleptika und bestätigte eine verbesserte Konnektivität innerhalb kortiko-subkortiko-cerebellärer Schleifen für atypische Neuroleptika (Schlösser et al., 2003). Die Ergebnisse in vorliegender Arbeit bestätigen eine Steigerung des BOLD Signals im Aktivierungsmuster arbeitsgedächtnisrelevanter Kreisläufe.

Die mögliche Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses durch atypische Neuroleptika kann auch von genetischen Einflüssen abhängen. Das fand Bertolino heraus, als er die Wirkung von Olanzapin auf das Arbeitsgedächtnis und die durch Behandlung entstandenen cerebralen Veränderungen untersuchte (Bertolino et al. 2004).

Bislang gibt es nur wenige fMRT Studien, die sich mit der Wirkung von Quetiapin beschäftigten. Zwei dieser Studien wurden von Fahim und Stip durchgeführt (Fahim et al., 2005, Stip et al., 2005). Beide untersuchten Auswirkungen von Quetiapin auf die frontale Aktivität mittels Aufgaben zu emotionalen Reizen. Wie die vorliegende Studie stellten sie einen Anstieg präfrontaler Aktivität nach Quetiapinbehandlung fest. Ihre Ergebnisse können jedoch aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden.

Jones und Kollegen untersuchten mit Hilfe eines Tests zur verbalen Flüssigkeit eine kleine Gruppe unbehandelter Patienten (n=7) und eine kleine Gruppe mit Quetiapin behandelten Patienten (n=8) (Jones et al., 2004). Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit testen, wie auch n-back Aufgaben, die exekutive Funktion des Arbeitsgedächtnisses. Patienten, die Quetiapin einnahmen, zeigten im Vergleich zu unbehandelten Patienten frontale Aktivierungssteigerungen, insbesondere im inferior frontalen Bereich.

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei Patienten nach Behandlung frontale Hirnbereiche in einem größeren Maße aktiviert als davor. Vor allem der für die Aufrechterhaltung von dargebotenen Informationen verantwortliche VLPFC und der für die Manipulation von Informationen verantwortliche DLPFC zeigten vor Behandlung mit Quetiapin gestörte Aktivitätsmuster.

Nach Behandlung versuchten die Patienten allerdings bei „2-back“ Bedingung, über die Aktivierung des VLPFCs ihre Leistung zu verbessern. So steigerten sie nach zwölfwöchiger Behandlung gegenüber der ersten Messung signifikant die Aktivität des VLPFC. Aus der Betrachtung physiologischer Aktivierungsmuster erwartet man jedoch eine Informationsaufnahme im VLPFC und eine Weiterleitung in den DLPFC (D'Esposito et al., 2000, Stern et al., 2000). Denn gerade die Verbindung des VLPFCs zum DLPFC ermöglicht eine zur effizienten Bearbeitung nötige Aktivitätserhöhung im DLPFC (D'Esposito et al., 2000, Postle et al., 2000). Dieses Muster ist aber auch bei behandelten Patienten noch beeinträchtigt. Es zeigte sich zwar eine Aktivitätserhöhung im Bereich des VLPFCs, nicht jedoch im Bereich des DLPFCs. Es kann folglich von einem zwar verbesserten, jedoch weiterhin defizitären Aktivierungsmuster bei behandelten Patienten ausgegangen werden.

Obwohl Vorsicht geboten ist, wenn man unterschiedliche Studiendesigns miteinander vergleicht, gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass Quetiapin zu einer Steigerung der cerebralen präfrontalen Hirnaktivität führt und damit eine Angleichung an die Hirnaktivität Gesunder bewirkt. Angesichts der relativ kleinen Gruppengröße von schizophrenen Patienten, die in bisherigen fMRT Studien untersucht wurden, werden zukünftige, größer angelegte Studien hoffentlich den Einfluss neuroleptischer Therapie noch genauer klären können.

Abgesehen von Veränderungen im frontalen und parietalen Kortex erfolgten unter Quetiapintherapie auch in den mit diesen Kortices verbundenen Hirnregionen Änderungen des Aktivierungsmusters. Im occipitalen Kortex zeigte sich eine Angleichung an das Aktivierungsmuster gesunder Teilnehmer. Behandelte Patienten wiesen im Intragruppenvergleich der occipitalen Hirnaktivität vor Studienbeginn und nach dreimonatiger Therapie eine Mehraktivierung des Occipitallappens auf. Möglicherweise stellt dies bei der „2-back degraded“ Bedingung eine Strategie dar, der erhöhten Schwierigkeit durch erhöhte Aufmerksamkeit auf die visuellen Informationen Rechnung zu tragen.

5.4 Studientechnische und klinische Einflussfaktoren

Bei schizophrenen Patienten wurde nach Behandlung eine Angleichung an das Aktivierungsmuster Gesunder und eine Annäherung an deren Reaktionszeiten gefunden. Es ergeben sich jedoch Einschränkungen durch das Signifikanzniveau

und die Standardabweichungen der Reaktionszeiten. So lag das Signifikanzniveau bei $p < 0.001$, unkorrigiert für den multiplen Vergleich, weshalb die beobachteten Signalerhöhungen nach Quetiapintherapie kritisch zu beurteilen sind. Zum anderen verbesserten sich zwar die Reaktionszeiten der behandelten Patienten nach drei Monaten, allerdings konnte aufgrund der hohen Standardabweichungen hier keine signifikante Leistungsverbesserung nachgewiesen werden. Um diese Einschränkungen auszuräumen, hätte die Studiendauer eventuell verlängert werden müssen. So ergab eine auf sechs Monate angelegte Studie von Purdon und Kollegen hochsignifikante kognitive Funktionsverbesserung nach Monotherapie mit Quetiapin (Purdon et al., 2001). Mortimer und Kollegen untersuchten zuvor bereits ein anderes atypisches Neuroleptikum, Clozapin, und fanden signifikante Effekte nach einjähriger Therapie (Mortimer et al., 1997).

Der Einschluss unbehandelter Patienten birgt die Gefahr, dass eine vorhergehende Gabe anderer Neuroleptika das Ergebnis der Studie beeinflusst haben könnte. Forscher, die eine frühere Gabe von typischen Neuroleptika und deren Auswirkungen untersuchten, widersprechen jedoch dieser These. Sie konnten keinen direkten Einfluss auf kognitive Prozesse durch die Gabe typischer Neuroleptika feststellen (Purdon et al., 2001). Amisulprid und Risperidon hingegen bewirken nachweislich positive kognitive Veränderungen (Valva et al., 2002, Kern et al., 1999). Aufgrund der Auswaschphase vor Studienbeginn sowie des Studiendesigns, einer dreimonatigen Quetiapin Monotherapie, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse nicht wesentlich durch eine vorhergehende antipsychotische Medikation beeinflusst wurden.

Das zur Komedikation von extrapyramidalen Nebenwirkungen zugelassene Biperiden wurde in vorliegender Studie nicht benötigt. Eine mögliche Beeinflussung kann somit ausgeschlossen werden.

Zur Behandlung von Unruhezuständen und Schlaflosigkeit wurden bei einigen Studienteilnehmern das Benzodiazepin Lorazepam und die benzodiazepinähnliche Substanz Zopiclon eingesetzt. Wie Benzodiazepine wirkt Zopiclon inhibierend an GABA_A Rezeptoren. Mögliche Nebenwirkungen von Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Substanzen sind kognitive Beeinträchtigungen (Buffett-Jerrott et al., 2002). Eine Verlängerung der Reaktionszeit und eine verminderte Leistungsfähigkeit der Patienten sind durch die Komedikation daher nicht

ausgeschlossen. Durch Zopiclon wird jedoch, aufgrund der nur fünfstündigen Halbwertszeit, die Tagesbefindlichkeit und Leistungsfähigkeit in geringerem Maße beeinträchtigt als durch Lorazepam. Für den zweiten Messzeitpunkt ist nicht von einer Leistungsbeeinflussung durch die Komedikation auszugehen, da nur Zopiclon verabreicht wurde. Unklar bleibt, inwieweit die zugelassene Komedikation die Reaktionszeit und Leistung der schizophrenen Patienten zum ersten Messzeitpunkt negativ beeinflusste. Da die Patienten krankheitsbedingt jedoch ausgeprägte kognitive Defizite aufweisen, dürften die möglichen milden kognitiven Beeinträchtigungen der Komedikation kaum ins Gewicht fallen.

In vorliegender Studie besteht keine ausgewogene Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer. Es nahmen 22 Männer und lediglich zwei Frauen teil. FMRT Untersuchungen zu Geschlechtsunterschieden in der Schizophrenie liegen bislang kaum vor. Da jedoch in einer fMRT Studie von Andreasen Geschlechtsunterschiede festgestellt wurden (Andreasen et al., 1994), ist ein unausgewogenes Geschlechterverhältnis streitbar. Ob sich tatsächlich, wie bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli (Meisenzahl et al., 2008), geschlechtsabhängige Aktivierungen auch bei Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen lassen, bleibt eine in zukünftigen Studien zu klärende Frage.

Eine gängige Methode, den Patienten gesunde Kontrollen zuzuordnen, ist der Intelligenzquotient (IQ). Diese Methode ist jedoch bei schizophren Erkrankten schwierig, da sie sowohl in prämorbidem Zustand (Nelson et al., 1990) als auch im Verlauf (Hyde et al., 1994) eine Minderung des IQ zeigen. Aus diesem Grund wurde lediglich auf ein ähnliches Ausbildungsniveau der Teilnehmer geachtet.

Darüber hinaus gibt es durch die Auswahl der Kontrollgruppe Einschränkungen in der Interpretationsfähigkeit von Studien. Als Kontrollgruppe kann entweder eine Gruppe aus ebenfalls Erkrankten oder Gesunden dienen. Besteht die Vergleichsgruppe aus gesunden Probanden, so handelt es sich hierbei in der Regel um Personen, die sich weder stationär in einer Klinik befinden, noch Medikamente einnehmen. Beide Umstände können Studienergebnisse beeinträchtigen und verfälschen, da sie zu Veränderungen in der Motivation, der Aufmerksamkeit und im Denken führen (Blakemore et al., 2000). Besteht die Kontrollgruppe jedoch aus ebenfalls psychiatrisch erkrankten Personen, so könnten die Studienergebnisse

durch die Medikation und die psychiatrische Erkrankung in der Kontrollgruppe ebenfalls beeinträchtigt und verfälscht werden.

6 Zusammenfassung

Bei schizophrenen Patienten liegt als eines der wesentlichen Krankheitsmerkmale eine gestörte Funktion des Arbeitsgedächtnisses vor. Die Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen wie die des Arbeitsgedächtnisses stellt einen wesentlichen prognostisch relevanten Faktor für die soziale Rehabilitation und die Wiedereingliederung schizophrener Erkrankter in unsere Gesellschaft dar. Es wird daher versucht, die gestörte kognitive Funktion positiv zu beeinflussen. Dies geschieht unter anderem mit Hilfe neuroleptischer Medikation. Einige atypische Neuroleptika zeigen gegenüber klassischen Neuroleptika einen signifikant besseren Einfluss auf die gestörte Kognitionsleistung. Zu ihnen gehört das bisher kaum untersuchte atypische Neuroleptikum Quetiapin.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die kognitiven Effekte von Quetiapin bei schizophrenen Patienten zu untersuchen. Im funktionellen Kernspintomographen wurden 12 unbehandelte schizophrene Patienten vor und nach dreimonatiger monotherapeutischer Behandlung mit Quetiapin anhand einer Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht. Als Vergleichskollektiv dienten 12 gesunde Teilnehmer, die entsprechend des Geschlechts, des Alters und der Händigkeit den Patienten zugeordnet wurden. Die Auswertung der Testleistungen sowie der aktivierten Hirnregionen erfolgte getrennt für gesunde Probanden und für Patienten vor und nach medikamentöser Intervention. Mittels Intra- und Intergruppenvergleich wurden anschließend die Effekte des Quetiapins beurteilt.

In der Analyse der Testleistungen zeigten sich bei schizophrenen Patienten größere Schwierigkeiten in der Aufgabenbearbeitung als bei gesunden Teilnehmern. Dies drückte sich in längeren Reaktionszeiten und höheren Fehlerraten aus. Eine Leistungssteigerung konnte zwar nach dreimonatiger Behandlung festgestellt werden, sie war jedoch statistisch nicht signifikant. Es wird sich in Langzeitstudien mit größerem Patientenkollektiv zeigen müssen, ob eine signifikante Leistungssteigerung durch Quetiapin zu erreichen ist.

Die gesunden Kontrollpersonen aktivierten in Übereinstimmung mit den bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Arbeitsgedächtnis vorwiegend den parietalen Kortex, den frontalen Kortex mit DLPFC und VLPFC

sowie subkortikale Hirnareale. Ebenfalls in Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich bei unbehandelten schizophrenen Patienten im fMRT ein vermindertes BOLD Signal in arbeitsgedächtnisrelevanten Arealen. Insbesondere im frontalen Kortex mit seinen Teilbereichen DLPFC und VLPFC, wie auch im Thalamus, im parietalen und limbischen Kortex sowie in den Basalganglien zeigten sich bei den unbehandelten Patienten Minderaktivierungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Nach dreimonatiger monotherapeutischer Behandlung mit Quetiapin konnten erhöhte BOLD-Signale im frontalen Kortex, der speziell für die Speicherung und Modulation von arbeitsgedächtnisrelevanten Informationen wichtig ist, festgestellt werden. Weitere Mehraktivierungen im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt fanden sich im parietalen Kortex.

Zusammenfassend kann die vorliegende Arbeit die positiven Effekte Quetiapins auf eingeschränkte kognitive Fähigkeiten im Bereich des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Patienten bestätigen. Derartige Effekte lassen sich vor allem in einem veränderten Aktivierungsmuster mit cerebralen Signalerhöhungen in frontalen Hirnregionen sowie in Verbesserungen der Testleistungen nachweisen.

7 Literaturverzeichnis

- Akbarian, S., Sucher, N. J., Bradley, D., Tafazzoli, A., Trinh, D., Hetrick, W.P., Potkin, S. G., Sandman, C. A., Bunney, W. E. Jr., Jones, E. G.: SELECTIVE ALTERATIONS IN GENE EXPRESSION FOR NMDA RECEPTOR SUBUNITS IN PREFRONTAL CORTEX OF SCHIZOPHRENICS., *Journal of Neuroscience*, vol. 16/1, pp. 19-30, 1996
- American Psychiatric Association: DIAGNOSTIC CRITERIA FROM DSM-IV, Washington, American Psychiatric Press, 1994
- Andreasen, N. C., Arndt, S., Swayze, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O'Leary, D. S., Ehrhardt, J. C., Yuh, W. T.: THALAMIC ABNORMALITIES IN SCHIZOPHRENIA VISUALISED THROUGH MAGNETIC RESONANCE IMAGE AVERAGING, *Science*, vol. 266, pp. 294-298, 1994
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Boles Ponto, L. L., Watkins, G. L., Hitchwa, R. D.: SCHIZOPHRENIA AND COGNITIVE DYSMETRIA: A POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY STUDY OF DYSFUNCTIONAL PREFRONTAL-THALAMIC-CEREBELLAR CIRCUITRY, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 93/18, pp. 9985-9990, 1996
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., O'Leary, D. S.: „COGNITIVE DYMETRIA“ AS AN INTEGRATIVE THEORY OF SCHIZOPHRENIA: A DYSFUNCTION IN CORTICAL-SUBCORTICAL-CEREBELLAR CIRCUITRY? *Schizophrenia Bulletin*, vol. 24/2, pp. 203-218, 1998
- Andreasen, N. C.: SCHIZOPHRENIA: FUNDAMENTAL QUESTIONS, *Brain Research Reviews*, vol. 31, pp. 106-112, 2000
- Andreasen, N. C.: THE SCALE FOR THE ASSESSMENT OF NEGATIVE SYMPTOMS (SANS): CONCEPTUAL AND THEORETICAL FOUNDATIONS, *The British Journal of Psychiatry*, vol. 7, pp. 49-58, 1989
- Arvanitis, L. A., Miller, B. G.: MULTIPLE FIXED DOSES OF "SEROQUEL" (QUETIAPINE) IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF SCHIZOPHRENIA: A COMPARISON WITH HALOPERIDOL AND PLACEBO, *The Seroquel Trial 13 Study Group, Biological Psychiatry*, vol. 42/4, pp. 233-46, 1997
- Baddeley A. D.: IS WORKING MEMORY STILL WORKING?, *European Psychologist*, vol. 7/2, pp. 85-97, 2002
- Baddeley, A. D.: WORKING MEMORY, *Science*, vol. 255, pp. 556-559, 1992
- Baddeley, A.: WORKING MEMORY: LOOKING BACK AND LOOKING FORWARD, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, pp. 829-839, 2003
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., Noll, D. C., Cohen, J. D.: SELECTIVE DEFICITS IN PREFRONTAL CORTEX FUNCTION IN MEDICATION-NAIVE PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, *Archives of General Psychiatry*, vol. 58, pp. 280-288, 2001

- Bartels, S. J., Mueser, K. T., Miles, K. M.: A COMPARATIVE STUDY OF ELDERLY PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR DISORDER IN NURSING HOMES AND THE COMMUNITY, *Schizophrenia Research*, vol. 27, pp. 181-190, 1997
- Bellack, A. S., Morrison, R. L., Wixted, J. T., Mueser, K. T.: AN ANALYSIS OF SOCIAL COMPETENCE IN SCHIZOPHRENIA, *British Journal of Psychiatry*, vol. 156, pp. 809-818, 1990
- Belliveau, J. W., Kennedy, Jr. D. N., McKinstry, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., Vevea, J. M., Brady, T. J., Rosen, B. R.: FUNCTIONAL MAPPING OF THE HUMAN VISUAL CORTEX BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING, *Science*, vol. 254, pp. 716-719, 1991
- Benes, F. M.: EVIDENCE FOR NEURODEVELOPMENT DISTURBANCES IN ANTERIOR CINGULATE CORTEX OF POST-MORTEM SCHIZOPHRENIC BRAIN, *Schizophrenia Research*, vol. 5/3, pp. 187-188, 1991
- Bertolino, A., Blasi, G., Caforio, G., Latorre, V., De Candia, M., Rubino, V., Callicott J. H., Mattay, V. S., Bellomo, A., Scarabino, T., Weinberger, D. R., Nardini, M.: FUNCTIONAL LATERIZATION OF THE SENORIMOTOR CORTEX IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: EFFECTS OF TREATMENT WITH OLANZAPINE, *Biological Psychiatry*, vol. 56/3, pp. 190-197, 2004
- Blakemore, S. J., Frith, C. D.: FUNCTIONAL NEUROIMAGING STUDIES OF SCHIZOPHRENIA, in *Brain Mapping: The Disorders*, eds. Mazziotta, J. C., Toga, A. W. and Frackowiak, R. S. J., Academic Press, pp. 523-544, 2000
- Bleuler, E.: DEMENTIA PRAECOX ODER GRUPPE DER SCHIZOPHRENIEN, in: Aschaffenburg G (Hrsg.) *Handbuch der Psychiatrie*, Teil 4, Deuticke, Leipzig Wien, 1911
- Borison, R. L., Arvanitis, L. A., Miller, B. G.: ICI 204,636, AN ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC: EFFICACY AND SAFETY IN A MULTICENTER, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, U.S. Seroquel Study Group, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 16/2, pp. 158-169, 1996
- Braus, D. F., Brassens, S.: FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE UND ANTIPSYCHOTIKA, *Radiologie*, vol. 45, pp. 178-185, 2005
- Braus, D. F.: EINBLICK INS GEHIRN, Thieme Verlag, pp. 52-58, 2004
- Brett, M., Johnsrude, I. S., Owen, A. M.; THE PROBLEM OF FUNCTIONAL LOCALIZATION IN THE HUMAN BRAIN, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3/3, pp. 2443-249, 2002
- Buchsbaum, M. S., Haier, R. J., Potkin, S. G., Nuechterlein, K., Bracha, H. S., Katz, M., Lohr, J., Wu, J., Lottenberg, S., Jerabek, P. A., Trenary, M., Tafalla, R., Reynolds, C., Bunney, W. E. Jr.: FRONTOSTRIATAL DISORDER OF CEREBRAL METABOLISM IN NEVER-MEDICATED SCHIZOPHRENICS, *Archives of General Psychiatry*, vol. 49, pp. 935-942, 1992

- Buffett-Jerrott, S. E., Stewart, S. H.: COGNITIVE AND SEDATIVE EFFECTS OF BENZODIAZEPINE USE, *Current Pharmaceutical Design*, vol. 8, pp. 45-48, 2002
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J. P., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R.: PHYSIOLOGICAL DYSFUNCTION OF THE DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX IN SCHIZOPHRENIA REVISITED, *Cerebral Cortex*, vol. 10, pp. 1078-1092, 2000
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., Weinberger, D. R.: COMPLEXITY OF PREFRONTAL CORTICAL DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA: MORE THAN UP OR DOWN, *American Journal of Psychiatry*, vol. 160/12, pp. 2009-2215, 2003
- Callicott, J. H., Ramsey, N. F., Tallent, K., Bertolino, A., Knable, M. B., Coppola, R., Goldberg, T., van Gelderen, P., Mattay, V. S., Frank, J. A., Moonen, C. T., Weinberger, D. R.: FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING BRAIN MAPPING IN PSYCHIATRY: METHODOLOGICAL ISSUES ILLUSTRATED IN A STUDY OF WORKING MEMORY IN SCHIZOPHRENIA, *Neuropsychopharmacology*, vol. 18, pp. 186-196, 1998
- Carter, C. S., Mintun, M., Nichols, T., Cohen, J. D.: ANTERIOR CINGULATE GYRUS DYSFUNCTION AND SELECTIVE ATTENTION DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA:(15 O) H2O PET STUDY URING SINGLE-TRIAL STROOP TASK PERFORMANCE, *American Journal of Psychiatry*, vol. 154, pp. 1670-1675, 1997
- Castner, S. A., Williams, G. V., Goldman-Rakic, P. S.: REVERSAL OF ANTIPSYCHOTICINDUCED WORKING MEMORY DEFICITS BY SHORT-TERM DOPAMINE D1 RECEPTOR STIMLUATION, *Science*, vol. 287, pp. 2020-2022, 2000
- Chafee, M. V., Goldman-Rakic, P. S.: INACTIVATION OF PARIETAL AND PREFRONTAL CORTEX REVEALS INTERDEPENDENCE OF NEURAL ACTIVITY DURING MEMORY-GUIDED SACCADES, *Journal of Neurophysiology*, vol. 83/3, pp. 1550-1566, 2000
- Chouinard, G., Ross Chouinard, A., Annable, L., Jones, B. D., Sajatovic, M., Ramirez, L. F.: ESRS, IN RATING SCALES IN MENTAL HEALTH, Hudson, O. H., Lexi-Company, pp. 231-235, 2003
- Collette, F., Van der Linden, M.: BRAIN IMAGING OF THE CENTRAL EXECUTIVE COMPONENT OF WORKING MEMORY, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 26, pp. 105-125, 2002
- Cuesta, M. J., Peralta, V., Zarzuela, A.: EFFECTS OF OLANZAPINE AND OTHER ANTIPSYCHOTICS ON COGNITIVE FUNCTION IN CHRONIC SCHIZOPHRENIA: A LONGITUDINAL STUDY, *Schizophrenia Research*, vol. 48/1, pp. 17-28, 2001
- Davidson, L., McGlashan, T. H.: THE VARIED OUTCOMES OF SCHIZOPHRENIA, *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie*, vol. 42, pp. 34-43, 1997
- D'Esposito, M., Detre, J.A., Alsop, D.C., Shin, R. K., Atlas, S., Grossman, M.: THE NEURAL BASIS OF THE CENTRAL EXECUTIVE SYSTEM OF WORKING MEMORY, *Nature*, vol. 378, pp. 279-281, 1995

- D'Esposito, M., Postle, B. R., Rypma, B.: PREFRONTAL CORTICAL CONTRIBUTIONS TO WORKING MEMORY: EVIDENCE FROM EVENT-RELATED FMRI STUDIES, *Experimental Brain Research*, vol. 133/1, pp. 3-11, 2000
- Delahunty, A., Morice, R.: FRONTAL/EXECUTIVE IMPAIRMENTS IN SCHIZOPHRENIA, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 22/1, pp. 125-137, 1996
- Dilling H., Mombour W., Schmidt, M. H.: ICD 10-INTERNATIONALE KLASSIFIKATION PSYCHISCHER STÖRUNGEN DER WHO, Verlag Hans Huber 3. Auflage, 1999
- Erkwoh, R., Sabri, O., Schreckenberger, M., Setani, K., Aßfalg, S., Sturz, L., Fehler, S., Pleßmann, S.: CEREBRAL CORRELATES OF SELECTIVE ATTENTION IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH FORMAL THOUGHT DISORDER: A CONTROLLED H2150-PET STUDY, *Psychiatry Research Neuroimaging*, vol. 115, pp. 137-153, 2002
- Fahim, C., Stip, E., Mancini-Marie, A., Gendron, A., Mensour, B., Beaugard, M.: DIFFERENTIAL HEMODYNAMIC BRAIN ACTIVITY IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS WITH BLUNTED AFFECT DURING QUETIAPINE TREATMENT, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 25/4, pp. 367-371, 2005
- Frei, A.: QUETIAPIN, *pharma-kritik*, vol. 22/ 9, pp. 35-41, 2000
- Friedman, J. I.: SPECIFIC COGNITIVE ENHANCERS, in: *Cognition in Schizophrenia*, eds. Sharma, T., Harvey, P., Oxford University Press, pp. 303-331, 2002
- Friston, K. J., Liddle, P. F., Frith, C. D., Hirsch, S. R., Frackowiak, R. S.: THE LEFT MEDIAL TEMPORAL REGION IN SCHIZOPHRENIA. A PET STUDY, *Brain*, vol. 115, pp. 367-382, 1992
- Friston, K. J.: THE DISCONNECTION HYPOTHESIS, *Schizophrenia Research*, vol. 30/2, pp. 115-125, 1995
- Fritze, J., Aldenhoff, J., Maier, W., Möller, H.-J.: Catie: DIE AUSWAHL VON ANTIPSYCHOTIKA BEI SCHIZOPHRENIE, *Nervenarzt*, vol. 76, pp. 1559-1564, 2005
- Galaburda, A., Sanides, F.: CYTOARCHITECTONIC ORGANIZATION OF THE HUMAN AUDITORY CORTEX, *Journals of comparative Neurology*, vol. 190/3, pp. 597-610, 1980
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., Mangun, G. R.: LANGUAGE AND THE BRAIN, in: *Cognitive Neuroscience, in: The Biology of the Mind*, eds. W. W. Norton & Company, pp. 351-399, 2002
- Geddes, J. R., Lawrie, S. M.: OBSTETRIC COMPLICATIONS AND SCHIZOPHRENIA: A METAANALYSIS, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 167/6, pp. 786-793, 1995
- Gleixner, C., Müller, M., Wirth, S.: NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 4. Auflage, 2004

- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R.: AUDITORY WORKING MEMORY AND WISCONSIN CARD SORTING TEST PERFORMANCE IN SCHIZOPHRENIA, *Archives of General Psychiatry*, vol. 54, pp. 159-165, 1997
- Goldman-Rakic, P. S.: WORKING MEMORY DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA, *J Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, vol. 6/4, pp. 348-57, 1994
- Goldman-Rakic, P.S., Bates, J.F., Chafee, M.W.: THE PREFRONTAL CORTEX AND INTERNALLY GENERATED MOTOR ACTS, *Current opinion in neurobiology*, vol. 2, pp. 803-835, 1992
- Gorham, D. R., Overall, J. E., Sajatovic, M., Ramirez, L. F. : BPRS, in *Rating scales in mental health*, Hudson, O. H., Lexi-Comp., pp. 130-133, 2003
- Gur, R. E., Jaggi, J. L., Shtasel, D. L., Ragland, J. D., Gur, R. C. : CEREBRAL BLOOD FLOW IN SCHIZOPHRENIA: EFFECTS OF MEMORY PROCESSING ON REGIONAL ACTIVATION, *Biological Psychiatry*, vol. 35, pp. 8-15, 1994
- Guy, W.: CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS SCALE (CGI), in: *Handbook of psychiatric measures*, Washington, DC, American Psychiatric Association, pp. 100-102, 1976
- Holmes, A. P., Friston, K. J.: GENERALISABILITY, RANDOM EFFECTS AND POPULATION INTERFERENCE, *Neuroimage*, vol. 7, pp. 754, 1998
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., Soni, W., Varatheesan, M., Williams, S. C. R., Sharma, T.: DIFFERENCES IN FRONTAL CORTICAL ACTIVATION BY A WORKING MEMORY TASK AFTER SUBSTITUTION OF RISPERIDONE FOR TYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 96/23, pp. 13432-13437, 1999
- Hyde, T. M., Nawroz, S., Goldberg, T. E., Bigelow, L. B., Strong, D., Ostrem, J. L., Weinberger, D. R., Kleinman, J. E.: IS THERE COGNITIVE DECLINE IN SCHIZOPHRENIA? A CROSS-SECTIONAL STUDY. *British Journal of Psychiatry*, vol. 164, pp. 494-500, 1994
- Jones, H. M., Brammer, M. J., O'Toole, M., Taylor, T., Ohlsen, R. I., Brown, R. G., Purvis, R., Williams, S., Pilowsky, L. S.: CORTICAL EFFECTS OF QUETIAPINE IN FIRST-EPIISODE SCHIZOPHRENIA: A PRELIMINARY FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDY, *Biological Psychiatry*, vol. 56, pp. 938-942, 2004
- Kapur, S., Seeman, P.: DOES FAST DISSOCIATION FROM THE DOPAMINE (D2) RECEPTOR EXPLAIN THE ACTION OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS?: A NEW HYPOTHESIS, *American Journal of Psychiatry*, vol. 158/3, pp. 360-369, 2001
- Kasper, S.: MAINTENANCE OF LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF QUETIAPINE IN SCHIZOPHRENIA, abstract nr 239, presented at American Psychiatric Association Annual Meeting, New Orleans, LA, May 5-10, 2001

- Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A.: THE POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANNS) FOR SCHIZOPHRENIA, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 13/2, pp. 261-276, 1987
- Keefe, R. S. E., Lees Roitman, S. E., Harvey, P. D., DuPre, R. L., Prieto, D. M., Davidson, M, Davis, K. L.: A PEN AND PAPER HUMAN ANALOGUE OF A MONKEY PREFRONTAL CORTEX ACTIVATION TASK: SPATIAL WORKING MEMORY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, *Schizophrenia Research*, vol. 17, pp. 25-33, 1995
- Keefe, R. S. E.: WORKING MEMORY DYSFUNCTION AND IST RELEVANCE TO SCHIZOPHRENIA, in: *Cognition in Schizophrenia*, eds. Sharma, T., Harvey, P., Oxford University Press, pp. 16-50, 2002
- Kern, R. S., Green, M. F., Marshall, B. D. Jr., Wirshing, W. C., Wirshing, D., McGurk, S., Marder, S. R., Mintz, J.: RISPERIDONE VERSUS HALOPERIDOL ON SECONDARY MEMORY: CAN NEWER MEDICATIONS AID LEARNING? *Schizophrenia Bulletin*, vol. 25, pp. 223-232, 1999
- Kim, J.-J., Kwon, J. S., Park, H. J., Youn, T., Kang, D. H., Kim, M. S., Lee, D. S., Lee, M. C.: FUNCTIONAL DISCONNECTION BETWEEN PREFRONTAL AND PARIETAL CORTICES DURING WORKING MEMORY PROCESSING IN SCHIZOPHRENIA: A (15 O) H₂O PET STUDY, *American Journal of Psychiatry*, vol. 160, pp. 919-923, 2003
- Kraepelin, E.: *PSYCHIATRIE*, Barth- Verlag, Leipzig, 6. Auflage, 1898
- Kumari, V., Antonova, E., Geyer, M. A., Ffytche, D., Williams, S. C., Sharma, T.: A FMRI INVESTIGATION OF STARTLE GATING DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS TREATED WITH TYPICAL OR ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 21, pp. 1-15, 2006
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., Kochunov, P. V., Nickerson, D., Mikiten, S. A., Fox, P. T.: AUTOMATED TALAIRACH ATLAS LABELS FOR FUNCTIONAL BRAIN MAPPING, *Human Brain Mapping*, vol. 10, pp. 120-131, 2000
- Lawrie, S. M., Whalley, H., Kestelman, J. N., Abukmeil, S. S., Byrne, M., Hodges, A., Rimington, J. E., Best, J. J., Owens, D. G., Johnstone, E. C.: MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF BRAIN IN PEOPLE WITH HIGH RISK DEVELOPING SCHIZOPHRENIA, *Lancet*, vol. 2/353 (9146), pp. 30-33, 1999
- Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., Kissling, W.: EFFICACY AND EXTRAPYRAMIDAL SIDE-EFFECTS OF THE NEW ANTIPSYCHOTICS OLANZAPINE, QUETIAPINE, RISPERIDONE, AND SERTINDOLE COMPARED TO CONVENTIONAL ANTIPSYCHOTICS AND PLACEBO. A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS, *Schizophrenia Research*, vol. 35/1, pp. 51-68, 1999
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., Rauch, S. L.: SCHIZOPHRENIC SUBJECTS SHOW ABERRANT FMRI ACTIVATION OF DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX AND BASAL GANGLIA DURING WORKING MEMORY PERFORMANCE, *Biological Psychiatry*, vol. 48/2, pp. 99-109, 2000

- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., Warach, S.: SCHIZOPHRENIC SUBJECTS ACTIVATE DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX DURING A WORKING MEMORY TASK, AS MEASURED BY FMRI, *Biological Psychiatry*, vol. 45/9, pp. 1128-1137, 1999
- Manoach, D. S., Halpern, E. F., Kramer, T. S., Chang, Y., Goff, D. C., Rauch, S. L., Kennedy, D. N., Gollub, R. L.: TEST-RETEST RELIABILITY OF A FUNCTIONAL MRI WORKING MEMORY PARADIGM IN NORMAL AND SCHIZOPHRENIC SUBJECTS, *American Journal of Psychiatry*, vol. 158/6, pp. 955-958, 2001
- McCarley, R. W., Shenton, M. E., O'Donnell, B. F., Nestor, P. G.: NEURONAL CIRCUITS IN SCHIZOPHRENIA, *Archives of General Psychiatry*, vol. 51/7, pp. 515-516, 1994
- Meisenzahl, E. M., Dresel, S., Frodl, T., Schmitt, G. J., Preuss, U. W., Rossmüller, B., Tatsch, K., Mager, T., Hahn, K., Möller, H.-J.: D2 RECEPTOR OCCUPANCY UNDER RECOMMENDED AND HIGH DOSES OF OLANZAPINE: AN IODINE-123-IODOBENZAMIDE SPECT STUDY, *Journal of Psychopharmacology*, vol. 14/4, pp. 364-370, 2000
- Meisenzahl, E. M., Frodl, T., Kraft, E., Schmitt, G., Zetzsche, T., Ufer, S.: BILDGEBENDE VERFAHREN BEI PSYCHOSEN, <http://psywifo.klinikum.uni-muenchen.de/forschung/bildgebung/index.html> 2003
- Meisenzahl, E. M., Möller, H.-J.: NEUROBIOLOGISCHE GRUNDLAGEN KOGNITIVER STÖRUNGEN BEI SCHIZOPHRENEN ERKRANKUNGEN-KONSEQUENZEN FÜR DIE THERAPIE, *Psychotherapie*, vol. 7/2, pp. 273-279, 2002
- Meisenzahl, E. M., Scheuerecker, J., Habel, U.: GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE BEI FUNKTIONELLEN PSYCHOSEN: EVIDENZ AUS DER MRT-FORSCHUNG?, *Blickpunkt der Mann*, vol. 6, pp. 23-27, 2008
- Menon, R. R., Barta, P. E., Aylward, E. H., Richards, S. S., Vaughn, D. D., Tien, A. Y., Harris, G. J., Pearlson, G. D.: POSTERIOR SUPERIOR TEMPORAL GYRUS IN SCHIZOPHRENIA: GREY MATTER CHANGES AND CLINICAL CORRELATES, *Schizophrenia Research*, vol. 16/2, pp. 127-135, 1995
- Meyer-Lindenberg, A., Poline, J.-B., Kohn, P. D., Holt, J. L., Egan, M. F., Weinberger, D. R., Berman, K. F.: EVIDENCE FOR ABNORMAL CORTICAL FUNCTIONAL CONNECTIVITY DURING WORKING MEMORY IN SCHIZOPHRENIA, *American Journal Psychiatry*, vol. 158, pp. 18009-1817, 2001
- Miller, G. A., Galanter, E. H., Pribram, K. H.: PLANS AND THE STRUCTURE OF BEHAVIOR, Holt Rinehart&Winston, New York, 1960
- Möller, H.-J., Laux, G., Deister, A.: PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, Duale Reihe, 3.Auflage, pp. 134-161, 2005
- Möller, H.-J.: DAS QUETIAPIN DOSSIER, PHARMAKOLOGIE, INDIKATIONEN, THERAPEUTISCHE ERFAHRUNGEN, Schattauer Verlag, pp. 3-30, pp. 235-243, 2005

- Möller, H-J.: ATYPICAL NEUROLEPTICS: A NEW APPROACH IN THE TREATMENT OF NEGATIVE SYMPTOMS, *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, vol. 249/4, pp. 99-107, 1999a
- Möller, H-J.: CAN NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA BE PARTIALLY OR TOTALLY CONTROLLED BY ANTIPSYCHOTICS? *European Neuropsychopharmacology*, vol. 9/5, pp. 135-136, 1999b
- Morris, R. G., Ahmed, S., Syed, G. M., Toone, R. K.: NEURAL CORRELATES OF PLANNING ABILITY: FRONTAL LOBE ACTIVATION DURING THE TOWER OF LONDON TEST, *Neuropsychologia*, vol. 31/12, pp. 1367-1378, 1993
- Mortimer, A. M., Dye, S.: REMEDIATION OF NEUROPSYCHOLOGICAL IMPAIRMENTS WITH CLOZAPINE, *Schizophrenia Research*, vol. 24, p. 187, 1997
- Mozley, L. H., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Alavi, A.: THE RELATIONSHIP BETWEEN VERBAL MEMORY PERFORMANCE AND THE CEREBRAL DISTRIBUTION OF FDG IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, *Biological Psychiatry*, vol. 40, pp. 443-451, 1996
- Mueser, K. T.: COGNITIVE FUNCTIONING, SOCIAL ADJUSTMENT AND LONG-TERM OUTCOME IN SCHIZOPHRENIA, in *Cognition in Schizophrenia*, eds. Sharma, T., Harvey, P., Oxford University Press, pp. 157-177, 2002
- Müller, M. J., Schmidt, L. G.: ARZNEIMITTEL-KRITISCH: QUETIAPIN, *Arzneiverordnung in der Praxis*, vol. 3, pp. 7-8, 2001
- Naber, D., Lambert, M. eds.: SCHIZOPHRENIE, Georg Thieme Verlag, pp. 35-37, 2004
- Nelson, H. E., Pantelis, C., Carruthers, K., Speller, J., Baxendale, S., Barnes, T. R.: COGNITIVE FUNCTIONING AND SYMPTOMATOLOGY IN CHRONIC SCHIZOPHRENIA, *Psychological Medicine*, vol. 20, pp. 357-365, 1990
- Norman, D. A., Shallice, T.: Attention to action: WILLED AND AUTOMATIC CONTROL OF BEHAVIOR, IN: CONSCIOUSNESS AND SELF-REGULATION: Advances in research and theory, eds. Davidson, R. J., Schwartz, G. E., Shapiro, D., vol. 4, pp. 1-18, 1986
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Ventura, J., Gitlin, M., Subotnik, K. L., Snyder, K. S., Mintz, J., Bartzokis, G.: THE VULNERABILITY/STRESS MODEL OF SCHIZOPHRENIC RELAPSE. A LONGITUDINAL STUDY, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 382, pp. 58-64, 1994
- Oldfield, R. C.: THE ASSESSMENT AND ANALYSIS OF HANDEDNESS: THE EDINBURGH INVENTORY, *Neuropsychologia*, vol. 9, pp. 97-113, 1971
- Penn, D. L., Mueser, K. T., Spaulding, W.: INFORMATION PROCESSING, SOCIAL SKILL, AND GENDER IN SCHIZOPHRENIA, *Psychiatry Research*, vol. 59, pp. 213-220, 1996
- Petrides, M.: THE ROLE OF THE MID-DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX IN WORKING MEMORY, *Experimental brain research*, vol. 133, pp. 44-54, 2000

- Postle, B. R., Berger, J. S., Taich, A. M., D'Esposito, M.: ACTIVITY IN HUMAN FRONTAL CORTEX ASSOCIATED WITH SPATIAL WORKING MEMORY AND SACCADIC BEHAVIOR, *The Journal of cognitive Neuroscience*, vol. 12/2, pp. 2-14, 2000
- Pujol, J., Vendrell, P., Deus, J., Junque, C., Bello, J., Marti-Vilalta, J. L., Capdevila, A.: THE EFFECT OF MEDIAL FRONTAL AND POSTERIOR PARIETAL DEMYELINATING LESIONS ON STROOP INTERFERENCE, *Neuroimage*, vol. 13/1, pp. 68-75, 2001
- Purdon, S. E., Malla, A., Labella, A., Lit, W.: NEUROPSYCHOLOGICAL CHANGE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AFTER TREATMENT WITH QUETIAPINE OR HALOPERIDOL, *Journal of psychiatry and neuroscience*, vol. 26, pp. 137-149, 2001
- Riedel, M., Spellmann, I., Strassnig, M., Douhet, A., Dehning, S., Opgen-Rhein, M., Valdevit, R., Engel, R. R., Kleindienst, N., Müller, N., Möller, H. J.: EFFECTS OF RISPERIDONE AND QUETIAPINE ON COGNITION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND PREDOMINANTLY NEGATIVE SYMPTOMS, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 257/6, pp. 360-370, 2007a
- Riedel, M., Müller, N., Spellmann, I., Engel, R. R., Musil, R., Valdevit, R., Dehning, S., Douhet, A., Cerovecki, A., Strassnig, M., Möller, H.-J.: EFFICACY OF OLANZAPINE VERSUS QUETIAPINE ON COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH AN ACUTE EPISODE OF SCHIZOPHRENIA, *EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE*, vol. 257/7, pp. 402-412, 2007b
- Riedel, M., Müller, N., Strassnig, M., Spellmann, I., Engel, R.R., Musil, R., Dehning, S., Douhet, A., Schwarz, M.J., Möller, H.-J.: QUETIAPINE HAS EQUIVALENT EFFICACY AND SUPERIOR TOLERABILITY TO RISPERIDONE IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA WITH PREDOMINANTLY NEGATIVE SYMPTOMS, *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, vol. 255, pp. 432-437, 2005
- Riedel, M., Müller, N., Möller, H.-J.; ATYPISCHE NEUROLEPTIKA, *Pharmazie in unserer Zeit*, vol. 31/6, pp. 524-525, 2002
- Robbins, T. W.: THE CASE FOR FRONTOSTRIATAL DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 16/3, pp. 391-402, 1990
- Salame, P., Danion, J., Peretti, S., Cuervo, C.: THE STATE OF FUNCTIONING OF WORKING MEMORY IN SCHIZOPHRENIA, *Schizophrenia Research*, vol. 30, pp. 11-29, 1998
- Schlösser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J., Stoeter, P.: ALTERED EFFECTIVE CONNECTIVITY DURING WORKING MEMORY PERFORMANCE IN SCHIZOPHRENIA: A STUDY WITH FMRI AND STRUCTURAL EQUATION MODELLING, *Neuroimage*, vol. 19/3, pp. 751-63, 2003
- Schulz, S. C., Thomson, R., Brecher, M.: THE EFFICACY OF QUETIAPINE VS. HALOPERIDOL AND PLACEBO: A META-ANALYTIC STUDY OF EFFICACY, *Schizophrenia Research*, vol. 62, pp. 1-12, 2003

- Shenton, M. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Pollak, S. D., LeMay, M., Wible, C. G., Hokama, H., Martin, J., Metcalf, D., Coleman, M., McCarley, R.: ABNORMALITIES OF THE LEFT TEMPORAL LOBE AND THOUGHT DISORDER IN SCHIZOPHRENIA. A QUANTITATIVE MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDY, *The New England Journal of Medicine*, vol. 327, pp. 604-612, 1992
- Spitzer, M., Kammer, Th., Bellemann, M. E., Brix, G., Layer, B., Maier, S., Kischka, U., Gückel, F.: FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DER PSYCHOPATHOLOGISCHEN FORSCHUNG, *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, vol. 66, pp. 241-258, 1998
- Srisurapanont, M., Disayavanish, C., Taimkaew, K.: QUETIAPINE FOR SCHIZOPHRENIA, *Cochrane Database Systematic Review*, vol. 3, CD 000967, 2000
- Stephan, T., Mascolo, A., Yoursry, T. A., Bense, S., Brandt, T., Dieterich, M.: CHANGES IN CEREBELLAR ACTIVATION PATTERN DURING TWO SUCCESSIVE SEQUENCES OF SACCADES, *Human Brain Mapping*, vol. 16/2, pp. 63-70, 2002
- Stern, C. E., Owen, A. M., Tracey, I., Look, R. B., Rosen, B. R., Petrides, M.: ACTIVITY IN VENTROLATERAL AND MID-DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX DURING NONSPATIAL VISUAL WORKING MEMORY PROCESSING: EVIDENCE FROM FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING, *Neuroimage*, vol. 11/5, pp. 392-9, 2000
- Stip, E., Fahim, C., Mancini-Marie, A., Bentaleb, L. A., Mensour, B., Mendrek, A., Beauregard, M.: RESTORATION OF FRONTAL ACTIVATION DURING A TREATMENT WITH QUETIAPINE: AN FMRI STUDY OF BLUNTED AFFECT IN SCHIZOPHRENIA, *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, vol. 29/1, pp. 21-26, 2005
- Susser, E., Lin, S. P.: SCHIZOPHRENIA AFTER PRENATAL EXPOSURE TO THE DUTCH HUNGER WINTER OF 1944-1945, *Archives of General Psychiatry*, vol. 49, pp. 983-988, 1992
- Talairach, J., Tournoux, P.: CO-PLANAR STEREOTAXIC ATLAS OF THE HUMAN BRAIN, *Thieme Verlag New York*, 1988
- Tekin, S., Cummings, J. L.: FRONTAL-SUBCORTICAL NEURONAL CIRCUITS AND CLINICAL NEUROPSYCHIATRY: AN UPDATE, *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 53, pp. 647-654, 2002
- Tregellas, J. R., Tanabe, J. L., Miller, D. E., Ross, R. G., Olincy A., Freedman, R.: NEUROBIOLOGY OF SMOOTH PURSUIT EYE MOVEMENT DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA: AN FMRO STUDY, *American Journal of Psychiatry*, vol. 161, pp. 315-321, 2004
- Trepel, M.: NEUROANATOMIE STRUKTUR UND FUNKTION, *Urban&Fischer Verlag*, pp. 216-217, 1999

Valva, G., Thomas, P., Llorca, P. M., Dupont, S., Cottencin, O., De vos P., Mazas, O., Rasclé, C., Steinling, M., Goudemand, M.: SPECT IMAGING, CLINICAL FEATURES, AND COGNITION BEFORE AND AFTER LOW DOSES OF AMISULPRIDE IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH THE DEFICIT SYNDROME, *Psychiatry Research*, vol. 20/115, pp. 37-48, 2002

- Velligan, D. J., Miller, A. L.: COGNITIVE DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA AND ITS IMPORTANCE TO OUTCOME: THE PLACE OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN TREATMENT, *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 60/23, pp. 25-28, 1999
- Velligan, D. J., Newcomer, J., Pultz, J., Csernansky, J., Hoff, A. L., Mahurin, R., Miller, A. L.: DOES COGNITIVE FUNCTION IMPROVE WITH QUETIAPINE IN COMPARISON TO HALOPERIDOL?, *Schizophrenia Research*, vol. 53, pp. 239-248, 2002
- Wang, K., Fan, J., Dong, Y., Wang, C. Q., Lee, T. M., Posner, M. I.: SELECTIVE IMPAIRMENT OF ATTENTIONAL NETWORKS OF ORIENTATING AND EXECUTIVE CONTROL IN SCHIZOPHRENIA, *Schizophrenia Research*, vol. 78/2-3, pp. 235-241, 2005
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Marenco, S., Bigelow, L. B., Egan, M. F., Weinberger, D. R.: COMPARISON OF COGNITIVE PERFORMANCES DURING A PLACEBO PERIOD AND AN ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC TREATMENT PERIOD IN SCHIZOPHRENIA: CRITICAL EXAMINATION OF CONFOUNDS, *Neuropsychopharmacology*, vol. 28/8, pp. 1491-1500, 2003
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., Zec, R. F.: PHYSIOLOGICAL DYSFUNCTION OF DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX IN SCHIZOPHRENIA: I. REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW EVIDENCE, *Archives of General Psychiatry*, vol. 43, pp. 114-125, 1986
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., Suddath, R., Torrey, E. F.: EVIDENCE OF DYSFUNCTION OF A PREFRONTAL-LIMBIC NETWORK IN SCHIZOPHRENIA: A MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW STUDY OF DISCORDANT MONOZYGOTIC TWINS, *American Journal of Psychiatry*, vol. 149, pp. 890-897, 1992
- Weinberger, D. R., Berman, K. F.: PREFRONTAL FUNCTION IN SCHIZOPHRENIA: CONFOUNDS AND CONTROVERSIES, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Biological Sciences*, vol. 351/1346, pp. 1495-1503, 1996
- Weiss, E. M., Siedentopf, C., Golaszewski, S., Mottaghy, F. M., Hofer, A., Kremser, C., Felber, S., Fleischhacker, W. W.: BRAIN ACTIVATION PATTERNS DURING A SELECTIVE ATTENTION TEST-A FUNCTIONAL MRI STUDY IN HEALTHY VOLUNTEERS AND UNMEDICATED PATIENTS DURING AN ACUTE EPISODE OF SCHIZOPHRENIA, *Psychiatry Research*, vol. 154/1, pp. 31-40, 2007
- WFU-Pickatlas: <http://www.fmri.wfubmc.edu/download.html>
- Wolkin, A., Sanfilipo, M., Wolf, A. P., Angrist, B., Brodie, J. D., Rotrosen, J.: NEGATIVE SYMPTOMS AND HYPOFRONTALITY IN CHRONIC SCHIZOPHRENIA, *Archives of General Psychiatry*, vol. 49, pp. 959-965, 1992
- Worsley, K. J., Friston, K. J.: ANALYSIS OF FMRI TIME-SERIES REVISITED-AGAIN, *Neuroimage*, vol. 2/3, pp. 173-181, 1995

- Wright, P., Takei, N., Rifkin, L., Murray, R. M.: MATERNAL INFLUENZA, OBSTETRIC COMPLICATIONS AND SCHIZOPHRENIA, American Journal of Psychiatry, vol. 152, pp. 1714-1720, 1995
- Wright I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., Bullmore, E. T.: METAANALYSIS OF REGIONAL BRAIN VOLUMES IN SCHIZOPHRENIA, American Journal of Psychiatry, vol. 157/1, pp. 16-25, 2000
- Zhong, K. X., Sweitzer, D. E., Hamer, R. M., Lieberman, J. A.: COMPARISON OF QUETIAPINE AND RISPERIDONE IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, FLEXIBLE-DOSE, 8-WEEKS STUDY, Journal of Clinical Psychiatry, vol. 67/7, pp. 1093-1103, 2006
- Zihl. J.: THE CONTRIBUTION OF NEUROPSYCHOLOGY TO PSYCHIATRY, Fortschritte Neurologie und Psychiatrie, vol. 64/10, pp. 403-417, 1996

8 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DESKRIPTIVE DATEN DER STUDIENTEILNEHMER.....	34
TABELLE 2: PERFORMANZ DER STUDIENTEILNEHMER: MITTLERE REAKTIONSZEIT ÜBER ALLE VIER BEDINGUNGEN, PROZENTUALER ANTEIL DER RICHTIGEN ANTWORTEN FÜR DIE 4 BEDINGUNGEN „0-BACK“, „0-BACK DEGRADED“, „2-BACK“, „2-BACK DEGRADED“.....	36
TABELLE 3: AKTIVIERUNGEN DER GESUNDEN UNTER 2BVS0B	37
TABELLE 4: AKTIVIERUNGEN DER GESUNDEN UNTER 2BDVS0BD.....	38
TABELLE 5: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR BEHANDLUNG MIT GESUNDEN UNTER 2BVS0B (MEHRAKTIVIERUNGEN DER GESUNDEN).....	40
TABELLE 6: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR BEHANDLUNG GESUNDEN UNTER 2BDVS0BD.....	42
TABELLE 7: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR BEHANDLUNG GESUNDEN UNTER 2BDVS0BD.....	43
TABELLE 8: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR UND NACH BEHANDLUNG UNTER 2BVS0B (MEHRAKTIVIERUNGEN NACH IM VERGLEICH ZU VOR BEHANDLUNG).....	44
TABELLE 9: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR UND NACH BEHANDLUNG UNTER 2BDVS0BD (MEHRAKTIVIERUNGEN NACH IM VERGLEICH ZU VOR BEHANDLUNG).....	46

9 **Abbildungsverzeichnis**

ABBILDUNG 1: VEREINFACHTES ARBEITSMODELL ZUR NEUROBIOLOGIE SCHIZOPHRENER STÖRUNGEN (IN ABWANDLUNG NACH ANDREASEN, 2000)	8
ABBILDUNG 2: ARBEITSGEDÄCHTNISMODELL VON A. BADDELEY (BADDELEY, 2002).....	15
ABBILDUNG 3: STRUKTUR VON QUETIAPIN	20
ABBILDUNG 4: STUDIENDESIGN	26
ABBILDUNG 5: CONTINUOUS PERFORMANCE TEST	29
ABBILDUNG 6: PSYCHOPATHOLOGISCHE TESTVERFAHREN	34
ABBILDUNG 7: AKTIVIERUNGEN DER GESUNDEN UNTER 2BVS0B	37
ABBILDUNG 8: AKTIVIERUNGEN DER GESUNDEN UNTER 2BDVS0BD	38
ABBILDUNG 9: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR BEHANDLUNG MIT GESUNDEN UNTER 2BVS0B (1 -1: MEHR-AKTIVIERUNGEN DER GESUNDEN IM VERGLEICH ZU PATIENTEN)	40
ABBILDUNG 10: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR BEHANDLUNG MIT GESUNDEN UNTER 2BVS0B (-1 1: MEHR-AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN IM VERGLEICH ZU GESUNDEN)	41
ABBILDUNG 11: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR BEHANDLUNG MIT GESUNDEN UNTER 2BDVS0BD (1 -1: MEHR-AKTIVIERUNGEN DER GESUNDEN IM VERGLEICH ZU PATIENTEN)	42
ABBILDUNG 12: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR BEHANDLUNG MIT GESUNDEN UNTER 2BDVS0BD (-1 1: MEHR-AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN IM VERGLEICH ZU GESUNDEN)	43
ABBILDUNG 13: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR UND NACH BEHANDLUNG UNTER 2BVS0B (1 -1: MEHRAKTIVIERUNGEN VOR IM VERGLEICH ZU NACH BEHANDLUNG).....	44
ABBILDUNG 14: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR UND NACH BEHANDLUNG UNTER 2BVS0B (-1 1: MEHRAKTIVIERUNGEN NACH IM VERGLEICH ZU VOR BEHANDLUNG).....	44
ABBILDUNG 15: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR UND NACH BEHANDLUNG UNTER 2BDVS0BD (1 -1: MEHRAKTIVIERUNGEN VOR IM VERGLEICH ZU NACH BEHANDLUNG).....	45
ABBILDUNG 16: VERGLEICH DER AKTIVIERUNGEN DER PATIENTEN VOR UND NACH BEHANDLUNG UNTER 2BDVS0BD (-1 1: MEHRAKTIVIERUNGEN NACH IM VERGLEICH ZU VOR BEHANDLUNG).....	45

10 Abkürzungsverzeichnis

0b	“0-back”
2b	“2-back”
2bdvs0bd:	“2-back degraded” versus “0-back degraded”
2bvs0b:	“2-back” versus “0-back”
3D:	dreidimensional
BA:	Brodmanareal
BOLD:	blood level dependent
BPRS:	brief psychiatric rating scale
CATIE:	Clinical Antipsychotic Trials of Interventive Effectiveness
CGI:	clinical global impression
CPT:	continuous performance test
D1-Rezeptor:	Dopamin1-Rezeptor
D2-Rezeptor:	Dopamin2-Rezeptor
deg:	degraded
df:	degrees of freedom
DLPFC:	dorsolateraler präfrontaler Kortex
dors:	Dorsal
DSM IV:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
Echo T1:	Längsrelaxationszeit, Spin-Gitter-Relaxation
Echo T2:	Querrelaxationszeit, Spin-Spin-Relaxation
EPI:	echo planar imaging
ESRS:	extrapyramidal symptom rating scale
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV:	fields of view
FWHM:	full width at half maximum
HAM D21:	Hamilton depression scale D 21
ICD 10:	International Classification of Diseases 10
IQ:	Intelligenzquotient
inf:	inferior
K:	voxel extent, cluster
Kubikmm:	Kubikmillimeter
lat:	lateral

M:	Mittelwert
mg:	Milligramm
mm:	Millimeter
MNI:	Montreal Neurological Institute
MP Rage Sequenz:	magnetization prepared rapid gradient echo
ms:	Millisekunden
n:	number, Teilnehmeranzahl
ncl:	Nucleus
p:	Signifikanz
PANNS:	positive and negative symptom scale
PET:	Photonen-Emissions-Tomographie
pp.:	pages
PPI:	prepulse inhibition
QTc:	frequenzkorrigierte QT Zeit nach Bazett
qu1:	Patienten zum Zeitpunkt des 1.fMRTs
qu2:	Patienten zum Zeitpunkt des 2.fMRTs
rt:	Reaktionszeit
SANS:	scale for assessment of negative symptoms
Serotonin 5HT2 Rezeptor:	ein Subtyp des Serotoninrezeptors
sig:	Signifikanz
sMRT:	strukturelle Magnetresonanztomographie
SPM:	statistical parametric mapping
STD:	Standardabweichung
sup:	superior
t:	Signifikanzmaximum
TE:	time to echo
TR:	time to repetition
T-Test:	Hypothesentest
Vgl.	vergleiche
VLPFC:	ventrolateraler präfrontaler Kortex
vol.:	volume
WFU-Pickatlas:	Wake Forest University Pickatlas
WHO:	World Health Organization
WMS:	Wechsler Memory Scale

11 Danksagung

Dank gilt meiner Doktormutter, Frau PD Eva Meisenzahl-Lechner, für ihre Unterstützung und Betreuung bei der Entstehung der gesamten Arbeit.

Ich möchte mich auch bei Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller bedanken, dem Direktor der Klinik für Psychiatrie der Ludwig-Maximilians-Universität, unter dessen Leitung meine Arbeit durchgeführt wurde.

Herzlich danken möchte ich Frau Dr. Sandra Ufer für die Überlassung des Themas sowie ihre tatkräftige Hilfe bei der Auswertung der Studie, auch während des Mutterschaftsurlaubes.

Frau Johanna Scheuerecker kann ich nicht genug danken für ihre unglaubliche Hilfe bei der nicht komplikationslosen Fertigstellung meiner Arbeit.

Herrn Dr. Thomas Frodl, Herrn Dr. Thomas Zetzsche und Herrn Dr. Nikolaos Koutsouleris danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit und Hilfe bei der statistischen Auswertung und Erhebung der psychopathologischen Befunde.

Besonders den Medizinisch Technisch Radiologischen Mitarbeitern der Neuroradiologie in Grosshadern gebührt ein Dank für ihre Hilfe und Mitarbeit bei Durchführung der funktionellen MRT scans.

Allen Patienten möchte ich an dieser Stelle für das entgegengebrachte Vertrauen und die Teilnahmebereitschaft danken. Ohne ihre Mitarbeit hätte diese Arbeit nicht entstehen können. Ebenso gilt mein Dank natürlich den gesunden Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Meinen Eltern, meiner Schwester und Christian möchte ich für ihre Ermutigung und Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit und darüber hinaus für ihre bedingungslose Liebe danken.

12 Lebenslauf

persönliche Daten

Name	Maria Zipse
Adresse	Georgenstraße 58, 80799 München
e-mail	maria.zipse@t-online.de
Geburtsdatum	26.01.1981
Geburtsort	Stuttgart
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Ausbildung

1987 – 1989	Volksschule Volkach, Volkach
1989 – 1991	Kerschensteiner Grundschule, Worms-Horchheim
1991 – 1992	Staatliches Eleonoren Gymnasium, Worms
1992 – 2000	Gymnasium Alexandrinum, Coburg Abitur Note: 1,9
2000 – 2002	Grundstudium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München Ärztliche Vorprüfung Note: 3,0
2002 – 2007	Hauptstudium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: 2,0
Seit 2008	Assistenzärztin in der Inneren Medizin Krankenhaus Freising