

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. H.-J. Möller

**Gestörte assoziative Gedächtnisleistungen bei schizophrenen Patienten und deren
Behandlung mit dem atypischen Neuroleptikum Aripiprazol
- eine funktionelle MRT-Studie**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johanna Barbara Scheuerecker

aus München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Eva Maria Meisenzahl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Adrian Danek, PD Dr. Ulrich Linsenmaier

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. N. Koutsouleris

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

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.2009

Erklärung:

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit eigenständig und mit keinen anderen als den angegebenen Hilfsmitteln fertig gestellt zu haben. Zitate sind kenntlich gemacht. Ich habe die Dissertation in der vorgelegten oder ähnlichen Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht.

München, Februar 2009

Johanna Scheuerecker

Mein herzlicher Dank für die Unterstützung bei allen Höhen und Tiefen geht an:

PD Dr. Eva Meisenzahl

Dr. Nikolaos Koutsouleris

Anna Kleemann

Dr. Thomas Frodl

sowie besonders an meinen Freund und meine Familie

„Jedes Ding hat drei Seiten, eine positive, eine negative und eine komische.“

(Karl Valentin)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Charakterisierung der Schizophrenie: Epidemiologie und Symptomatik	1
1.2	Ätiologie	3
1.2.1	Multifaktorielle Genese der Schizophrenie	3
1.2.2	Modell der kognitiven Dysmetrie	6
2	Neurobiologie der Schizophrenie	7
2.1	Hirnstrukturelle Befunde	7
2.2	Hirnfunktionelle Befunde	10
3	Neuropsychologie der Schizophrenie	15
3.1	Aufmerksamkeit	15
3.2	Gedächtnis	17
3.3	Exekutive Funktionen	19
4	Psychopharmakologie	21
4.1	Wirkungsprofile typischer und atypischer Neuroleptika	21
4.2	Behandlungseffekte atypischer Neuroleptika auf die Kognition	23
4.3	Behandlungseffekte von Neuroleptika auf funktioneller Ebene	24
4.4	Das atypische Neuroleptikum Aripiprazol	28
4.4.1	Klinische Studien zur Wirksamkeit von Aripiprazol	31
4.4.2	Effekte psychopharmakologischer Behandlung mit Aripiprazol auf die Kognition	33
4.4.3	Effekte psychopharmakologischer Behandlung mit Aripiprazol auf funk- tioneller Ebene	34
5	Gedächtnisprozesse und deren neurobiologische Grundlagen	35
5.1	Squires Gedächtnismodell	35

5.2	Tulvings Gedächtnismodell	36
5.3	Anatomische Grundlagen von Gedächtnisfunktionen	37
5.4	Funktionelle Bildgebung von Gedächtnisfunktionen an gesunden Probanden	38
5.5	Gedächtnisstörungen bei schizophrenen Patienten	41
5.6	Funktionelle Bildgebung von Gedächtnisfunktionen an schizophrenen Patienten	42
6	Fragestellung	46
7	Methodenteil	47
7.1	Untersuchungsteilnehmer	47
7.2	Ethik	48
7.3	Studiendesign	48
7.4	Experimentelles Design	48
7.5	Psychopathologische Ratingskalen	49
7.6	Bilderakquisition	50
7.7	Datenanalyse	51
7.7.1	Funktionelle MRT-Daten	51
7.7.2	Statistische Analysen (Soziodemographie, Psychopathologie, Verhaltensdaten)	53
8	Ergebnisse	55
8.1	Soziodemographische Daten	55
8.2	Medikamentöse Behandlung	55
8.3	Verhaltensdaten und Psychopathologie	55
8.4	Funktionelle MRT-Daten	56
8.4.1	Gesunde Kontrollprobanden	56
8.4.2	Vergleich der gesunden Kontrollprobanden und unbehandelten Patienten	57
8.4.3	Vergleich der Patienten vor und nach Behandlung	59

8.4.4	Deaktivierungen: Störungen des Default-Modus	59
9	Ergebnisabbildungen	61
10	Ergebnistabellen	71
11	Diskussion	76
11.1	Gesunde Kontrollprobanden	76
11.1.1	Enkodieren der Gesichter-Berufs-Paare	76
11.1.2	Abruf der Gesichter-Berufs-Paare	78
11.2	Vergleich der gesunden Kontrollprobanden und unbehandelter Patienten	80
11.2.1	Enkodieren der Gesichter-Berufs-Paare	80
11.2.2	Abruf der Gesichter-Berufs-Paare	84
11.3	Vergleich der Patienten vor und nach Behandlung mit Aripiprazol	86
11.3.1	Enkodieren der Gesichter-Berufs-Paare	87
11.3.2	Abruf der Gesichter-Berufs-Paare	89
11.4	Deaktivierungen	89
11.5	Einschränkungen der Studie	92
12	Zusammenfassung	94
13	Abkürzungsverzeichnis	97
14	Literaturverzeichnis	99
15	Lebenslauf	119

Tabellenverzeichnis

1	Anamnestische Daten und Psychopathologie	56
2	Enkodieren: Aktivierungen gesunder Probanden	71
3	Abruf: Aktivierungen gesunder Probanden	72
4	Enkodieren: Vergleich der Aktivierungen unbehandelter Patienten und gesunder Probanden	73
5	Abruf: Vergleich der Aktivierungen unbehandelter Patienten und gesunder Probanden	74
6	Enkodieren: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung und nach Behandlung	74
7	Abruf: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung und nach Behandlung	75
8	Abruf: Vergleich der Deaktivierungen unbehandelter Patienten und gesunder Probanden	75

Abbildungsverzeichnis

1	Arbeitsmodell zur multifaktoriellen Genese der Schizophrenie	4
2	Chemische Struktur von Aripiprazol	29
3	Wirkmechanismus partieller Agonisten	30
4	Lokalisation des Hippokampus	38
5	fMRT Paradigma zu assoziativen Gedächtnisleistungen	50
6	Aktivierungen der gesunden Probanden während des Enkodierens	61
7	Aktivierungen der gesunden Probanden während des Abrufs	62
8	Mehraktivierungen der gesunden Probanden im Vergleich zu unbehandelten schizophrenen Patienten während des Enkodierens	63
9	Mehraktivierungen der unbehandelten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden während des Enkodierens	64
10	Mehraktivierungen der gesunden Probanden im Vergleich zu unbehandelten schizophrenen Patienten während des Abrufs	65
11	Mehraktivierungen der unbehandelten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden während des Abrufs	66
12	Mehraktivierungen nach Behandlung während des Enkodierens	67
13	Mehraktivierungen vor Behandlung während des Enkodierens	68
14	Mehraktivierungen nach Behandlung während des Abrufs	69
15	Abruf: vermehrte Deaktivierungen gesunder Probanden im Vergleich zu unbe- handelten Patienten	70

1 Einleitung

Die psychiatrische Erkrankung der Schizophrenie ist gekennzeichnet durch formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Halluzinationen, Wahn, desorganisiertes Verhalten, aber auch sozialen Rückzug, Affektverflachung, Antriebs-, Gedanken- und Spracharmut. 1896 führte Emil Kraepelin im Zuge einer Systematisierung aller psychiatrischen Erkrankungen in seinem Lehrbuch „Psychiatrie“ das Krankheitsbild „dementia praecox“ als Differenzierung zum manisch depressiven Irrsinn ein (Kraepelin, 1896). Zunächst ging Kraepelin von einem schleichenden, progressiven, stets ungünstigen Krankheitsverlauf aus, der in einer „gemüthlichen Verblödung“ endet. Diese Ausgangsvorstellung wurde jedoch im Lauf der Zeit aufgrund einiger widererwarteter günstiger Verläufe modifiziert. Für Kraepelin handelte es sich um eine Gesamtveränderung der Persönlichkeit, in der vor allem die Willensfunktion beeinträchtigt ist und sich u.a. in Halluzinationen, Verwirrtheit in Gedanken, Sprache und Handlung, Stereotypen und Automatismen äußert. Der Begriff „Schizophrenie“ wurde 1908 von Bleuler eingeführt. Im Gegensatz zu Kraepelin zog Bleuler bereits in seinen frühen Überlegungen eine mögliche Remission und unterschiedliche Verläufe in Betracht (Möller und Müller, 2004). Kraepelins Ziel bestand in der Entdeckung sogenannter „natürlicher Krankheitseinheiten“ auf der Grundlage naturwissenschaftlich-experimenteller Methoden (Hoff et al., 1998) unter der zentralen Arbeitshypothese eines Zusammenhangs aller Geistesstörungen mit einer pathologischen Veränderung des Gehirns. Dieser Forschungsschwerpunkt der pathologischen Anatomie wurde vor allem durch die Arbeiten Alois Alzheimers gefördert. Zusammenfassend nahm Alzheimer im Hinblick auf pathologische Veränderungen des ZNS bei der Dementia praecox unter anderem „Ausfälle der Hirnrinde“ und „Störungen der Schichtenanordnung“ an (Alzheimer, 1913). Diese pathologischen Befunde Alzheimers wurden von Kraepelin in die 8. Auflage seines Lehrbuches übernommen.

1.1 Charakterisierung der Schizophrenie: Epidemiologie und Symptomatik

Die Lebenszeitprävalenz dieser Erkrankung beträgt bis zu 1 Prozent (Möller et al., 1995). Der Erkrankungsbeginn liegt typischerweise zwischen dem 18. und 22. Lebensjahr, wobei Frauen durchschnittlich 5 Jahre später erkranken (Andreasen, 2000; Häfner et al., 1993b). Als mögliche

Ursache dieses geschlechtsspezifischen Unterschiedes werden sowohl psychosoziale, als auch neurohumorale weibliche Schutzmechanismen diskutiert (Häfner et al., 1993a). Erkrankte finden sich gehäuft in Gesellschaftsschichten mit geringem Bildungsstand und sozioökonomischen Status. Dieses Phänomen lässt sich darauf zurückführen, dass die Erkrankung selbst bereits früh den sozialen Status bestimmt und beeinträchtigt. Die Schizophrenie gehört zur Gruppe der endogenen Psychosen und stellt sich in ihrer Symptomatik und ihrem klinischen Verlauf heterogen dar. Charakteristische Symptome der Schizophrenie umfassen formale Denkstörungen, Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorische Störungen. Grundsätzlich lassen sich klinisch zwei phänomenologische Dimensionen unterscheiden: Patienten mit vorwiegend sogenannter „Produktivsymptomatik“, welche formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Halluzinationen, Wahn, desorganisiertes Verhalten und Sprechweise beinhaltet, bzw. Patienten mit sogenannter „Negativsymptomatik“, welche sich in Items wie sozialem Rückzug, Affektverflachung, Antriebs-, Gedanken- und Spracharmut definiert (Andreasen, 1982). Insbesondere der letzte Typus ist meist durch einen ungünstigeren Verlauf und ein geringeres Ansprechen auf antipsychotische Medikamente gekennzeichnet (Han et al., 2003; Kirkpatrick et al., 2001). Die Diagnose der Schizophrenie erfolgt nach der „International Classification of Diseases“ (ICD 10), aktuell in der zehnten Auflage (Dilling et al., 2006) und dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM IV), aktuell in der vierten Auflage (Saß et al., 1998). In diesen beiden Klassifikationssystemen finden sich unterschiedliche Kriterien, die sich aber in weiten Teile überschneiden.

In der ICD 10 wird die Schizophrenie als „grundlegende und charakteristische Störung von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affekte“ definiert. Aufgrund der Heterogenität der Symptome wurde eine Symptomhierarchie erstellt, die auf 9 operationalisierten Symptomen basiert. Für die Diagnose ist zwingend ein eindeutiges Symptom aus der Symptomgruppe 1-4 (gestörtes Ich-Erleben, Wahnphänomene, akustische Halluzinationen) notwendig. In der Symptomgruppe 5-9 finden sich Halluzinationen aller Sinnesmodalitäten, motorische Störungen, wie auch negative Symptome, wobei zur Diagnosestellung aus dieser Gruppe mindestens 2 Symptome erforderlich sind. Ferner ist die Diagnose nur bei einer mindestens 1-monatigen Dauer der Symptomatik zu vergeben. Des Weiteren können je nach überwiegender Phänomenologie unterschiedliche Subtypen differenziert werden: die paranoide, hebephrene, katatone oder undifferenzierte Schizophrenie als auch ein schizophres Residuum. Der Krankheitsverlauf kann entweder „kontinuierlich episodisch mit zunehmenden

oder stabilen Defiziten sein oder es können eine oder mehrere Episoden mit vollständiger oder unvollständiger Remission auftreten“ (ICD 10).

1.2 Ätiologie

Die Frage der zugrunde liegenden Pathogenese dieser Erkrankung ist von zentralem Interesse. Die Auffassung der Schizophrenie als eine biologische Erkrankung des ZNS findet sich bereits bei Krapelin (Kraepelin, 1913), dessen Annahmen durch die Forschungsergebnisse von Alzheimer (Alzheimer, 1913) bekräftigt wurden.

1.2.1 Multifaktorielle Genese der Schizophrenie

Aufgrund hirnstruktureller und -funktioneller Befunde, wie auch histopathologischer und neurobiochemischer Studien (siehe unter Punkt 2 dieser Arbeit) wird eine multifaktorielle Genese der Erkrankung angenommen, basierend auf einer genetisch bedingten Vulnerabilität (Möller et al., 1995). So belegen genetische Studien, dass das Erkrankungsrisiko sich mit der Enge des Verwandtschaftsgrades zu einer erkrankten Person erhöht. Für Verwandte dritten Grades erhöht sich die Lebenszeitprävalenz um das Dreifache auf 3 Prozent (Gottesman und Shields, 1976). Erkrankt ein Zwilling, so steigt das Risiko für seinen eineiigen Geschwisterpart auf 48 Prozent, bei zweieiigen Zwillingen liegt dies bei noch 17 Prozent (Tsuang, 2000). In genetischen Kopplungsstudien wurde versucht, die verursachenden Gene zu bestimmen, wobei etwaige biologische Korrelate bei den unterschiedlichsten Chromosomen gefunden wurden. Diese heterogene Befundlage lässt darauf schließen, dass es kein isoliertes „Schizophreniegen“ gibt, sondern entweder verschiedene Gene, bzw. erst das Zusammenspiel mehrerer Gene die Störung verursacht (Moldin und Gottesman, 1997). In den letzten 2 Jahren standen insbesondere folgende Gene im wissenschaftlichen Interesse: Catechol O-Methyltransferase (COMT) (Chromosom 22q), Dysbindin-1 (DTNBP1) (Chromosom 6p), Neuregulin 1 (Chromosome 8p), Metabotropic Glutamat Receptor 3 (GRM-3) (Chromosome 7q) und Glutamate Decarboxylase 1 (Chromosome 2q) (Weinberger, 2005).

Für die Manifestation der Erkrankung wird angenommen, dass weitere ungünstige Einflussfaktoren („Hits“, siehe Abbildung 1) notwendig sind. Auf dieser Grundannahme basieren die Ar-

beitsmodelle einer multifaktoriellen Genese (Nuechterlein et al., 1994; Andreasen, 2000; Bayer et al., 1999), welche versuchen, die verschiedenen Faktoren in Zusammenhang zu bringen.

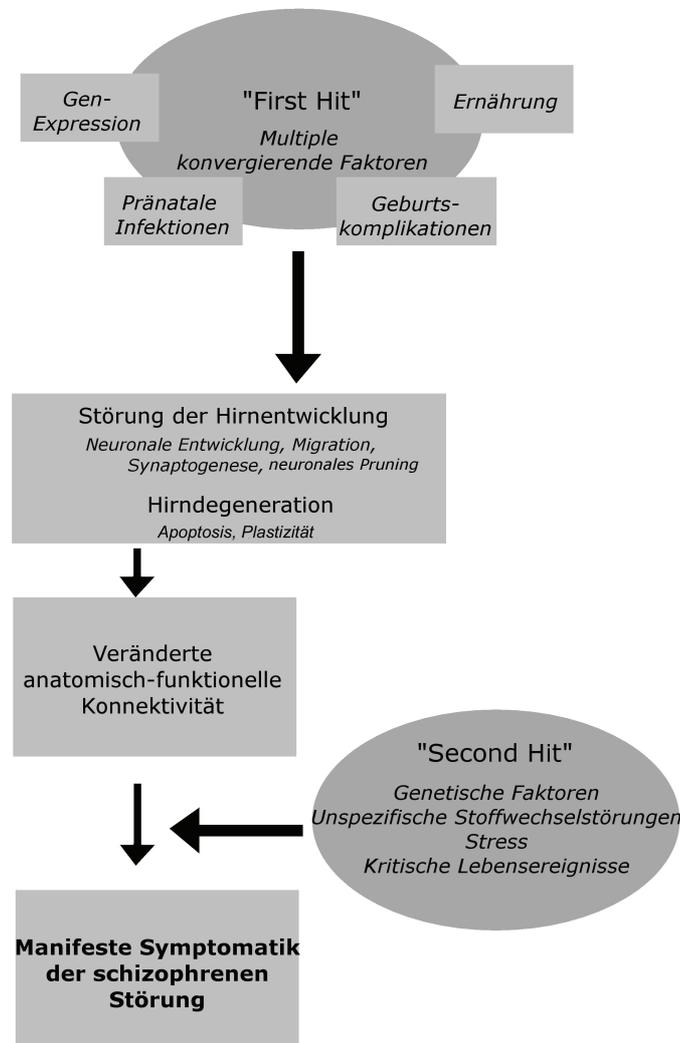


Abb. 1: Arbeitsmodell zur multifaktoriellen Genese der Schizophrenie, modifiziert nach Andreasen (2000) und Bayer et al. (1999)

Der Ausgangspunkt des in der Abbildung 1 dargestellten Modells stellt neben den genannten genetischen Faktoren auch pränatale Infektionen, Geburtskomplikationen und defizitäre Ernährung während der Schwangerschaft dar. Die Faktoren dieser ersten Stufe („First Hit“) konnten durch Studien bestätigt werden. Wright et al. belegen einen Zusammenhang zwischen einer Grippeerkrankung der Mutter während des zweiten Trimesters der Schwangerschaft und der Entwicklung einer Schizophrenie des Kindes (Wright et al., 1995). Neuere epidemiologische Studien hingegen, die den Einfluss von Influenzaepidemien untersuchten, konnten keine signifikanten Zusammenhänge feststellen (Battle et al., 1999). Für prä- und perinatale Kom-

plikationen konnten geringe, dennoch signifikante Einflüsse gefunden werden (Geddes et al., 1999). So waren ein niedriges Geburtsgewicht (kleiner 2500 Gramm), verfrühte Geburt (weniger 37 als Wochen), wie auch die Notwendigkeit von Wiederbelebungsmaßnahmen oder Inkubator mögliche Prädiktoren für die Entwicklung einer Schizophrenie. Auch der zeitliche und örtliche Faktor der Geburt wurde analysiert. So zeigte sich, dass insbesondere in den späten Wintermonaten bis frühen Frühjahrsmonaten auf der nördlichen Hemisphäre geborene Kinder ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen (Torrey et al., 1997). Als mögliche Erklärung wurden vermehrte Virusinfektionen in den kalten Monaten wie auch saisonal unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten erwogen. Auch das Aufwachsen in einer Großstadt im Vergleich zu ländlicher Umgebung scheint die Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung zu begünstigen. Je früher und je länger das Leben in Städten verbracht wurde, desto höher war das Erkrankungsrisiko (Pedersen und Mortensen, 2001). Hierbei sind allerdings milieu- und entwicklungsbedingte Einflüsse zu berücksichtigen. Die Untersuchung von Susser und Lins (Susser und Lin, 1992) demonstriert eine Tendenz für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch eine defizitäre Versorgung während der Schwangerschaft.

Diese Einflussfaktoren können pränatal wie auch während der weiteren Entwicklung das ZNS (Migration, Synaptogenese, neuronales Pruning) beeinträchtigen, nachweisbar als makrostrukturelle Veränderungen. So konnten beispielsweise neuronale Migrationsstörungen demonstriert werden (Arnold und Trojanowski, 1996). Trotz des fehlenden Belegs gliotischer Veränderungen (Harrison, 1999) konnte bis zum heutigen Zeitpunkt nicht abschließend beantwortet werden, ob es nicht ergänzend oder alternativ auch zu degenerativen Prozessen kommen kann. In-vivo Längsschnittuntersuchungen mit 2 Untersuchungszeitpunkten zur Analyse der progressiven Reduktionen mit der strukturellen MRT demonstrieren signifikante Volumenreduzierungen von Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollstichproben (DeLisi et al., 1997; Mathalon et al., 2001; Rapoport et al., 1999). Im Bereich der funktionellen Bildgebung findet sich in der Studie von Seok Jeong et al. (Seok Jeong et al., 2005) ein Hinweis auf mögliche progressive Effekte. So konnte diese Untersuchung einen inversen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Aktivierung in den präzentralen Gyri wie auch im Cingulum bei kognitiven Aufgaben zu selektiver Aufmerksamkeit und Reaktionsinhibierung und der Anzahl psychotischer Episoden zeigen.

Im Rahmen einer multifaktoriellen Genese der Schizophrenie verursachen diese beschriebenen Veränderungen des ZNS eine beeinträchtigte funktionelle Konnektivität (Andreasen, 1999),

die jedoch nicht zwingend mit der Manifestation der Erkrankung assoziiert ist, sondern eine erhöhte Vulnerabilität markieren.

Die zweite Stufe („Second Hit“) dieses Arbeitsmodells umfasst auslösende Faktoren wie unspezifische genetische Einflüsse, Stress und kritische Lebensereignisse. Diese zusätzlichen, belastenden Faktoren führen in der Folge zur Manifestation der Schizophrenie. Dabei stellt sich im Hinblick auf die beobachteten strukturellen Veränderungen die Frage nach der Spezifität, dem Zeitpunkt der Entwicklung der ZNS Veränderungen und der Kausalität.

1.2.2 Modell der kognitiven Dysmetrie

Als Kernstörung der Schizophrenie werden kognitive neuropsychologische Leistungsdefizite angesehen. So postulieren Andreasen et al. (Andreasen, 1999; 2000), dass die heterogenen schizophrenen Symptome auf eine neuropsychologische Kernstörung zurückzuführen sind. Im Gegensatz dazu wird in anderen Modellvorstellungen (Lewis und Lieberman, 2000) die These verschiedener pathogenetischer Prozesse bei unterschiedlichen Endophänotypen der Schizophrenie angenommen. Die vorliegende Arbeit basiert auf den Annahmen der Forschungsgruppe um Andreasen, so dass das untersuchte Patientenkollektiv nicht nach distinkten psychopathologischen Kriterien ausgewählt wurde.

Das Modell der kognitiven Dysmetrie (Andreasen, 1999) basiert auf der Annahme einer komplexen Netzwerkstörung als Folge einer gestörten neurologischen Entwicklung, bedingt durch den Einfluss unterschiedlicher schizogener Faktoren auf die Entwicklung des ZNS. Dabei umfasst der Zeitraum möglicher Entwicklung auch das junge Erwachsenenalter. Es wird eine Netzwerkstörung der präfrontal-zerebellär-thalamo-kortikalen Schleife (CCTCC) angenommen, die zu einer tiefgreifenden Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung führt, die das Kernstück der heterogenen schizophrenen Symptomatik bildet. Neben der CCTCC können im Modell der kognitiven Dysmetrie auch weitere Regionen betroffen sein, die anatomische Verschaltungen zu diesen Regionen aufweisen, so der Hippokampus und der Temporallappen (Andreasen, 1999).

2 Neurobiologie der Schizophrenie

Die genaue Pathogenese der Schizophrenie ist bis dato noch nicht geklärt. Es liegt jedoch eine Vielzahl an neurobiologischen Befunden vor, die valide Hinweise auf eine Erkrankung des ZNS liefern.

2.1 Hirnstrukturelle Befunde

Post mortem Befunde

Post mortem Untersuchungen an Gehirnen schizophrener Patienten belegen auf der makroskopischen Ebene eine Reduktion des Gesamthirnvolumens wie auch eine signifikante Erweiterung der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels im Vergleich zu Gehirnen gesunden Vergleichsprobanden (Harrison, 1999). Auf der mikroskopischen Ebene sind gliotische Veränderungen wie auch eine veränderte Zytoarchitektur denkbar. Die von Alzheimer beschriebenen gliotischen Veränderungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Personen wurden von der Mehrzahl der nachfolgenden Studien nicht belegt (Harrison, 1999). Hinsichtlich der Zytoarchitektur konnte der Befund verkleinerter kortikaler und hippocampaler Neuronen und einer verminderten Neuronenanzahl des Thalamus erfolgreich repliziert werden (Harrison, 1999). Heterogener stellt sich die Datenlage bezüglich einer möglichen Kortexdysplasie (Jakob und Beckmann, 1986), reduzierter hippocampaler Neuronen (Falkai und Bogerts, 1986; Zaidel et al., 1997) und einer neuronalen Fehlanordnung (Kovelman und Scheibel, 1984) dar. Die genannten Ergebnisse konnten in weiteren Studien nicht bestätigt werden (Akbarian et al., 1996; Arnold et al., 1995; Pakkenberg, 1990; Akil und Lewis, 1997).

Strukturelle in-vivo Befunde

Im Jahr 1927 erfolgte erstmalig eine strukturelle in-vivo Untersuchung an Gehirnen schizophrener Patienten. Mittels der Pneumenzephalographie (PN, Punktion des subokzipitalen Liquorraumes mit anschließender Luftauffüllung und Schädelröntgenaufnahme) wurde bei 19 Patienten mit einer chronischen Dementia praecox eine signifikante Erweiterung des Ventrikelsystems nachgewiesen (Jacobi und Winkler, 1927). Auch nachfolgende PN Untersuchungen konnten diesen Befund replizieren und belegen zudem eine positive Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Ventrikelerweiterung (Huber, 1957). Die PN ist jedoch mit relevanten

methodischen Problemen behaftet (meist wurden keine völlig gesunden Vergleichskollektive herangezogen, Zufuhr von variablen Luftmengen). Johnstone und Kollegen (Johnstone et al., 1976) konnten mit Einführung der Computertomographie in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts erstmalig Hirngewebe schizophrener Patienten in vivo darstellen und die signifikante Ventrikelerweiterung bestätigen.

Die Entwicklung der MRT ermöglichte erstmalig eine differenzierte Betrachtung der Gesamthirnstruktur und deren Bestandteile von grauer und weißer Substanz. Die bekannte Metaanalyse von Wright (Wright et al., 2000) über 58 MRT Studien an schizophrenen Patienten bestätigt eine leichte Reduktion des Gesamthirnvolumens um 2 Prozent, wie auch eine Erweiterung der Seitenventrikel um 26 Prozent. Die Analyse spezifischer Hirnstrukturen wie der Hippokampi, der Parahippokampi, des linken superioren STG und der Mandelkerne demonstriert Volumenreduktionen dieser Regionen um 5-7 Prozent. Ferner belegt die Metaanalyse eine Reduktion des Frontallappenvolumens bilateral um 2 Prozent und eine ausgeprägte bilaterale Volumenreduktion des lateralen Temporallappens mit Betonung des linken anterioren STG (Reduktion um 7 Prozent). Auch die Volumina beider Thalami waren signifikant um 3-4 Prozent reduziert. Volumenvergrößerungen ergaben sich in den Basalganglien. Die Übersichtsarbeit von Shenton (Shenton et al., 2001) schloss insgesamt 193 Studien ein. Obwohl Shenton im Gegensatz zu Wright (Wright et al., 2000) die Studien nicht metaanalytisch auswertete, bestätigt diese Übersichtsarbeit größtenteils Wrights Metaanalyse. So belegt das Review von Shenton die Vergrößerung der Seitenventrikel (gefunden in 80 Prozent der Studien), die Volumenreduzierungen des medialen Temporallappens (Volumenminderungen des Hippokampus, des Parahippokampus und der Amygdala, bestätigt in 74 Prozent der Studien), des Planum temporale (gefunden in 60 Prozent der Studien), des Corpus Callosum (bestätigt in 63 Prozent der Untersuchungen) und Volumenvergrößerungen der Basalganglien (beobachtet in 63 Prozent der Studien). Des Weiteren berichtet Shenton von Gesamtvolumenänderungen des Temporal-, Parietal- und Frontallappens in 60 Prozent der eingeschlossenen Untersuchungen, wie auch von zerebellären Reduktionen in 31 Prozent aller Untersuchungen. Konträr zur Metaanalyse von Wright finden sich thalamische Alterationen in nur 42 Prozent der Studien.

Die bisher genannten MRT Untersuchungen basierten auf dem ROI Ansatz (Region of Interest), bei dem vorab definierte Regionen manuell ausgewertet wurden. Die Entwicklung der voxel-basierten Morphometrie (VBM) ermöglichte die automatisierte und benutzerun-

abhängige Analyse großer Patientenkollektive mit hoher Reliabilität. Da im Gegensatz zu ROI Analysen keine vorab definierten einzelnen Regionen untersucht werden müssen, sondern die Gewebeklassen des Gesamthirns differenziert werden, können leichter auch neue Regionen analysiert werden, die zuvor noch nicht im Mittelpunkt des Forschungsinteresses standen. Honea et al. (Honea et al., 2005) belegen in einer Metaanalyse über 15 VBM Studien, dass die konsistentesten Befunde grauer Substanzreduktion im linken superioren und linken mittleren Temporallappen gefunden wurden. Ein methodisches Problem beim Vergleich mehrerer VBM Studien besteht in der unterschiedlichen Wahl der angewendeten Smoothing Kernel zur Glättung der Daten. Umso kleiner dieser gewählt wird (im Bereich von 4-8mm), umso häufiger werden Veränderungen auch in kleineren Hirnstrukturen aufgezeigt. So wurden nur teilweise Reduktionen der parahippokampalen Regionen berichtet: im linken parahippokampalen Gyrus in ca. 50 Prozent, im rechten in ca. 23 Prozent der in die Analyse aufgenommenen Studien von Honea.

Befunde aus Longitudinal-Studien

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit nicht auf strukturellen, progressiven Änderungen liegt, sollen an dieser Stelle nur ausgewählte Arbeiten exemplarisch dargestellt werden, so eine aktuelle Metaanalyse von Steen dargestellt werden (Steen et al., 2006). Es wurden 16 Longitudinalstudien bei ersterkrankten schizophrenen Patienten eingeschlossen. Dabei zeigte sich eine leichte progressive Reduktion des Gesamthirnvolumens, wie auch eine Abnahme der grauen Substanz des Temporallappens, des Hippokampus und eine progressive Ventrikelerweiterung. Thalamische und insuläre Reduktionen konnten bei Erkrankungsbeginn aufgezeigt werden, die während des weiteren Krankheitsverlauf nicht weiter zunahmen.

Auch von Haren und Kollegen befassen sich in einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit mit der Frage, ob Veränderungen des Hirnvolumens bei Schizophrenie als statisch oder progressiv anzusehen sind (van Haren et al., 2008). Die Autoren postulieren eine progressive Abnahme des Hirnvolumens bei schizophrenen Patienten, wobei die ausgeprägtesten Veränderungen im ersten Jahr der Erkrankung zu finden seien und möglicherweise auch auf eine beginnende neuroleptische Behandlung zurückzuführen sind. Nach dem ersten Erkrankungsjahr sollen die weiteren Reduktionen auf abnormen Maturationsprozessen des Hirns beruhen.

2.2 Hirnfunktionelle Befunde

Neben der Darstellung der Hirnstruktur bietet die MRT auch die Möglichkeit der Erfassung der Hirnaktivität, die funktionelle MRT.

Grundlagen der fMRT

Das Verfahren der fMRT basiert auf dem Metabolismus des Gehirn bei zerebraler Aktivität, dem so genannten „Blood Oxygen Level Dependent“ (BOLD) Effekt. Die Aktivierung von Neuronenpopulationen führt zu einem regional gesteigerten Sauerstoffbedarf. Die regionale Durchblutung und somit die regionale Sauerstoffkonzentration steigt an, wodurch es zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Oxy- und Desoxyhämoglobin kommt. Dieser Effekt bewirkt eine lokale Veränderung der magnetischen Suszeptibilität, die durch die fMRT messbar ist. Die Signalveränderungen bewegen sich in einem Bereich von nur wenigen Prozent. Die lokalen Änderungen des zerebralen Blutflusses spielen sich in einem Zeitraum von nur wenigen Sekunden ab, so dass entsprechend schnelle Untersuchungssequenzen verwendet werden müssen. Zur Aufzeichnung der einzelnen Schichten werden zumeist T2*-gewichtete Gradientenechosequenzen verwendet. Das Echo-Planar-Imaging stellt dabei die meist verwendete Messtechnik in fMRT-Untersuchungen dar. Diese extrem schnelle Untersuchungssequenz ermöglicht die Aufnahme einzelner Schichten in weniger als 100 ms, so dass die Untersuchung umfassender Schichtpakete innerhalb weniger Sekunden möglich ist (Volz, 2002). Grundsätzlich kommen bei der fMRT entweder „Block Designs“ oder „event-related Design“ zur Anwendung. Block Designs bestehen aus einer festen zeitlichen Reihenfolge von länger andauernden Ruhe- und Aktivierungsbedingungen, während sich event-related Designs durch kurze Einzelaktivierungen auszeichnen. Die Veränderung des BOLD Signal entspricht bei beiden Designformen der Differenz zwischen Ruhe- und Aktivierungsbedingung. Die Wahl des Designs richtet sich nach der Art der Fragestellung. Block Designs werden verwendet, um länger andauernde, gleichförmiger verlaufende psychische Prozesse abzubilden, event related Design kommen zur Anwendung, um abgrenzbare Einzelereignisse zu erfassen (Habel et al., 2002). Der Vorteil der fMRT im Gegensatz zu anderen funktionellen Bildgebungsverfahren (PET, SPECT) liegt in der fehlenden Belastung durch Kontrastmittel oder radioaktive Substanzen, so dass fMRT-Untersuchungen prinzipiell beliebig oft wiederholt werden können. Der Schwerpunkt der fMRT-Forschung bei der Schizophrenie liegt in der Erforschung neu-

robiologischer Grundlagen gestörter kognitiver Prozesse. Zunehmend gewinnt die Frage nach den Effekten psychopharmakologischer Behandlung auf die zerebrale Funktion an Interesse.

Wahrnehmung und Halluzination

In den letzten Jahren hat die Anzahl der fMRT-Studien in den unterschiedlichsten kognitiven Domänen bei der Schizophrenie zugenommen. Mittels eines Paradigmas zur Erfassung multimodaler Integrationsleistungen (gleichzeitiger Darbietung visueller und akustischer Stimuli), konnten Braus und Kollegen (Braus et al., 2002) an einem nie behandelten Patientenkollektiv im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe reduzierte Aktivierungen in thalamischen, inferior präfrontalen und posterior parietalen Regionen demonstrieren. Bereits bei einer einfachen, weitgehend passiven Aufgabenstellung zeigten schizophrene Patienten also bereits verminderte Aktivierungen auf einer basalen Ebene der Informationsverarbeitung. Modelle zur Pathogenese akustischer Halluzinationen postulieren, dass die betroffenen Personen intern generierte Sprache fälschlicherweise einer externen Quelle zuschreiben. So wurden in einer fMRT-Studie (McGuire et al., 1996) bei halluzinierenden Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und nicht-halluzinierenden Patienten reduzierte Aktivierungen im linken Temporallappen und der SMA gefunden, was als eine mögliche Störung eines für „source monitoring“ zuständigen Netzwerkes interpretiert wurde. Auch findet sich während akuter Halluzinationen eine erhöhte Aktivierung in der primären Hörrinde (Dierks et al., 1999).

Arbeitsgedächtnis

Die „Hypofrontalität“ der Schizophrenie (verminderte Aktivierungen schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden in frontalen Hirnregionen) stellt den bekanntesten Befund aus der bildgebenden Schizophrenieforschung dar. Diese „Hypofrontalität“ konnte bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben bei stabil medizierten Patienten in mehreren Studien beobachtet werden (Barch et al., 2002; Menon, 2001; Perlstein et al., 2003). Diese Ergebnisse konnten von anderen Studien jedoch nicht repliziert werden. So belegen die Daten von Honey et al. (Honey et al., 1999; 2002) bei chronischen schizophrenen Patienten keine präfrontalen Aktivierungsunterschiede. Auch die Untersuchung von Walter et al., (Walter et al., 2003) an einer teilremittierten Patientengruppe fand keinen Hinweis auf eine Hypofrontalität. Zudem liegen auch Belege für gesteigerte präfrontale Aktivierungen

bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden vor (Callicott et al., 2000; Manoach et al., 1999; 2000). Das Konzept einer einfachen, allgemeinen Hypofrontalität kann demnach aufgrund widersprüchlicher Befunde nicht aufrecht erhalten werden. Der zugrunde liegende Mechanismus scheint komplexerer Natur zu sein. Auch bei Gesunden zeigt die Aktivität des DLPFC im präfrontalen Kortex einen nicht-linearen Verlauf. Mit zunehmender Schwierigkeit der Aufgaben kommt es zunächst zu einer Steigerung des BOLD Signals. Bei beginnender Überbelastung ist hingegen wieder ein Abfall der Aktivierung zu verzeichnen (Goldman-Rakic et al., 2000). Da bereits bei Gesunden die zugrunde liegenden Mechanismen nicht in vereinfachte univariate Schemata passen, müssen ebenso bei der Schizophrenie Störungen auf komplexen und verschalteten Ebenen angenommen werden. Es wird vermutet, dass bei Patienten im Vergleich zu Gesunden bereits bei einfacheren Aufgaben mehr Kapazitäten aktiviert werden müssen, die bei zunehmender Anforderung auch vergleichsweise schneller wieder abfallen (Callicott et al., 2003). Diese These der „physiologischen Ineffizienz“, d.h. eine stärkere Beanspruchung zerebraler Strukturen, um ein insgesamt schlechteres Funktionieren zu kompensieren, kann sowohl die Hypofrontalität (bei geringen Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis), die Hyperfrontalität (bei sehr hohen Anforderungen) und die vergleichbare Aktivierung des präfrontalen Kortex (bei mittleren Anforderungen) erklären.

Kognitive Kontrolle

Die Forschungsgruppe um Cohen und Carter erklärt die kognitiven Defizite bei Schizophrenie durch eine beeinträchtigte Fähigkeit der Repräsentation und Aufrechterhaltung von Kontextinformation, bezeichnet als kognitive Kontrollleistungen. Diese kognitive Leistung ist durch eine modifizierte Version des CPT messbar. Das Grundprinzip des CPT besteht in einer Darbietung rasch wechselnder visueller oder akustischer Stimuli mit einem definierten Zielreiz, auf den reagiert werden soll. Im modifizierten AX-CPT kann zusätzlich und voneinander unabhängig Aufgabenschwierigkeit und Kontext verändert werden (Cohen et al., 1999). Unter Verwendung des AX-CPT wurde an 14 erkrankten, nie behandelten Patienten eine reduzierte Aktivierung des linken DLPFC demonstriert, assoziiert mit normaler Aktivierung des linken inferior präfrontalen Kortex (Barch et al., 2001). Dieses Ergebnis konnte bei behandelten Patienten bestätigt werden (MacDonald und Carter, 2003).

Aufmerksamkeit

Im Bereich der Aufmerksamkeit steht bei der Schizophrenie die beeinträchtigte Fähigkeit zur Inhibition von Reizen und Interferenzanfälligkeit im Vordergrund. Tests zur Erfassung dieser kognitiven Leistungen sind beispielsweise Go-Nogo-Aufgaben (Reaktion auf einen bestimmten Reiz, Unterlassen der Reaktion bei anderen Reizen) und der Stroop Test (Verarbeitung interferierender Stimuli). Funktionelle MRT-Untersuchung demonstrierten eine im Vergleich zu Gesunden verminderte Aktivierung bei schizophrenen, stabil medizierten Patienten des anterioren Gyrus cinguli (Laurens et al., 2003) wie auch des linken DLPFC (Rubia et al., 2001). Bei Aufgaben zur Interferenzanfälligkeit findet sich unter Anwendung des Stroop Test eine gesteigerte Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli und des inferior präfrontalen Kortex bilateral (Weiss et al., 2003). Da die Testleistung des stabil behandelten schizophrenen Kollektivs mit der Performanz des gesunden Kollektivs in der Untersuchung von Weiss und Kollegen vergleichbar war, wurde dieses Ergebnis als kompensatorischer Mechanismus interpretiert.

Emotionsverarbeitende Prozesse

Rein kognitive Defizite bei der Schizophrenie sind der zentrale Bestandteil vieler fMRT-Studien. Doch auch emotionale Störungen spielen bei der schizophrenen Symptomatik eine entscheidende Rolle. Schneider und Kollegen konnten auf Verhaltensebene eine reduzierte Fähigkeit schizophrener Patienten nachweisen, emotionale Gesichtsausdrücke zu differenzieren (Schneider et al., 1998). Auf zerebraler Ebene spiegelte sich dieses Defizit in einer fehlenden Amygdalaaktivierung bei der Verarbeitung trauriger Gesichtsausdrücke bei behandelten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden wieder (Schneider et al., 1998). Auch Gur et al. (Gur et al., 2002) demonstrierten eine verminderte Aktivierung bei behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe der Amygdala wie auch des Hippokampus während einer Aufgabe, bei der die Unterscheidung verschiedener emotionaler Gesichtsausdrücke gefordert wurde.

Gedächtnis

Belegt durch neuropsychologische Studien liegen bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis deutliche Gedächtnisstörungen vor. Die funktionelle Bildgebung liefert die Belege

für damit assoziierte zerebrale funktionelle Veränderungen. Aufgrund des Fokus der vorliegenden Arbeit auf defizitäre mnestiche Prozesse und deren neurobiologische Grundlagen bei Schizophrenie, findet sich eine detaillierte Darstellung des aktuellen Stands der Forschung zu Gedächtnisprozessen bei Gesunden und schizophrenen Patienten unter Punkt 5 der vorliegenden Arbeit.

3 Neuropsychologie der Schizophrenie

Der Schizophrenie liegen zahlreiche kognitive Defizite in den verschiedensten Bereichen zugrunde. Sie werden aus heutiger Sicht als intrinsischer Bestandteil der Erkrankung betrachtet. Frühere neuropsychologische Studien belegen Defizite im Bereich Gedächtnis (Perry et al., 2000), Aufmerksamkeit (Cornblatt und Malhotra, 2001; Lussier und Stip, 2001), bei psychomotorischen Prozessen (Jahn et al., 1995) und in den exekutiven Funktionen (Hutton et al., 1998; Velligan und Bow-Thomas, 1999). Bei den exekutiven Leistungen ist vor allem das Arbeitsgedächtnis betroffen (Krieger et al., 2005; Perlstein et al., 2003; Weinberger und Berman, 1996). Diese Einbußen lassen sich bereits in der ersten Episode der Erkrankung, wie auch im späteren Verlauf beobachten (Addington und Addington, 2002). Kognitive Defizite werden konzeptuell als Kern der Pathogenese verstanden (Phillips und Silverstein, 2003).

3.1 Aufmerksamkeit

Der Begriff Konzentration wird oft als Synonym der Aufmerksamkeit verwendet und bezeichnet die Zuweisung von beschränkten Ressourcen des Hirns zur Verarbeitung von Information. Das Konzept der Aufmerksamkeit lässt sich in folgende Teilbereiche gliedern:

- **Aufmerksamkeitsaktivierung („Alertness“):** Unter diesem Teilbereich wird die allgemeine Wachheit einer Person verstanden, unter welche auch die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit subsumiert wird.
- **Selektive Aufmerksamkeit:** Diese Aufmerksamkeitskomponente bezeichnet das Identifizieren relevanter Reize bei gleichzeitigem Unterdrücken irrelevanter Stimuli.
- **Geteilte Aufmerksamkeit:** Unter geteilter Aufmerksamkeit wird die Fähigkeit verstanden, zwei oder mehrere Reize gleichzeitig zu beachten.
- **Daueraufmerksamkeit/Vigilanz:** Aufmerksamkeit wird unter mentaler Anstrengung über einen längeren Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Variiert wird die Häufigkeit der Reize. Bei niedriger Reizdichte spricht man von Vigilanz, bei hoher Reizdichte von Daueraufmerksamkeit.

Seit jeher wurden Aufmerksamkeitsstörungen als eines der zentralen Symptome der Schizophrenie verstanden. Hierzu schrieb Kraepelin in seinem Lehrbuch: „Ganz allgemein geht ihnen Neigung und Fähigkeit ab, ihre Aufmerksamkeit aus eigenem Antriebe stark und dauernd anzuspannen. Oft ist es schwierig, sie überhaupt zum Aufmerken zu bringen.“ (Kraepelin, 1913). Generell stellt sich bei neuropsychologischen Untersuchungen die Frage, welches Patientenkollektiv eingeschlossen wurde, d.h. ob es sich um ersterkrankte oder chronische Patienten handelt, das Patientenkollektiv behandelt oder unbehandelt ist. Lussier und Stip belegen in einer neuropsychologischen Studie, dass sich unbehandelte schizophrene Patienten bei den Aufmerksamkeitsspannen, der selektiven wie auch der geteilten Aufmerksamkeit von gesunden Probanden signifikant unterscheiden (Lussier und Stip, 2001). Auch der Bereich der Daueraufmerksamkeit ist beeinträchtigt. Nüchterlein und Kollegen demonstrierten ein signifikantes Defizit der Daueraufmerksamkeit - gemessen mit dem Continuous Performance Test CPT- sowohl bei Patienten während einer akuten psychotischen Phase, wie auch in einem stabilen, remittierten Zustand (Nuechterlein, 1991), so dass diese kognitive Beeinträchtigung als Trait-Marker interpretiert werden kann. Zudem konnten auch bei den Kindern erkrankter Personen subtile Defizite nachgewiesen werden (Nuechterlein et al., 1994). Der CPT dient demnach als hoch sensibles Maß für die Differenzierung von Gesunden zu schizophren Erkrankten, unabhängig vom klinischen Status wie auch bereits vor Krankheitsausbruch erfassbar (Cornblatt und Keilp, 1994). Longitudinalstudien, die Patienten ab dem Zeitpunkt der Erstmanifestation über mehrerer Jahre verfolgen, belegen insgesamt entweder leichte Verbesserungen oder ein persistierendes Defizit. So demonstrierten Hoff et al. (Hoff et al., 2005) in einer 10 Jahres-Verlaufsuntersuchung einen signifikanten kognitiven Abbau bei Erstmanifestation, der sich über den Zeitraum von 10 Jahren stabilisierte, wobei sie im Bereich der Aufmerksamkeit einen Test zur selektiven Aufmerksamkeit einsetzten. Dreizehn der eingeschlossenen Patienten erfüllten nach 10 Jahren die Kriterien für eine chronische Schizophrenie, 3 die Kriterien für eine schizoaffektive Störung und 2 der Patienten waren in einem remittierten Status (13 mit atypischen Neuroleptika, 3 mit typischen, 3 erhielten Lithium). Auch eine Verlaufsuntersuchung über 5 Jahre untermauert diese Ergebnisse (Albus et al., 2006), wobei bei dieser Untersuchung ein Maß für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zur Anwendung kam, bei dem nach 5 Jahren noch leichte negative und positive Symptome vorlagen (alle Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien für eine Schizophrenie). Bei beiden genannten Studien erhielten alle Patienten beim ersten Untersuchungszeitpunkt bereits typische Neuroleptika, so dass die in-

italen Effekte neuroleptischer Behandlung nicht erfasst werden konnten. Harris und Kollegen (Harris et al., 2007) analysierten in einer 2-wöchigen offenen Anwendungsbeobachtung, bei Gabe sowohl typischer wie auch atypischer Neuroleptika, diese initialen Behandlungseffekte. Dazu verglichen sie die Leistungsveränderungen in einem Test zur selektiven Aufmerksamkeit bei 2 Patientenkollektiven. Die erste Gruppe war bei Studieneinschluss bereits behandelt, die zweite hingegen unbehandelt. Der Vergleich der Verbesserung ergab nur für die Gruppe der zum Studieneinschluss unbehandelten Patienten eine signifikante Leistungsverbesserung. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass bei beiden Patientengruppen zu beiden Messzeitpunkten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant schlechtere Aufmerksamkeitsleistungen beobachtet wurden. Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass Aufmerksamkeitsdefizite in allen Krankheitsstadien und unabhängig vom Medikamentenstatus vorhanden sind und relativ stabil persistieren.

3.2 Gedächtnis

Der Begriff Gedächtnis umschreibt das Lernen, Einspeichern und Abrufen/Wiedererkennen von Information. Das Kurzzeitgedächtnis bezeichnet eine Informationsspeicherung mit begrenzter Kapazität über einen Zeitraum weniger Sekunden. Das ursprüngliche, einfache Konzept von Atkinson und Shiffrin (Atkinson und Shiffrin, 1968) wurde im Laufe der Zeit durch Arbeitsgedächtnismodelle erweitert. In der vorliegenden Arbeit wird diese spezifische Gedächtnisleistung wegen ihrer ausgeprägten exekutiven Anteile unter dem anschließenden Punkt „Exekutive Funktionen“ genauer definiert. Der Begriff Langzeitgedächtnis umschreibt die dauerhafte Speicherung von Information und soll prinzipiell keine Begrenzungskapazität aufweisen. Gedächtnisdefizite können selektiv das Kurz- oder Langzeitgedächtnis für verbales bzw. visuelles Material betreffen. Auch wird weiter in implizite vs. explizite Gedächtnisleistungen unterschieden. Bei unbehandelten schizophrenen Patienten wurde eine Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses gefunden (Saykin et al., 1991; Hill et al., 2004). Auch das Langzeitgedächtnis erscheint defizitär (Saykin et al., 1991; Hill et al., 2004). Vergleichbare Befunde finden sich auch bei chronischen, behandelten Patienten (Paulsen et al., 1995; Gold et al., 1992). Longitudinalstudien demonstrieren, dass sich die zu Beginn der Erkrankung gefunden mnestiche Defizite sowohl über einen Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren (Albus et al., 2006), wie auch von 10 Jahren (Hoff et al., 2005) nachweisen lassen. Bei beiden genannten Längsschnittuntersuchun-

gen wurden ersterkrankte Patienten eingeschlossen, die aber bereits neuroleptische Medikation erhielten. Zudem konnten bei Hoff et al. (Hoff et al., 2005) keine Zusammenhänge zwischen der Veränderung der klinischen Symptomatik und den kognitiven Leistungen gefunden werden. Auch eine frühere Studie belegt im direkten Vergleich von ersterkrankten und chronischen Patienten keine Unterschiede der verbalen Gedächtnisdefizite (Censits et al., 1997). Auch bei Tests zu assoziativen Gedächtnisleistungen schneiden ersterkrankte unbehandelte Patienten schlechter ab als ein gesundes Kontrollkollektiv (Lussier und Stip, 2001), wie auch behandelte Patienten mit rezidivierenden Episoden (Waters et al., 2004; Danion et al., 1999). Zudem erscheint das Lernen von Assoziationen noch defizitärer als das Lernen einzelner Information zu sein (Danion et al., 1999; Waters et al., 2004). Die These eines ausgeprägteren verbalen Gedächtnisdefizits im Gegensatz zu Störungen des visuellen Gedächtnisses konnte in ausführlichen neuropsychologischen Untersuchungen an behandelten Patienten nicht belegt werden (Rushe et al., 1999; Tracy et al., 2001). Dass eine kleinere Patientengruppe insbesondere im sprachlichen Bereich Beeinträchtigungen aufweist, während übrige Patienten eher globale Defizite zeigen, führt in Metaanalysen zu einem Überwiegen der verbalen mnestischen Defizite. Dies lässt die Annahme zu, dass das verbale Gedächtnis immer beeinträchtigt ist, während andere Gedächtnisbereiche nur bei einem Teil der Patienten Defizite aufweisen (Wexler et al., 1998).

Implizite Gedächtnisinhalte stehen weniger im Forschungsinteresse. Zudem erscheinen sie im Gegensatz zu expliziten Inhalten auch bei unbehandelten Patienten weitgehend erhalten (Lussier und Stip, 2001).

Prinzipiell stellt sich die Frage, ob Gedächtnisdefizite die sekundäre Folge ausgeprägter Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen darstellen. Eine Studie, in der der Effekt von Aufmerksamkeitsdefiziten bei Schizophrenie durch eine Kovarianzanalyse analysiert wurde, demonstriert jedoch einen geringen Einfluss von Aufmerksamkeitsstörungen auf Langzeitgedächtnisleistungen (Kenny und Meltzer, 1991). Zusammenfassend erscheint auch das Ausmaß der Gedächtnisstörungen so ausgeprägt, dass sie nicht als sekundäre Folge basaler Aufmerksamkeitsdefizite interpretiert werden können (Aleman et al., 1999).

3.3 Exekutive Funktionen

Unter exekutiven Funktionen werden mentale Prozesse höherer Ordnung verstanden, die eine Verhaltenssteuerung unter Berücksichtigung der Umweltbedingungen ermöglichen. Diese kognitiven Leistungen umfassen verschiedene Komponenten (Smith und Jonides, 1999):

- Aufmerksamkeit und Inhibition
- Ablauforganisation
- Planen
- Überwachen/Monitoring
- Kodierung

Oft wird der Terminus „exekutive Funktionen“ als Sammelbegriff für alle Leistungen verwendet, die die verschiedensten Steuerungsfunktionen unseres kognitiven Systems übernehmen. Es existieren viele Vernetzungen zu Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen. Aufgaben mit Anforderungen an selektive Aufmerksamkeit (siehe auch Punkt 3.1.) haben z.B. insofern exekutive Anteile, als dass die Reaktion auf irrelevante Reize unterdrückt werden muss. Schädigungen der für exekutive Funktionen besonders bedeutsamen frontalen Gehirnregionen führen typischerweise zu Verhaltensmustern wie vorschnellem Handeln und der reduzierten Fähigkeit, relevante und irrelevante Information unterscheiden zu können. Auch haben Aufgaben mit Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis bedeutende und ausschlaggebende exekutive Anteile. Der Terminus des Arbeitsgedächtnis beinhaltet das gleichzeitige kurzfristige Behalten und Manipulieren von Informationen. Folglich werden dazu exekutive Prozesse wie Überwachung (fortwährende Prüfung und Aktualisierung der Inhalte) und Kodierung (zeitliche und örtliche Kodierung von Gedächtnisinhalten) beansprucht. In den letzten Jahren stand besonders dieses kognitive Teilgebiet im Forschungsinteresse und wird als Kernstück der die Schizophrenie begleitenden kognitiven Störungen gesehen (Silver et al., 2003; Snitz und Daum, 2001). Zur Erfassung von Arbeitsgedächtnisleistungen wird vielfach eine „n-back“ Aufgabe eingesetzt. Die Aufgabe während eines „n-back“ Paradigmas besteht in der Erkennung eines Reizes während der Darbietung einer sukzessiven Reihe von Stimuli, der „n“ Präsentationen zuvor bereits präsentiert wurde. Dabei zeigen unbehandelte Patienten mit einer Erstmanifestation sowohl

eine erhöhte Fehleranzahl bei steigenden Anforderungen wie auch verlangsamte Reaktionszeiten (Krieger et al., 2005). Auch bei Patienten mit einem chronischen Krankheitsverlauf lassen sich ausgeprägte Arbeitsgedächtnisdefizite nachweisen (Silver et al., 2003).

Der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) ist ein weiterer, häufig verwendeter Test zur Untersuchung kognitiver Defizite bei schizophrenen Patienten (Fey, 1951; Volz, 2000). Bei dieser Untersuchung werden v.a. die Fähigkeit zur Konzeptbildung, wie auch kognitive Flexibilität gemessen. Meist können behandelte wie auch unbehandelte schizophrene Patienten weniger Konzepte zuordnen und haben stärkere perseverative Tendenzen (Snitz und Daum, 2001). Selbst gesunde Verwandte schizophrener Patienten zeigen bei diesem Test signifikant mehr perseveratorische Fehler (Franke et al., 1992).

Im Verlauf der Krankheit kommt es zu Veränderungen im exekutiven Leistungsprofil. Während zu Beginn v.a. Planungsfähigkeiten und Strategiebildung beeinträchtigt sind, sind im fortgeschrittenen Stadium die Konzepterkennung und das Inhibieren vormals richtiger Lösungswege stärker gestört (Hutton et al., 1998).

4 Psychopharmakologie

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf der Evaluation moderner psychopharmakologischer Behandlung auf kognitive Defizite und deren vermuteten zugrundeliegenden neurobiologische Korrelate. Während bis in die zweite Hälfte des letzten Jahrhunderts schizophrene Patienten gewöhnlich in Anstalten untergebracht und „verwahrt“ wurden, verbesserte sich die Situation drastisch ab 1950 durch die Entdeckung der Wirkmechanismen der Neuroleptika auf psychotische Symptome. Der gemeinsame Nenner der Vielzahl an Psychopharmaka ist die Blockade postsynaptischer D2 Rezeptoren (Dopamin). Neben diesem Neurotransmitter spielt auch die Interaktion mit anderen Typen, z.B. Serotonin oder Glutamat eine Rolle bei der antipsychotischen Wirksamkeit. Bei der medikamentösen Behandlung mit typischen Antipsychotika der ersten Generation liegt die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres ein Rezidiv zu entwickeln, bei ca. 30 Prozent. Da die Beeinflussung neurokognitiver Defizite und negativer Symptomatik nicht als ausreichend bewertet werden kann, das Risiko für tardive Dyskinesien erhöht und die Patientencompliance oft geringer ist, werden sie heute nicht mehr als Mittel der ersten Wahl verwendet (Lehman et al., 2004). Ein wichtiger Pfeiler bei der Therapie schizophrener Störung stellt die Verbesserung der bestehenden, ausgeprägten kognitiven Störungen dar. Ein günstiger Effekt auf kognitive Störungen speziell durch den Einsatz atypischer Neuroleptika konnte in vielen Untersuchungen bestätigt werden (Borison, 1996; Green et al., 1997; Gallhofer et al., 1996; Rossi et al., 1997; Stip und Lussier, 1996; Riedel et al., 2007).

4.1 Wirkungsprofile typischer und atypischer Neuroleptika

Atypische Neuroleptika zeichnen sich im Vergleich zu typischen Neuroleptika durch ein geringeres Risiko extrapyramidalen Nebenwirkungen, bessere Wirksamkeit auf negative Symptomatik und Kognition aus (Möller, 2000). Typische und atypische Neuroleptika unterscheiden sich in ihren pharmakologischen Wirkprofilen. Dabei steht vor allem das dopaminerge und serotonerge System im Mittelpunkt. Es werden 5 Subtypen von Dopaminrezeptoren unterschieden. D1 und D5 Rezeptoren werden zur D1 Rezeptorfamilie, D2, D3 und D4 Rezeptoren zur D2 Rezeptorfamilie zusammengefasst. Innerhalb des serotonergen System sind zum aktuellen Zeitpunkt 19 Rezeptortypen bekannt, wobei atypische Neuroleptika an den 5HT1 und 5HT2 Rezeptoren binden.

Im Folgenden seien einige oft verwendete Atypika mit ihren Wirkungsprofilen aufgelistet:

1. Clozapin: Dopaminantagonist, niedrige Affinität für D1, D2, D3, D5 Rezeptoren, hohe Affinität für D4 Rezeptoren
2. Risperidon: sehr starker Dopaminantagonist, hemmt die Funktion der postsynaptischen Dopaminrezeptoren, zudem 5HT2A Antagonist
3. Olanzapin: hohe Affinität für Dopamin- und Serotoninrezeptoren, niedrigerere Affinität für histaminerge, cholinerge, muskarinerge und alpha-adrenerge Rezeptoren
4. Quetiapin: D1, D2, 5HT1A und 5HT2 Rezeptorantagonist
5. Ziprasidon: hohe Affinität für Dopaminrezeptoren (insbesondere D2), Serotoninrezeptoren und alpha-adrenerge Rezeptoren, mittelmäßig ausgeprägte Affinität für histaminerge Rezeptoren, Hemmung der synaptischen Serotonin- und Norepinephrinaufnahme
6. Olanzapin: Dopaminantagonist (insbesondere D1, D2)
7. Amisulprid: selektiver Dopaminantagonist (insbesondere D2, D3)
8. Aripiprazol: partieller D2 und 5HT1A Agonist, 5HT2A Antagonist

Im Hinblick auf das dopaminerge System besteht eine der pharmakologischen Besonderheiten der Atypika im Vergleich zu konventionellen Neuroleptika in der topographischen Selektivität. So binden atypische Neuroleptika bevorzugt an D2 Rezeptoren des limbischen Systems an, während Typika gleichermaßen im limbischen wie auch striatalen System an D2 Rezeptoren ansetzen (Möller, 2000). Auch wurden spezifische Bindungen an Dopaminrezeptorsubtypen als atypisches Charakteristikum postuliert (Meltzer et al., 1989). Die klassischen Neuroleptika Haloperidol oder Perphenazin blockieren den D2, jedoch kaum die D1 Rezeptoren. Die Beobachtung, dass das atypische Neuroleptikum Clozapin die D1 und D2 Rezeptoren in ähnlichem Maße blockiert, wurde mit einem besseren antipsychotischen Effekt und weniger extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht (Nordström et al., 1993). Die Blockade der D2 Rezeptoren ist fast allen neuroleptischen Substanzen gemein, wobei sich die Stärke der Affinität für D2 Rezeptoren sehr unterschiedlich darstellt. Affinität definiert sich durch die Bindungsrate der Substanz an den Rezeptor und die Dissoziationsrate der Substanz vom Rezeptor (Kapur und Seeman, 2000). Kapur und Seeman demonstrierten

in ihren Untersuchungen, dass sich die Affinitätsunterschiede der verschiedenen Neuroleptika vollständig durch die Geschwindigkeit der Dissoziation von den D2 Rezeptoren determinieren. Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse postulieren die Autoren, dass eine höhere Dissoziationsrate den spezifischen Wirkmechanismus der atypischen Neuroleptika darstellt (Kapur und Seeman, 2000). Als weiteres Merkmal des atypischen Profils wird der Einfluss auf das serotonerge System gesehen, insbesondere die Blockade des 5HT2 Rezeptors (Kane et al., 1996). Da aber auch mehrere typische Neuroleptika (Chlopromazin, Thioridazin und Flupenthixol) ebenfalls als 5HT2 Blocker fungieren, kann die spezifische Bedeutung dieser Blockade für atypische Neuroleptika nicht als bewiesen angesehen werden. Möglicherweise liegt die Spezifität im besonderen Verhältnis der 5HT2 zur D2 Blockade, im Sinne einer wesentlich stärkeren 5HT2 Blockade bei atypischen Wirkstoffen (Roth et al., 1995). Die therapeutische Wirkung kombinierter 5HT2 und D2 Blocker wird in der Folge der Blockade kortikaler 5HT2 und limbischer D2 Rezeptoren gesehen (Chouinard et al., 1993). Dabei führt die kortikale 5HT2 Blockade in dieser Hirnregion zu einer höheren Dopaminfreisetzung, assoziiert mit einem positiven Effekt auf Negativsymptomatik und kognitive Funktionen (Green et al., 1997). Die verminderte dopaminerge Transmission in den Basalganglien, als Folge der D2 Blockade, wird teilweise durch die 5HT2 Blockade antagonisiert. Dadurch verringert sich das Risiko extrapyramidaler Nebenwirkungen (Ereshefsky und Lacombe, 1993). Aufgrund der Beobachtung, dass das atypische Neuroleptikum Clozapin nur schwach an D2, jedoch stark an D4 Rezeptoren bindet wurde die Hypothese aufgestellt, dass das spezifische D4 Rezeptor Bindungsprofil dieser Substanz das atypische Wirkprofil charakterisiert. Allerdings zeigen einerseits auch typische Neuroleptika wie Fluphenazin und Thioridazin eine hohe D4 Affinität, andererseits ist die D4 Affinität nicht allen atypischen Substanzen gemein (Roth et al., 1995). Beim aktuellen Stand der Forschung ist es noch unklar, ob eine spezifische D4 Affinität die antipsychotische Wirksamkeit erhöht (Möller, 2000).

4.2 Behandlungseffekte atypischer Neuroleptika auf die Kognition

Die Entdeckung der Neuroleptika führte zu einer enormen Verbesserung der Behandlung der Schizophrenie. Während die Neuroleptika der ersten Generation die Positivsymptomatik der Schizophrenie erstmals erfolgreich behandeln konnten, ist ihre Wirksamkeit auf kognitive Beeinträchtigungen bei den meisten Patienten als gering einzustufen (Mishara und Goldberg,

2004). Im Hinblick auf die Entwicklung der atypischen Neuroleptika steht die Verbesserung der kognitiven Störungen im Mittelpunkt. Ältere Studien zur Wirksamkeit auf der kognitiven Ebene belegen einen deutlichen Effekt der Neuroleptika der zweiten Generation, wobei zu betonen ist, dass aufgrund methodologischer Probleme (fehlende Kontrollgruppen und Randomisierung) die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren sind (Harvey und Keefe, 2001). Doch bestätigen auch die Ergebnisse einiger randomisierter Doppelblind-Studien, dass atypische im Vergleich zu typischen Neuroleptika einen stärkeren Effekt auf kognitive Defizite haben. Dies konnte für Clozapin (Potkin et al., 2001), Olanzapin (Keefe et al., 2004), Ziprasidon (Harvey et al., 2004) und Risperidon (Bilder et al., 2002; Green et al., 1997) gezeigt werden. Es muss jedoch festgehalten werden, dass trotz der beobachteten signifikant stärkeren Effekte der Atypika auf spezifische kognitive Bereiche, im Hinblick auf ein globales, allgemeines kognitives Funktionsniveau Ergebnisse vorliegen, die diesbezüglich eine vergleichbare Wirksamkeit typischer und atypischer Neuroleptika belegen (Harvey et al., 2005; Keefe et al., 2004; Harvey et al., 2004; Bilder et al., 2002). Limitierungen der zuletzt zitierten Studien liegen in den Charakteristika der eingeschlossenen Patientenkollektive. So wurden größtenteils Patienten rekrutiert, bei denen typischerweise bei früheren Behandlungsversuchen nur eine geringe therapeutische Wirksamkeit nachweisbar war. Diesen Bias vermeidend, untersuchten Purdon et al. (Purdon et al., 2000) die differentiellen Effekte von Haloperidol, Olanzapin und Risperidon bei schizophrenen Patienten in einem frühen Krankheitsstadium. Im Vergleich dieser drei Substanzen zeigte sich vor allem ein signifikant stärkerer Effekt von Olanzapin auf mnestiche Leistungen. Wie die vorangestellte Übersicht der atypischen Neuroleptika und die Diskussion um die gemeinsamen Merkmale der Atypika im Gegensatz zu den Typika verdeutlichen, weisen die verschiedenen Atypika sehr unterschiedliche Wirkprofile auf. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Substanz Aripiprazol charakterisiert sich durch ein sehr spezielles Wirkprofil, so dass Studien zur Wirksamkeit auf klinische Symptomatik und Kognition gesondert dargestellt werden (siehe Punkt 4.4 dieser Arbeit).

4.3 Behandlungseffekte von Neuroleptika auf funktioneller Ebene

Querschnittsuntersuchungen

Differentielle Medikationseffekte bei schizophrenen Erkrankungen wurden oft im Rahmen von Querschnittsanalysen bei Patientengruppen mit unterschiedlicher Medikation untersucht.

Ramsey und Kollegen (Ramsey et al., 2002) verglichen die zerebralen Aktivierungen nie pharmakologisch behandelter Patienten (n=13) mit einer Patientengruppe unter atypischer Medikation (5x Olanzapin, Medianwert der Dosis zum Zeitpunkt der fMRT-Untersuchung 10mg/Tag; 5xClozapin, Medianwert der Dosis zum Zeitpunkt der fMRT-Untersuchung 300mg/Tag) unter Verwendung eines Paradigmas des deduktiven Denkens als Teilbereich der exekutiven Funktionen. Nach einer Korrektur der fMRT-Daten für die beobachteten Testleistungen (beide Patientengruppe zeigten moderat schlechtere Testleistungen als das Kontrollkollektiv) unterschieden sich Patienten unter neuroleptischer Medikation bezüglich zerebraler Signalveränderungen nicht von der gesunden Kontrollgruppe. Nie behandelte Patienten wiesen hingegen im Vergleich zu gesunden Teilnehmern eine gesteigerte globale Hirnaktivierung auf. Dieses Ergebnis wird von den Autoren als „normalisierte“ neuronale Effizienz der neuroleptika-behandelten Patienten interpretiert.

Auch die Studie von Jones und Kollegen (Jones et al., 2004) analysiert die neurobiologischen Korrelate exekutiver Funktionen bei Schizophrenie. Während der Bearbeitung einer Aufgabe zur verbalen Flüssigkeit zeigte sich bei Patienten, die Quetiapin einnahmen (n=8, durchschnittliche Tagesdosis von 364mg Quetiapin, Medianwert der Behandlungsdauer 5.5 Monate) im Vergleich zu noch nie behandelten schizophrenen Patienten (n=7) eine gesteigerte Aktivierung frontaler Hirnregionen. Aus dem Bereich der Motorik lassen die Ergebnisse von Braus (Braus et al., 1999) unter Verwendung eines einfachen motorischen Paradigmas auf eine selektive Aktivierungsminderung sensomotorischer Areale bei Patienten unter typischer Medikation (n=13, 7xFlupenthixol, 1xClophentixol, 4xHaloperidol, 1x Bromperidol, durchschnittliches Chlorpromazinequivalent 182mg/Tag) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (n=15) schließen. Dieser Effekt fand sich weder in atypisch behandelten (n=13, 10x Clozapin durchschnittliche Dosis 180.6mg/Tag; 3x Risperidon, durchschnittliche Dosis 5mg/Tag) noch bei noch niemals behandelten Patienten (n=14). Beide Medikamentengruppen zusammengefasst demonstrierten reduzierte Aktivierungen der SMA im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und niemals behandelten Patienten.

Die Störung der „Prepulse-Inhibition“ (PPI) des Blinkreflexes bei schizophrenen Patienten gibt einen Hinweis auf „präkognitive“ Störungen früher Informationsverarbeitungsprozesse (Volz, 2000). Der Blinkreflex wird durch eine Schreckreaktion ausgelöst. Durch einen vorhergehenden Warnreiz wird diese Schreckreaktion abgemindert (prepulse inhibition). Bei schizophrenen Patienten ist dies im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nicht der Fall, d.h. die

Patienten weisen eine gesteigerte Reaktion (Blinzeln) auf. Dieser Befund wird mit einem Verlust der sensorischen Filterfunktion in Zusammenhang gebracht. Kumari et al. (Kumari et al., 2007) untersuchten den Effekt typischer (n=10, 5xHaloperidol, 2x Chlorpromazin, 3x Flupenthixol, durchschnittliches Chlorpromazinäquivalent 430mg/Tag) im Vergleich zu atypischer Behandlung (10x Risperidon, durchschnittliche Dosis 3.9mg/Tag; 10xOlanzapin, durchschnittliche Dosis 18mg/Tag) auf die PPI und deren zerebralen Korrelate. Auf der Verhaltensebene zeigten alle Patientengruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine reduzierte PPI, wobei die mit Atypika behandelte Patientengruppe eine deutlich weniger ausgeprägte PPI Reduzierung aufwies als die mit Typika behandelten Patienten. In gesunden Kontrollprobanden ist die PPI mit Veränderungen des BOLD Signal in Striatum, Thalamus, Hippokampus, temporal, inferior frontal und parietalen Regionen assoziiert. Nur Patienten unter atypischer Behandlung, aber nicht unter typischer Behandlung zeigten Aktivierungen in PPI relevanten Regionen. Die Autoren werten ihre Studienergebnisse als vorläufigen Befund einer partiellen Wiederherstellung gestörter zerebraler Funktionen.

Ein Problem von Querschnittsuntersuchungen liegt in der Heterogenität des Erkrankungsbildes der Schizophrenie. Um Medikationseffekte an verschiedenen Patientengruppen zu analysieren, müssten die untersuchten Patientenkollektive bezüglich klinischer Symptomatik, Erkrankungsdauer und Vorbehandlung vergleichbar sein, was in der Praxis oft nur schwer realisierbar ist. Längsschnittuntersuchungen bieten den Vorteil, ein identisches Kollektiv über den Verlauf einer pharmakologischen Behandlung zu beobachten.

Längsschnittuntersuchungen

Insgesamt liegen nur wenige longitudinale-fMRT Untersuchungen zu den Effekten psychopharmakologischer Behandlung vor. Eine Arbeitsgedächtnisstudie von Honey et al. (Honey et al., 1999) an 20 chronischen schizophrenen Patienten demonstriert vor und sechs Wochen nach Umstellung von Haloperidol auf Risperidon eine Mehraktivierung im präfrontalen Kortex und posterior-parietalen Arealen nach Umstellung. Dazu wurden 10 Patienten, die weiterhin Haloperidol einnahmen, mit 10 Patienten, die auf das Atypikum Risperidon umgestellt wurden, verglichen. In den Behandlungswochen lag die durchschnittliche Dosis von Risperidon bei 283mg/Tag, von Haloperidol bei 195 mg/Tag. Einen möglichen Bias stellt die bei Studienbeginn signifikant stärker ausgeprägte Psychopathologie der Risperidongruppe dar.

Die Hypothese der Hypofrontalität schizophrener Patienten bestätigend, belegen auch die Ergebnisse von Meisenzahl et al. (Meisenzahl et al., 2006) Aktivierungssteigerung im VLPFC nach einer 12-wöchigen monotherapeutischen Behandlung mit dem Atypikum Quetiapin. Bei dieser Studie wurden 12 schizophrene Patienten eingeschlossen, davon 9 noch nie behandelte, erkrankte Patienten. Zum zweiten Messzeitpunkt betrug die durchschnittliche Dosis Quetiapin 566.7 mg/Tag. Zudem zeigte sich auch eine Verbesserung der Testleistung im verwendeten Arbeitsgedächtnisparadigma.

Stip et al. (Stip et al., 2005) beobachteten ebenfalls eine Zunahme der Aktivierungen präfrontaler Regionen unter Verwendung eines Emotionsparadigmas, bei dem den Studienteilnehmern traurige Filmsequenzen präsentiert wurden. Die Aktivierungszunahmen waren mit der Abnahme affektiver Symptome (sozialer Rückzug, Affektverflachung) assoziiert. Bei dieser Studie wurden 12 Patienten mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 5 Jahren eingeschlossen, die Behandlungsdauer mit Quetiapin wies einen Medianwert von 5.5 Monaten auf mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 529 mg Quetiapin. Die Umstellung auf Quetiapin erfolgte auf der klinischen Überlegung, persistierende negative Symptome zu vermindern.

Ebenfalls unter Verwendung eines Emotionsparadigmas demonstrierte eine 6-monatige Verlaufsuntersuchung bei erkrankten schizophrenen Patienten vor Behandlungsbeginn verminderte Aktivierungen im anterioren cingulären Kortex, orbitofrontalen und temporalen Arealen, wie auch dem Hippokampus im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Therapiebedingte Aktivierungssteigerungen fanden sich in prä- und postzentralen, wie auch inferior temporalen und frontalen Arealen (Reske et al., 2007). Bei dieser Untersuchung erhielten die 10 erkrankten Patienten entweder Haloperidol oder Risperidon. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 2 Medikamentengruppen belegt werden. Des Weiteren basieren die Befunde auf einem sehr niedrigen und für multiple Vergleich unkorrigierten Signifikanzlevel von $p < 0.005$.

Wie auch bei neuropsychologischen Untersuchungen stellt sich bei fMRT-Studien die Frage, inwieweit frühere Behandlungsversuche die Ergebnisse beeinflussen oder ob die Auswahl des Patientenkollektivs (Behandlungsumstellung nach früheren wenig effektiven medikamentösen Therapien) zu einer möglichen Ergebnisverzerrung führten. Um diese Einflussgröße zu kontrollieren untersuchten Snitz und Kollegen (Snitz et al., 2005) 11 erkrankte, nie behandelte schizophrene Patienten vor und nach 4 Wochen mit atypischer Neuroleptikabehandlung (7x Risperidon, 3x Olanzapin, 1x Quetiapin). Nach Behandlung zeigen die Studienergebnisse während

einer kognitiven Aufgabe zu räumlichen Aufmerksamkeitsleistungen eine gesteigerte Aktivierung des anterioren cingulären Kortex, jedoch nicht des DLPFC. In beiden Regionen war in unbehandeltem Status eine Hypoaktivierung der Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu beobachten. Obwohl motorische Funktionen nicht primär kognitiven Leistungen zuzurechnen sind, seien an dieser Stelle auch Longitudinalstudien zur Wirksamkeit neuroleptischer Medikation auf motorische Prozesse dargestellt. Vor dem Hintergrund des Konzepts der kognitiven Dysmetrie (Andreasen, 1999), welches eine gestörte Konnektivität der den kognitiven Operationen zugrunde liegenden zerebralen Netzwerke postuliert, untersuchten Stephan et al. (Stephan et al., 2001) die Effekte einer pharmakologischen Behandlung mit Olanzapin auf die funktionelle zerebelläre Konnektivität. Dazu wurden 6 schizophrene Patienten (zur Erstuntersuchung unbehandelt und 3 Wochen später mit einer durchschnittlichen Dosis Olanzapin von 11.6 mg/Tag) mittels eines einfachen motorischen Paradigmas untersucht. Nach 3 Wochen wurde eine Normalisierung der zerebellären Aktivierung von Patienten an die gesunde Kontrollgruppe demonstriert. Zudem zeigte sich eine Verbesserung der funktionellen Konnektivität zwischen Kleinhirn und nicht-motorischen Hirnregionen, wie dem präfrontalen Kortex und dem Thalamus, als Bestandteile des Konzepts der kognitiven Dysmetrie. Einfache motorische Paradigmen sind ein fester Bestandteil der funktionellen Schizophrenieforschung und bieten den Vorteil vielfach replizierter, reliabler Befunde an Gesunden wie auch an schizophrenen Patienten. Bertolino et al. (Bertolino et al., 2004) analysierten unter Anwendung eines einfachen motorischen Paradigmas, ebenfalls wie Stephan und Kollegen, die Folge einer Behandlung mit Olanzapin. Siebzehn unbehandelte Patienten wurden nach 4 und 8 Wochen Olanzapineinnahme (durchschnittliche Dosis 20.3 mg/Tag) mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es wurde eine zunehmende Rückbildung der Hypoaktivierung sensomotorischer Areale bei gleichzeitig persistierender Lateralisierungsstörung aufgezeigt.

4.4 Das atypische Neuroleptikum Aripiprazol

Aripiprazol (siehe Abbildung 2) als Vertreter der atypischen Neuroleptika ist unter dem Markennamen Abilify im Handel erhältlich und wird durch Bristol-Myers Squibb und Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.. vertrieben.

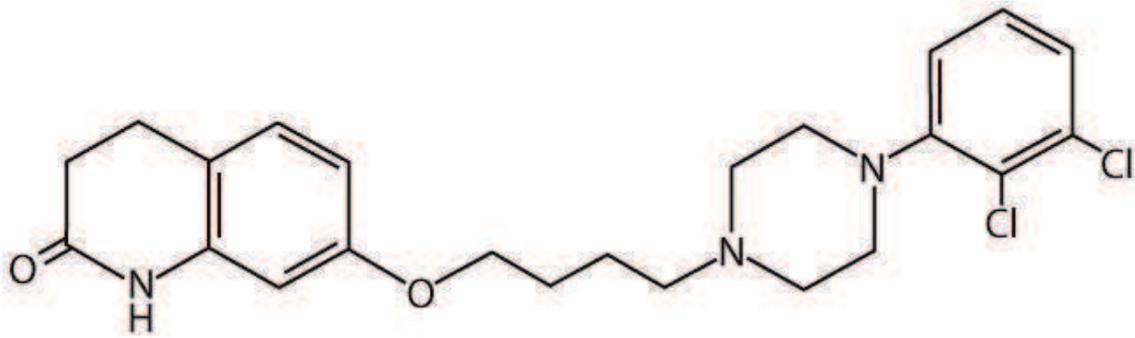


Abb. 2: Chemische Struktur von Aripiprazol; Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Aripiprazol.png>

Die vom Hersteller empfohlene therapeutische Dosis beträgt 15 bis 30 mg pro Tag. Die Wirkung setzt nach ca. 2 bis 3 Wochen ein. Das atypische Neuroleptikum Aripiprazol, ein Vertreter der dritten Atypika-Generation, verhält sich als partieller Agonist am D₂- und 5-HT_{1A}-Rezeptor. Zusätzlich wirkt es als voller Antagonist am 5-HT_{2A} Rezeptor. Die partielle agonistische Wirkung von ca. 30% (Burriss et al., 2002) soll v.a. am Dopaminhaushalt mesokortikaler und mesolimbischer Strukturen ansetzen (Stahl, 2001), wobei eine Hemmung der dopaminergen Überstimulierung bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer basalen dopaminergen Aktivität angenommen wird. Obwohl Aripiprazol auch mit den 5HT Rezeptorsubtypen interagiert, konnte demonstriert werden, dass der partielle Agonismus an den D₂ Rezeptoren das für sein pharmakologisches Wirkprofil hervorstechende Merkmal darstellt (Kikuchi et al., 1995; Lawler et al., 1999). Ein partieller Agonist besetzt gemäß seiner chemischen Struktur einen bestimmten Rezeptortyp und ersetzt/imitiert einen Neurotransmitter in seiner Wirksamkeit. Im Gegensatz zu einem vollen Agonisten kann er den Rezeptor jedoch nur unvollständig aktivieren. Zudem ist ein partieller Agonist in der Lage, einen vollen Agonisten von den Rezeptoren zu verdrängen, er kann also teilweise die Effekte eines vollen Agonisten hemmen und zeigt folglich auch antagonistische Effekte (siehe Abbildung 3).

Die Untersuchung von Gründer und Kollegen (Gründer et al., 2003) demonstrierte, dass eine klinische Wirkung auf psychotische Symptome nicht wie bei anderen Neuroleptika bei einer D₂ Besetzung von 70-80 Prozent, sondern erst bei einer D₂ Besetzung von 90-95 Prozent auftritt. Dies wird auf die spezifisch für Aripiprazol angenommene „dopaminstabilisierende“ Wirkung zurückgeführt: ein zu hoher Dopamintonus wird abgemildert, ein zu niedriger Tonus ausgeglichen, bedingt durch die in-vitro dopaminantagonistische und intrinsisch dopaminago-

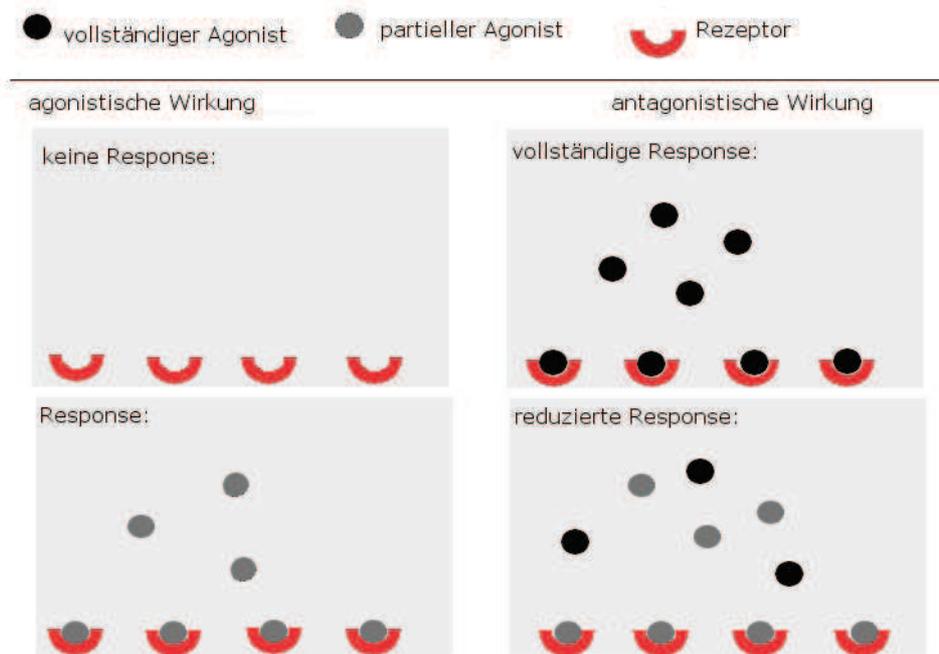


Abb. 3: Wirkmechanismus partieller Agonisten, adaptiert von Lieberman (Lieberman, 2004)

nistische Wirkung. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von allen anderen Neuroleptika und unterstreichen, dass es sich bei Aripiprazol um einen speziellen Wirkmechanismus handelt.

Studien mit dem Fokus auf dem Zusammenhang der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit demonstrierten eine optimale Wirksamkeit bei 15mg/Tag, während eine Dosis von 10 mg/Tag mit einer signifikant weniger effektiven therapeutischen Wirksamkeit verbunden war (Kane et al., 2002; Potkin et al., 2003). PET-Untersuchungen demonstrieren, dass eine 2-wöchige durchschnittliche Aripiprazol Dosis von 2mg/Tag zu einer 70-80 prozentigen Besetzung der striatalen D2 Rezeptoren führt, bei einer Erhöhung auf 30mg/Tag hingegen eine fast 95 prozentige Besetzung im Putamen zu verzeichnen war (Yokoi et al., 2002).

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen extrapyramidale Störungen, Kopfschmerzen, Agitiertheit, Angst, Schlafstörungen, Verdauungsstörungen, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, Benommenheit, Schläfrigkeit, Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens und Akathisie. Teilweise ist auch eine Verschlechterung der psychotischen Symptomatik beobachtet worden (Fernald et al., 2006). Im Hinblick speziell auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen zeigt sich kein Unterschied zwischen einer Behandlung mit Placebo oder Aripiprazol (Saha et al., 2002)

4.4.1 Klinische Studien zur Wirksamkeit von Aripiprazol

Studien zu Effekten psychopharmakologischer Kurzzeitbehandlung belegen eine signifikante Überlegenheit von Aripiprazol gegenüber Placebos (Potkin et al., 2003; Lieberman et al., 2002b). Auch bezüglich des Langzeitverlaufs existieren Befunde, die eine positive Rückfallprophylaxe (Pigott et al., 2003) demonstrieren.

Kurzzeitbehandlung mit Aripiprazol

Kane et al. (Kane et al., 2002) schlossen 414 schizophrene Patienten ein. Sie erhielten über einen Zeitraum von 4 Wochen entweder Aripiprazol (15 bzw. 30 mg/Tag), Haloperidol (10 mg/Tag) oder ein Placebo. Sowohl unter einer Dosis Aripiprazol von 15 wie auch 30 mg/Tag zeigten sich signifikante Verbesserungen der positiven und negativen klinischen Symptomatik. Im Vergleich zur Placebogruppe verbesserte zeigte sich eine signifikant höhere Verbesserung der Symptomatik. Im Vergleich zur Gruppe, die das Typikum Haloperidol erhielt, zeigten sich vergleichbare Verbesserungen wie für die Aripiprazolgruppe.

Eine weitere randomisierte 4-wöchige Studie (n=400) analysierte die Effekte von Aripiprazol (20 bzw. 30 mg/Tag), Risperidon (6 mg/Tag) oder Placebo (Potkin et al., 2003). Gegenüber der Placebogruppe wurden in der Aripiprazolgruppe signifikant höhere Reduktionen der positiven und negativen Symptomatik demonstriert. Die Effekte von Risperidon waren vergleichbar mit den Effekten der Behandlung mit Aripiprazol.

Eine Studie an chronisch schizophrenen Patienten untersuchte die Effekte eines Medikamentenwechsels zu Aripiprazol (Casey et al., 2003). Die 311 Patienten hatten zuvor über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen überwiegend atypische, aber auch typische Neuroleptika erhalten. Nach einer weiteren 8-wöchigen Behandlung mit Aripiprazol wurden Verbesserungen der Positiv- und Negativsymptomatik beobachtet, unabhängig ob die Umstellung auf Aripiprazol (30 mg/Tag) bei Studienbeginn abrupt erfolgte, die bisherige Medikation unter gleichzeitiger Gabe von Aripiprazol (30 mg/Tag) langsam reduziert wurde oder Aripiprazol in den ersten beiden Wochen langsam bis auf 30 mg/Tag aufdosiert wurde, bei gleichzeitiger langsamer Reduzierung der bisherigen Medikation. Zusammenfassend zeigte sich für alle Dosierungen über 2 mg/Tag eine signifikante therapeutische Wirksamkeit Aripiprazols gegenüber Placebo, sowohl für Negativ- wie auch Positivsymptomatik, wie auch bereits in der ersten Behandlungswoche erfassbar (Daniel et al., 2000; Lieberman et al., 2002a).

Langzeitbehandlung mit Aripiprazol

Die Effekte einer Langzeitbehandlung analysierte Pigott (Pigott et al., 2003) an einem Kollektiv von 310 chronischen schizophrenen Patienten. Der Studieneinschluss erfolgte im Falle einer mindestens 2-jährigen Erkrankungsdauer mit durchgehend antipsychotischer Behandlung und einer stabilen klinischen Symptomatik innerhalb der letzten 3 Monate. Die Daten belegen für eine Aripiprazol Dosierung von 15 mg/Tag ein signifikant gemindertes Rückfallrisiko im Vergleich zu einer Placebogruppe. Zudem verbesserte sich das klinische Zustandsbild über den Behandlungszeitraum von 26 Wochen in der Aripiprazolgruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

Eine Untersuchung über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen, die Patienten zum Zeitpunkt eines Rückfalls einschloss, verglich den Behandlungserfolg einer Therapie mit Aripiprazol (n=861, 30mg/Tag) versus Haloperidol (n=433, 10 mg/Tag) (Kasper et al., 2003). Hinsichtlich der Negativsymptomatik zeigte sich ein signifikant stärkerer Effekt Aripiprazols gegenüber Haloperidol, assoziiert mit weniger extrapyramidalen Nebenwirkungen. Sayeh und Kollegen analysierten die Wirksamkeit Aripiprazols (El-Sayeh et al., 2006) auch unter Einbezug bis dato nur über Bristol Myer Squibb direkt erhältlicher Studienergebnisse. Es zeigte sich, dass die Höhe der Dosierungen eine starke Streubreite von 2-30mg/Tag aufwies. Sechs Studien stellten den Vergleich gegen Placebo an, 4 Studien gegen das typische Neuroleptikum Haloperidol, 1 gegen das Typikum Perphenazin, 3 gegen die Atypika Olanzapin und Risperidon. Die Zeiträume dieser klinischen Studien lagen zwischen 12 Wochen und 1 Jahr. Die Autoren postulieren, dass Aripiprazol sich mit Hinsicht auf den globalen Outcome nicht signifikant von den genannten typischen und atypischen Neuroleptika unterscheidet. Zusammenfassend kann von einer mindestens gleichwertigen Wirksamkeit von Aripiprazol gegenüber typischen oder anderen atypischen Neuroleptika bei einer gleichzeitigen guten Verträglichkeit auch unter Langzeitgabe ausgegangen werden: Insbesondere kommt es nur selten zu Bewegungsstörungen, einem Prolaktinanstieg, und EKG-Veränderungen. Auf Grundlage dieser allgemein eher ernüchternden Datenlage hinsichtlich der klinischen Symptomatik, sollte der Fokus auch auf spezifische Aspekte der pharmakologischen Behandlung gelegt werden, wie z.B. speziell der Negativsymptomatik und depressiven Symptome im Rahmen einer schizophrenen Erkrankung. Die partielle agonistische Wirkung am 5HT_{1A} Rezeptor wird

mit der Verringerung affektiver und negativer Symptome der Schizophrenie in Zusammenhang gebracht (Jordan et al., 2002) und die antagonistische Wirkung am 5HT_{2A} Rezeptor mit einer möglichen Verbesserung negativer Symptome und einer Reduzierung extrapyramidaler Nebenwirkungen (Jordan et al., 2002; Ponde und Novaes, 2007). Belegt ist, dass Atypika im Vergleich zu Typika eine stärkere antidepressive Wirkung entfalten (Möller, 2005). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass dieser antidepressive Effekt nicht ausschließlich als sekundäre Folge der Reduktion der positiven Symptome interpretiert werden kann.

4.4.2 Effekte psychopharmakologischer Behandlung mit Aripiprazol auf die Kognition

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch wenige Studien vor, die sich mit den Effekten von Aripiprazol auf kognitive Fähigkeiten befassen. Kern et al. (Kern et al., 2006) untersuchten in einer unverblindeten Studie die Wirkung von Olanzapin (15 mg/Tag) und Aripiprazol (30 mg/Tag) an einem Patientenkollektiv von 169 Personen und einem Longitudinaldesign über einen Zeitraum von 26 Wochen. Dabei wurden 3 Faktoren berücksichtigt: das globale kognitive Funktionsniveau, die exekutiven Funktionen und verbales Lernen. Nach 26 Wochen zeigte sich ein positiver Effekt auf den globalen kognitiven Parametern für beide atypische Neuroleptika. Hinsichtlich der exekutiven Funktionen zeigte sich für beide Behandlungsgruppen keine kognitive Verbesserung. Spezifisch für Aripiprazol zeigte sich ein signifikant größerer Effekt als bei Olanzapin für das verbale Lernen, wobei die größte Verbesserung der Aripiprazolgruppe in den ersten 8 Wochen der Behandlung demonstriert werden konnte. Allerdings war die Höhe der Studienabbrüche für Aripiprazol höher als für Olanzapin, was die Autoren auf die relativ hohe Dosierung Aripiprazols von 30 mg pro Tag, assoziiert mit stärkeren Nebenwirkungen, zurückführen. Die zweite Untersuchung von Levoyer und Kollegen (Levoyer et al., 2007) kann zwar aufgrund der kleinen Fallzahl von 7 schizophrenen Patienten nicht generalisiert werden, deutet jedoch vor allem auf einen positiven Effekt bereits in der ersten Behandlungswoche von Aripiprazol auf Aufmerksamkeitsleistungen bei schizophrenen Patienten hin.

4.4.3 Effekte psychopharmakologischer Behandlung mit Aripiprazol auf funktionaler Ebene

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch keine funktionellen Bildgebungsuntersuchungen zum Behandlungseffekt von Aripiprazol vor.

5 Gedächtnisprozesse und deren neurobiologische Grundlagen

Mit der vorliegenden Arbeit sollen unter anderem hirnfunktionelle Unterschiede zwischen unbehandelten schizophrenen Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe bezüglich assoziativer Gedächtnisprozesse untersucht werden. Um den kognitiven Teilbereich Gedächtnis in seinen unterschiedlichen Aspekten zu verstehen, werden im folgenden Kapitel einerseits unterschiedliche Modellvorstellungen zu mnestischen Leistungen vorgestellt, andererseits die gedächtnisrelevanten zerebralen Regionen und Netzwerke beschrieben.

Zur Strukturierung von Gedächtnisinhalten liegen unterschiedliche Modelle vor. Die von Squire und Tulving entwickelten Modelle haben dabei maßgeblich die Strukturierung des Gedächtnisses nach seinen Inhalten vorangetrieben und sollen im Folgenden näher erläutert werden. Squire (Squire und Knowlton, 1995) unterscheidet primär deklarative und non-deklarative Gedächtnisinhalte. Das SPI Modell (serial, parallel, independent) von Tulving (Tulving, 1995) basiert auf einer hierarchischen Struktur der zu enkodierenden Inhalte.

5.1 Squires Gedächtnismodell

Bei dieser Unterteilung mnestischer Funktionen wird einerseits in deklaratives (explizite, bewusst abrufbare Gedächtnisinhalte) und non-deklaratives (implizites, nehmen ohne Bewusstsein Einfluss auf Verhalten) Gedächtnis unterschieden (Squire und Knowlton, 1995). Non-deklarative Gedächtnisinhalte beinhalten prozedurales Lernen von motorischen oder kognitiven Fertigkeiten, klassisches Konditionieren, nicht-assoziatives Lernen und Priming. Das deklarative Gedächtnis gliedert sich wiederum in Faktenwissen (semantisches Gedächtnis) und autobiographisches Wissen (episodisches Gedächtnis). Diese Unterteilung des Gedächtnisses ist jedoch nicht unumstritten, können doch episodische Ereignisse zu Faktenwissen werden und Faktenwissen in episodische Ereignisse eingebettet sein. Das deklarative Gedächtnis - unabhängig davon, ob semantischen oder episodischen Inhalts - soll dabei im medialen Temporallappen (Hippokampus, entorhinaler Kortex, perirhinaler Kortex, parahippokampaler Kortex) lokalisiert sein. Ferner wird Information in diesen Strukturen lediglich temporär enkodiert, aber nicht dauerhaft gespeichert, wie Befunde an Amnestikern mit primär anterograden Gedächtnisdefiziten,

bedingt durch bilaterale medial-temporale Läsionen untermauern (Zola-Morgan et al., 1986). Patienten mit primär anterograder Amnesie zeigen ein Unvermögen, neu aufzunehmende Information dauerhaft zu speichern. Erinnerungen an zurückliegende Ereignisse aus der Zeit vor der Hirnschädigung sind dabei differentiell betroffen. Sind neben dem Hippokampus auch andere medial-temporale Strukturen (Gyrus parahippokampalis, perirhinaler und entorhinaler Kortex) geschädigt, so weisen sich Gedächtnisdefizite durch einen typischen Zeitgradienten aus, d.h. das Erinnerungsvermögen ist um so schlechter, je näher der Zeitpunkt des Ereignisses und der der Hirnschädigung zusammen liegen. Sehr weit zurückliegend eingespeicherte Information wird meistens sogar vollständig erinnert (Reed und Squire, 1998; Rempel-Clower et al., 1996). Es wird angenommen, dass endgültige und dauerhafte Speicherung im Neokortex stattfindet und somit auch bei medial-temporalen Läsionen (teilweise) noch verfügbar ist. Im Gegensatz zu dieser Modellvorstellung wird andererseits postuliert, dass eine intakte Hippokampusfunktion sowohl für die Einspeicherung wie auch den Abruf von Information - unabhängig vom Zeitpunkt der Einspeicherung- notwendig ist. Auch für diese Annahme finden sich bei Patienten mit medial-temporalen Läsionen Belege (Nadel et al., 2000; Moscovitch et al., 1999). Daten aus funktionellen Bildgebungsuntersuchungen unterliegen vergleichbar widersprüchlichen Befunden und werden im Anschluss an die Erläuterung der Gedächtnismodelle detailliert dargestellt.

5.2 Tulvings Gedächtnismodell

Tulvings SPI (serial, parallel, independent) Modell basiert nicht auf der strengen Unterteilung von deklarativen und non-deklarativen Gedächtnissystemen. Diese beiden Komponenten repräsentieren gemäß dem SPI Modell eher verschiedene Ausdruckformen. Tulvings Modell betont stattdessen eine hierarchische Struktur, die er einerseits mit der von ihm angenommenen zeitlichen Folge des Entstehens, andererseits mit der phylo- und ontogenetischen Entwicklung (Tulving, 1995) begründet. Diese hierarchische Struktur baut sich wie folgt auf:

1. Prozedurales Gedächtnis (non-deklaratives Gedächtnis, außer Priming)
2. Perzeptuelles Repräsentationssystem (Priming)
3. Semantisches Gedächtnis (Faktenwissen, Wissenssystem)
4. Episodisches Gedächtnis (autobiographisches Gedächtnis)

Das episodische Gedächtnis als letzte hierarchische Stufe betont dessen Sonderstellung in diesem Modell. Es stellt zudem als einziges ein System dar, welches explizit in die Vergangenheit gerichtet ist, während alle anderen Gedächtnisprozesse durch erlerntes Wissen zukünftiges Verhalten steuern. Mit SPI umschreibt Tulving dabei unterschiedliche Stufen der Informationsverarbeitung. So sollen die Enkodierung von Information (zeitlich) seriell, die Ablagerung parallel und der Abruf unabhängig erfolgen. Dabei muss neue Information die hierarchischen Ebenen von unten nach oben durchlaufen, was u.a bedeutet, dass Information erst das semantische Gedächtnis durchläuft, bevor sie in das episodische übernommen werden kann. Eine parallele Ablagerung ermöglicht eine multiple Speicherung in unterschiedlichen Systemen und Hirnregionen, abhängig von der hierarchischen Stufe, die durchlaufen wurde. Folgerichtig kann demnach der Abruf unabhängig erfolgen, d.h die Inhalte sind dem Bewusstsein entweder zugänglich oder auch nicht.

5.3 Anatomische Grundlagen von Gedächtnisfunktionen

Der Hippokampus, Cornu ammonis, liegt im Temporallappen des menschlichen Gehirns (siehe Abbildung 4). Die Bedeutung des Temporallappens für mnestiche Funktionen wurde bereits früh anhand eines spektakulären Einzelfalles- der berühmte Patient H.M.- beschrieben (Scoville und Milner, 1957). Nach einer bilateralen Entfernung der Temporallappen trat bei diesem Patienten eine komplette anterograde Amnesie auf, d.h. er war nicht mehr in der Lage, auch nur eine geringe Menge an expliziter Information nach Entfernung der Lappen zu speichern, während retrograde Gedächtnisinhalte im Vergleich dazu nicht beeinträchtigt waren, er lebte nur noch in der Gegenwart.

Mnestiche Defizite finden sich insbesondere bei Beeinträchtigung zweier Gedächtnisschleifen, der basolateralen limbischen Schleife (bestehend aus Amygdala, Thalamus, Area subcallosa) und dem Papezschen-Ring (bestehend aus Hippokampus, über den Fornix mit den Mamilarkörperchen verbunden, Nucleus anterior des Thalamus, der über den oberen Thalamusstiel mit dem hinteren Gyrus cinguli in Verbindung steht und von dort auf den Hippokampus zurückprojiziert). Dementsprechend sind strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen der hippokampalen Formation mit gestörten Gedächtnisleistungen assoziiert. Gedächtnisprozesse

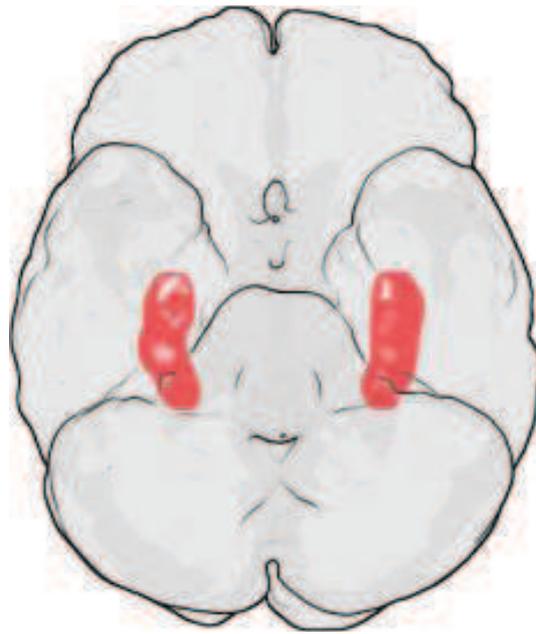


Abb. 4: Lokalisation des Hippokampus (in rot); Ansicht des Gehirns von unten, Stirn am oberen Bildrand;
Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Hippokampus>

basieren nicht auf ungeordneter Sammlung einzelner Inhalte, sondern auf der kontextuellen Einordnung neu zu lernender Inhalte in bestehende Gedächtnisstrukturen. Wichtig für diesen Prozess ist die Integration von räumlicher, episodischer und zeitlicher Information. Im Hippokampus sind die erregenden Neurone sequentiell verschaltet, wobei Information verschiedener sensorischer Systeme dort zusammenfließt und zurück zum Kortex projiziert wird. Somit dient der Hippokampus mit seinen Verschaltungen zur Gedächtniskonsolidierung im Sinne einer Übertragung von Gedächtnisinhalten vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis. Der Hippokampus wird als Region zur Generierung von Erinnerungen verstanden, die an verschiedenen anderen Regionen der Großhirnrinde gespeichert werden.

5.4 Funktionelle Bildgebung von Gedächtnisfunktionen an gesunden Probanden

Der Hippokampus gilt als eine der wichtigsten Strukturen bei Gedächtnisleistungen (Markowitsch, 2000; Squire und Zola, 1996). Bereits in frühen Arbeiten wurde seine Bedeutung für intentionales und assoziatives Lernen betont (Winocur und Weiskranitz, 1976). Demnach werden durch diese Hirnregion unterschiedliche Komponenten des Lernens zusammengeführt

(Squire und Zola-Morgan, 1991). Bei dieser Modellvorstellung wird angenommen, dass der Hippokampus sowohl während des Enkodierens, insbesondere für assoziative Lernvorgänge, wie auch während des Abrufs involviert ist. Funktionelle Studien belegen, dass der Hippokampus stärker aktiviert wird, wenn ursprünglich nicht zusammengehörige Informationen über semantische Assoziationen enkodiert werden, als wenn einzelne Informationen gelernt werden müssen (Henke et al., 1997; Sperling et al., 2003; Zeineh et al., 2003). Tulving betont die Rolle des Hippokampus bei der Verarbeitung und Identifizierung unbekannter Stimuli im Sinne einer Grundvoraussetzung erfolgreicher Enkodierung (Tulving et al., 1996).

Neuere Bildgebungsstudien deuten jedoch darauf hin, dass der Hippokampus insbesondere beim Enkodierungsvorgang involviert ist (Henke et al., 1997; Wagner et al., 1998a), für den Abruf hingegen vor allem der dorsolaterale und ventrolaterale präfrontale Kortex aktiviert wird (Buckner et al., 1998; 1996; Iidaka et al., 2000). Einige Studien stellten den direkten statistischen Vergleich von Enkodierungs- und Abrufprozessen an. So belegten Weis und Kollegen (Weis et al., 2004b;a) eine Erhöhung des BOLD Signals im Hippokampus bei Enkodierungsprozessen und eine Reduzierung des Signals während des Abrufs der zuvor gelernten Informationen. Allerdings liegen mehr Befunde für eine anatomische Überlappung der mit Enkodierungs- und Abrufvorgängen assoziierten zerebralen Areale vor. Meltzer et al. (Meltzer und Constable, 2005), die ein zur vorliegenden Untersuchung vergleichbares assoziatives Paradigma verwendeten, beobachteten für beide mnestiche Prozesse eine Involvierung des rechten Hippokampus. Auch die Ergebnisse von Small et al. (Small et al., 2001), die ebenfalls wie in der vorliegenden Arbeit das Lernen von Gesichtern und assoziierten Namen mit nachfolgender Abfrage der zugehörigen Namen als kognitives Paradigma verwendeten, belegen für beide mnestiche Prozesse ähnliche hippocampale Aktivierungen (Small et al., 2001). Des Weiteren gibt es Belege, dass innerhalb der Hippokampusregion Enkodierung und Abruf in unterschiedlichen Subarealen stattfindet. Das HIPER Model (Lepage et al., 1998) postulierte eine rostral-caudale Differenzierung dieser beiden Lernkomponenten. Dementsprechend sollen Enkodierungsprozesse primär mit rostralen und Abrufprozesse überwiegend mit caudalen Aktivierungen des Hippokampus assoziiert sein. So konnten Prince und Kollegen (Prince et al., 2005) eine rostral-caudale Differenzierung untermauern. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Hippokampus unumstritten notwendig ist, um Informationen zu lernen und Assoziationen zu knüpfen.

Auf der Grundlage mehrerer PET Studien entwickelte Tulving das HERA-Modell (Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry Model), das eine Lateralisierung des präfrontalen Kortex

in Bezug zu Gedächtnisprozessen postuliert (Tulving et al., 1994). Die Grundüberlegung des HERA-Modells besteht in der Annahme, dass Regionen im linken bzw. rechten präfrontalen Kortex unterschiedlich in Prozesse des episodischen und semantischen Gedächtnisses involviert sind.

1. Regionen des linken präfrontalen Kortex sind beim Abruf semantischer Information mehr involviert als rechte präfrontale Regionen, sofern es sich um verbale Informationen handelt.
2. Regionen im linken präfrontalen Kortex sind bei der Enkodierung von Information neuer Ereignisse ins episodische Gedächtnis mehr involviert als rechte präfrontale Regionen - zumindest sofern es sich um verbale Informationen handelt.
3. Regionen im rechten präfrontalen Kortex sind beim Abruf episodischer Information mehr involviert als Regionen im linken präfrontalen Kortex.
4. Regionen im rechten präfrontalen Kortex sind beim Abruf episodischer Information in einem Ausmaß beteiligt, das nicht auf den Abruf semantischer Information zutrifft.

Insbesondere die ersten beiden Hypothesen konnten stabil durch mehrere Bildgebungsuntersuchungen bestätigt werden (Dolan und Fletcher, 1997; Fletcher et al., 1998; Shallice et al., 1994). Zur dritten Hypothese existieren hingegen eher kontroverse Befunde. So finden sich unterstützende Ergebnisse durch eine Arbeit von Fink und Kollegen (Fink et al., 1996), aber widersprüchliche Resultate von Studien, die ein Aktivierungsmuster entsprechend der typischen Zuordnung von verbalem Material zur linken Hemisphäre und von bildlichem Material zur rechten Hirnhälfte demonstrieren, d.h. sie belegen links-frontale Aktivierung beim Abruf verbaler, episodischer Information (Iidaka et al., 2000; Nolde et al., 1998). Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die Postulate des HERA Modells mit der Annahme einer material-spezifischen Lateralisierung konkurrieren. Eine umfassende Meta-Analyse von Cabeza und Nyberg kommt hingegen zu dem Schluss, dass nur eine Integration beider Modellvorstellungen die gesamte Spanne der vorliegenden Daten aus Bildgebungsstudien erklären könne, die Mehrzahl der Ergebnisse untermauert jedoch eher das HERA-Modell (Cabeza und Nyberg, 2000).

Ferner belegen funktionelle Studien, dass dem Lernen von einzelnen Items und dem Lernen von assoziativen Verbindungen tatsächlich unterschiedlich stark ausgeprägte Beteiligungen zerebraler Strukturen zugrunde liegen. So zeigte sich, dass bei assoziativen Lernvorgängen stärkere

Aktivierungen des Hippokampus (Davachi und Wagner, 2002; Henke et al., 1997) und des präfrontalen Kortex (Badgaiyan et al., 2002) als beim Enkodieren einzelner Informationen auftreten.

5.5 Gedächtnisstörungen bei schizophrenen Patienten

Gedächtnisstörungen stellen eines der zentralen Merkmale der Schizophrenie dar. Doch wie lassen sich typische schizophrene Symptome wie das Hören von Stimmen, paranoide Ideen, Wirklichkeitsverzerrung und Realitätsverlust durch kognitive Defizite erklären? Stellen kognitive Beeinträchtigungen lediglich neuropsychologische Korrelate der Symptomatik dar oder können sie als primäre Ursache schizophrener Symptome in Betracht gezogen werden? Bei der Analyse funktioneller MRT-Daten sollten diese Fragen grundsätzlich berücksichtigt werden, um inhaltlich überzeugende Interpretationen der gewonnenen Daten liefern zu können.

Die Wahrnehmung der Realität stellt immer- auch bei Gesunden- einen subjektiven Vorgang dar. Objektive Informationen über die Umwelt werden vom Gehirn wahrgenommen, in bestehende Erfahrungen integriert, woraus emotionales Erleben und Verstehen resultiert. Kognitive Vorgänge wie Aufmerksamkeit und Speicherung erlebter Eindrücke sind somit ausschlaggebend für ein subjektives, kohärentes Erleben der Realität. Die Assoziation zwischen neuen Informationen und einem angemessenen Kontext und eine adäquate Verarbeitung und Einordnung wird über kognitive Prozesse gesteuert. Ferner würde die uneingeschränkte Aufnahme aller Umgebungsinformationen die mentalen Kapazitäten überlasten, so dass im Vorfeld Eindrücke bezüglich Relevanz und Dringlichkeit vorselektiert werden müssten. Redundante, irrelevante Informationen werden gehemmt. Diese Auswahl geschieht automatisiert und unter Rückgriff auf bestehende subjektive, aber auch sozial erlernte und verfestigte Strukturen, die ein Verständnis und eine Ordnung der erlebten Realität erst ermöglichen. Soziales Leben hat als Grundlage eine Kommunikation und Interaktion, die auf einem interpersonell gemeinsamen Konstrukt der Wirklichkeit basiert. Die Schizophrenie zeigt symptomatisch Realitätsverzerrungen, getragen von einer ausgeprägten kognitiven Desorganisation und gedanklich (scheinbar) ungeordneten Assoziationen, bizarren Ideen und Vorstellungen. Es liegt somit ein maladaptiver Vorgang der Wahrnehmung und Organisation der Umwelt vor. Kognitive Prozesse, die eine adäquate Verarbeitung der externen Umwelt steuern, erscheinen bei schizophrenen Patienten dysfunktional. Neu zu erlernende Eindrücke und Informationen können nicht in ein reliables System integriert

werden. Matussek beschrieb (Matussek, 1952) anhand eines Einzelfalles eines schizophrenen Patienten, dessen gestörte Wahrnehmung einer räumlichen und zeitliche Kontinuität. Der Patient war nur in der Lage, Details vor einem bedeutungslos gewordenen Hintergrund aufzunehmen, die Welt also nur als eine Sammlung fragmentierter Einzeleindrücke zu begreifen.

Das Zusammenspiel des Hippokampus und frontaler Regionen ermöglicht die Speicherung expliziter Informationen, wobei Speicherung im Sinne einer kontextuellen Einordnung neu zu lernender Inhalte in bestehende Gedächtnisstrukturen und als Integration von räumlicher, episodischer und zeitlicher Information verstanden werden muss. Dysfunktionale funktionelle Prozesse dieser Hirnregionen können also einen Beitrag zum Entstehen typischer schizophrener Symptome leisten. Zitate von Schneider und Matussek verdeutlichen diese kognitiven Prozesse. So werden bei schizophrenen Erkrankungen „meaningful connections between temporarily coincident external impressions“ gebildet (Schneider, 1930) und möglicherweise ist diese Erkrankung mit der „ability to see connections (..) multiplied many times over“ assoziiert (Matussek, 1952).

5.6 Funktionelle Bildgebung von Gedächtnisfunktionen an schizophrenen Patienten

Die belegten neuropsychologischen Beeinträchtigungen von Gedächtnisleistungen- insbesondere assoziativer Prozesse - und die Ergebnisse von Bildgebungsstudien zu diesen kognitiven Leistungen an gesunden Probanden untermauern eine Dysfunktion präfrontaler und hippokampaler Strukturen, die möglicherweise zu den Defizite bei schizophrenen Patienten beitragen. So konnten in einer PET Studie von Crespo-Facorro und Kollegen (Crespo-Facorro et al., 1999) Beeinträchtigungen des Frontallappens gefunden werden, aber auch für Defizite der Hippokampusfunktionen schizophrener Patienten gibt es funktionelle Belege (Barch et al., 2001; 2002; Heckers et al., 1998). Ferner konnten funktionelle Defizite während des Enkodierens verbaler Information sogar bei nicht erkrankten Probanden mit genetischen Risikofaktoren nachgewiesen werden (Thermenos et al., 2007). Zu beachten ist insgesamt, dass sich verbale, episodische Gedächtnisleistungen in die zwei unterschiedlichen Vorgänge des Enkodierens und des Abrufens gliedern. Dementsprechend finden sich divergente Gruppenunterschiede (schizophrene Patienten versus gesunde Kontrollprobanden) je nachdem, welche kognitive Leistung Gegenstand der Betrachtung ist. Die folgenden Befunde beziehen sich zunächst auf

den Vorgang des Enkodierens.

Lepage und Kollegen demonstrierten eine geminderte Aktivierung bei Bearbeitung einer verbalen Aufgabe zu assoziativen Gedächtnisfunktionen schizophrener, Patienten mit unterschiedlicher Medikation im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im präfrontalen Kortex und Cingulum (Lepage et al., 2005; Achim und Lepage, 2005b). Die Arbeitsgruppe um Hofer untersuchte in 2 Studien zum einen 10 remittierte und medizierte, zum anderen 10 unbehandelte, akut schizophrene Patienten. Beide Patientengruppen zeigten zur gesunden Kontrollgruppe vergleichbare Gedächtnisleistungen. Bei den 10 remittierten Patienten wurden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verminderte Aktivierungen im rechten DLPFC und anterioren Cingulum, wie auch im linken lateralen temporalen Kortex beobachtet (Hofer et al., 2003a). Der Vergleich gesunder Studienteilnehmer und unbehandelter, akut schizophrener Patienten ergab bei Patienten Minderaktivierungen des anterioren präfrontalen Kortex und des Gyrus cinguli posterior (Hofer et al., 2003b).

Allerdings existieren auch Befunde, die diese Hypofrontalität nicht bestätigen. So konnte eine reduzierte präfrontale Aktivierungen bei Enkodierungsprozessen weder von Ragland et al. an 14 medizierten (Typika und Atypika) Patienten (Ragland et al., 2005), noch bei 17 ebenfalls medizierten Patienten (Typika und Atypika) in der Untersuchung von Bonner-Jackson et al. (Bonner-Jackson et al., 2005) nachgewiesen werden, wobei die Patienten beider Studien eine im Vergleich zu Gesunden geminderte Testleistung aufwiesen.

Aufgrund einer Metaanalyse kommen Achim und Lepage (2005) jedoch zur Schlussfolgerung einer vergleichsweise zu Gesunden verminderten Aktivierung von Patienten in fronto-temporalen Regionen und dem Cerebellum als robustem und gemeinsamem Befund. Dazu wurden in der Analyse 18 Studien zum episodischen Gedächtnis eingeschlossen, wobei insgesamt von einem sehr heterogenen Patientenkollektiv (mit und ohne Medikation, vorwiegend Positiv- vs. vorwiegend Negativsymptomatik etc.) ausgegangen werden kann. Dieses Fazit wird in einer Übersichtsarbeit von Weiss und Heckers (Weiss und Heckers, 2001) mit Ausnahme des Cerebellums bekräftigt. Auch veränderte spezifisch hippokampale Aktivierungen bei schizophrenen Patienten konnten demonstriert werden, wobei jedoch sowohl Hypo- (Achim et al., 2007), wie auch Hyperaktivierungen (Ragland et al., 2005) gefunden wurden. Achim et al. (Achim et al., 2007) verwendeten in ihrer fMRT-Untersuchung ein Gedächtnisparadigma, bei dem sowohl semantisch ähnliche Paare, wie auch zufällige Stimuluspaare gelernt werden mussten. Interessanterweise zeigten die 26 ersterkrankten, medizierten

Patienten beim Enkodieren der semantisch verknüpften Stimuli im Vergleich zu Gesunden keine veränderten Aktivierungen des präfrontalen Kortex wie auch des Hippokampus. Mussten jedoch zufällige Stimulipaare gelernt werden, fanden sich bei den Patienten hippokampale Minderaktivierungen. Ebenfalls reduzierte zerebrale Aktivierungen beider Hippokampi belegen die Studienergebnisse von Jessen et al. (Jessen et al., 2003) an einem Kollektiv von 12 atypisch behandelten Patienten, sowohl vor wie auch nach Korrektur für die Testleistung, eine Minderaktivierung des linken Hippokampus bei Patienten. Im Gegensatz dazu belegt die Untersuchung von Ragland et al. (Ragland et al., 2005) bei einem Patientenkollektiv von 14 medizierten Patienten sowohl bei oberflächlicher wie auch elaborierter Enkodierungsstrategie eine hippokampale Hyperaktivierung im Vergleich zum Kontrollkollektiv, assoziiert mit einer reduzierten Gedächtnisleistung der Patienten.

Beim Abrufen oder Wiedererkennen gelernter Information zeigt sich ein anderes Muster. Eine frühe PET Studie belegt eine reduzierte Aktivität des Hippokampus und eine vermehrte präfrontale Aktivierung bei 13 medizierten Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, wobei die stärkere präfrontale Beteiligung als kompensatorischer Mechanismus für eine adäquate Aufgabenbewältigung interpretiert wurde (Heckers et al., 1998). In einer weiteren PET Studie an 12 ebenfalls medizierten Patienten konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (Weiss et al., 2003). Auch fMRT-Studien belegen sowohl hippokampale wie auch präfrontale Aktivierungsunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Hofer et al. demonstrierten sowohl an remittierten, medizierten Patienten (Hofer et al., 2003a) wie auch an 10 unbehandelten Akutpatienten (Hofer et al., 2003b) verminderte Aktivierungen in präfrontalen Regionen. Temporale Minderaktivierungen während Abrufvorgängen wurden in diesen beiden Arbeiten lediglich bei den medizierten, aber nicht bei unbehandelten Patienten aufgezeigt. Zudem müssen die präfrontalen Aktivierungsalterationen bei den unbehandelten Patienten genauer differenziert werden. Zwar fanden sich Minderaktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex, jedoch auch Hyperaktivierungen in anterior präfrontalen Arealen (Hofer et al., 2003b). In beiden Studien waren die Testleistungen der Patienten mit denen des gesunden Kollektivs vergleichbar. Dies ist insofern von Bedeutung, da eine mögliche Minderaktivierung lediglich das Korrelat schlechterer Performanz widerspiegeln könnte und vergleichbare Performanz mit unveränderter oder erhöhter Aktivierung einhergeht, wie aus

Arbeitsgedächtnisuntersuchungen bekannt ist (Callicott et al., 2003). Ähnliche Ergebnisse konnten Jessen et al. (Jessen et al., 2003) demonstrieren. Wurden während der Wiedererkennungsaufgabe lediglich die richtigen Antworten in die Analyse einbezogen, so zeigte sich eine bilateral hippocampale Minderaktivierung des Patientenkollektivs. Für die unbekannt Items zeigten die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe hingegen gesteigerte Aktivierungen im rechten Hippokampus.

Trotz dieser kontroversen Befunde scheint es so, dass sowohl präfrontale wie auch hippocampale Regionen insgesamt als die beiden Strukturen angesehen werden können, die bei Gedächtnisprozessen signifikant veränderte Aktivierungsmuster zeigen (Weiss und Heckers, 2001). Studien zur fronto-temporalen Konnektivität untermauern Defizite der reziproken Verschaltung dieser beiden Regionen. So belegt die Arbeit von Wolf und Kollegen (Wolf et al., 2007) abnormale Verschaltungen im Sinne einer reduzierten Konnektivität zwischen DLPFC und Temporallappen und einer gesteigerten Konnektivität zwischen VLPFC und temporalen Regionen, wobei die verminderte Vernetzung Enkodierungsdefiziten unterliegen soll, die gesteigerte Vernetzung als ineffiziente Kompensationsstrategie interpretiert wird.

6 Fragestellung

Wie bereits durch frühere Studien belegt, finden sich bei schizophrenen Patienten deutliche kognitive Defizite der assoziativen Gedächtnisleistungen, objektivierbar durch neuropsychologische Tests wie auch messbar mittels bildgebender Verfahren. Klinische Studien zeigen, dass die psychopharmakologische Behandlung mit atypischen Neuroleptika kognitive Defizite positiv beeinflusst. Aus diesem Grund ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Therapieeffekt atypischer Neuroleptika unter Monotherapie mit Aripiprazol auf kognitive Störungen zu evaluieren. Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Studie besteht in der Wirkung einer monotherapeutischen Therapie mit Aripiprazol und deren Effekte auf assoziative Gedächtnisfunktionen und deren neurobiologischen Korrelate, erfasst mit der Methode der fMRT.

Folgende Hypothesen sollen geprüft werden:

1. Unter Annahme einer signifikant reduzierten Gedächtnisleistung schizophrener Patienten zeigen sich zum ersten Untersuchungszeitpunkt während Enkodierungsvorgängen verminderte Aktivierungen bei unbehandelten schizophrenen Patienten in gedächtnisrelevanten Arealen des ZNS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Bei Abrufprozessen zeigen unbehandelte schizophrene Patienten neben reduzierten fronto-temporalen Aktivierungen auch isolierte präfrontale Hyperaktivierungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.
2. Nach einer monotherapeutischen Therapie von 7 Wochen zeigt sich eine Verbesserung der Gedächtnisleistung schizophrener Patienten, einhergehend mit einer Assimilation der zerebralen Aktivierungsmuster der Patientengruppe an das gesunde Kontrollkollektiv.

7 Methodenteil

7.1 Untersuchungsteilnehmer

Es wurden insgesamt 15 Patienten eingeschlossen, die die Diagnose einer Schizophrenie gem äß DSM IV erfüllten. Die Datensätze der Studienpatienten wurden mit 12 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Ausschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung stellten sich wie folgt dar:

- andere psychiatrische Erkrankungen (Achse 1 im DSMIV, ICD 10)
- akutes suizidales Risiko
- andere neurologische Erkrankungen (z.B. SHT, MS, Parkinson)
- Behandlung mit Depotneuroleptika in den letzten 6 Monaten
- Drogen- /Alkoholmissbrauch, akut oder in der Vorgeschichte
- Medizinische Kontraindikationen für Aripiprazol
- eingeschränktes Einwilligungsvermögen
- gesetzliche Betreuung
- Schwangerschaft

Bei den letztendlich in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 4 Erstmanifestationen zu verzeichnen. Die anderen 7 Patienten waren im Schnitt 34.1 Tage (SD: 31.7, Minimum 4 Tage, Maximum 80 Tage) unbehandelt. Im Vorfeld erhielten diese Patienten Haloperidol (2 Patienten), Quetiapin (1 Patient), Escitalopram (1 Patient), Olanzapin (2 Patienten) oder Amisulprid (1 Patient). Die Erkrankungsdauer lag bei durchschnittlich 6.3 Jahren (SD: 8.5). Vier Patienten mussten im Lauf der ersten 4 Studienwochen wegen Medikamentenunverträglichkeit oder nicht ausreichender Wirksamkeit ausgeschlossen werden. Zwei der Patienten berichteten von starker Unruhe und Schlafstörungen, bei einem Patient verstärkte sich die Positivsymptomatik, bei einem Patienten konnte nach 4 Wochen keine Veränderung der Symptomatik beobachtet werden, so dass der Ausschluss aus der Studie erfolgte.

7.2 Ethik

Für die vorliegende Studie wurde ein Ethikantrag an die Ethikkommission der LMU gestellt und bewilligt. Vor Beginn der Untersuchung erfolgte für Patienten und Probanden ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit schriftlicher Einwilligungserklärung. Die Teilnahme an der Studie konnte auf Verlangen der Patienten jederzeit beendet werden. Im Falle von Unverträglichkeit von Aripiprazol wurde die Behandlung abgebrochen und der Patient durch den behandelnden Arzt sofort informiert.

7.3 Studiendesign

Es handelt sich um eine offene Anwendungsbeobachtung. Hierfür wurden die gewonnenen Daten der gesunden Kontrollgruppe mit den Daten des ersten Messzeitpunktes der noch unbehandelten Patientengruppe verglichen. Die schizophrenen Patienten begannen anschließend eine monotherapeutische Behandlung mit Aripiprazol. Die Dosierung erfolgte nach klinischem Ermessen. Im Rahmen des Studiendesigns wurde kein weiteres Neuroleptikum oder Antidepressivum gegeben. Bei Bedarf konnte eine Begleitmedikation mit Benzodiazepinen und/oder Anticholinergika erfolgen. Nach einer mindestens 4-tägigen Behandlungspause der bisherigen Medikation wurden individuell angepasste Dosen Aripiprazol verabreicht. Nach der 7. Behandlungswoche (Mittelwert: 48 Tage) erfolgte für die Patientengruppe die zweite fMRT Messung. Diese Daten wurden mit den Daten vor Behandlungsbeginn verglichen.

7.4 Experimentelles Design

Während der fMRT-Messung hatten Probanden und Patienten eine Aufgabe zum assoziativen Gedächtnis zu lösen (siehe Abbildung 5). Dazu wurden ihnen 16 unterschiedliche digitalisierte und kontrastgeminderte Schwarz-Weiss-Bilder mit frontalen Portraitaufnahmen unbekannter männlicher Personen mit neutralem Gesichtsausdruck präsentiert (Kayser, 1984). Der Versuchsaufbau ist den Arbeiten von Henke et al. entliehen (Henke et al., 2003), wobei im Gegensatz zu Henke zwei statt drei Berufskategorien verwendet und alle Stimuli doppelt präsentiert wurden, um eine zu starke kognitive Überforderung des Patientenkollektivs zu verhindern. Die Portraits waren mit Berufsbezeichnungen aus den Sparten „Künstler“ oder

„Wissenschaftler“ versehen. Die Anordnung erfolgte randomisiert. In der Kontrollbedingungen bestanden die Stimuli aus bloßen Umrissen von Köpfen. Die Stimuli waren in einem Blockdesign angeordnet. In der Enkodierungsbedingung wurden alle 16 Köpfe zweimal mit darunterstehenden Berufsbezeichnungen (8 Berufe aus der Kategorie „Künstler“, 8 Berufe aus der Kategorie „Wissenschaftler“) präsentiert. Probanden/Patienten wurden instruiert die Gesichter-Berufspaare zu lernen. Nach jeweils 4 Gesichter-Berufspaaren schloss sich ein Kontrollblock an, in dem lediglich Umrisse von Köpfen ohne Untertitel präsentiert wurden. Die fMRT-Daten wurden während 2 identischer Durchgänge zur Enkodierung der Informationen aufgezeichnet, gefolgt von einem dritten Durchlauf, in dem die Probanden/Patienten die präsentierten Köpfe den 2 verschiedenen Berufskategorien zuordnen mussten. Diese dritte experimentelle Bedingung diente zur Erfassung der Gedächtnisleistung. Dazu wurden alle 16 Bilder zweimal erneut, aber ohne Berufsbezeichnung, dargestellt. Probanden/Patienten mussten mittels Tastendruck entscheiden, ob der zugehörige Beruf in die Kategorie „Künstler“ oder „Wissenschaftler“ fällt („Künstler“ Tastendruck rechts, „Wissenschaftler“ Tastendruck links). Nach der experimentellen Bedingung erfolgte erneut ein Kontrollblock mit den Umrissen der Köpfe, wobei diesmal per Tastendruck rechts oder links entschieden werden sollte, welches Ohr größer erscheint. Diese Entscheidungsaufgabe wurde verwendet, um in der Kontrollbedingung dieselbe motorische Aktivierung zu provozieren. Die Darstellung der Reihenfolge erfolgte in einem randomisierten Blockdesign, analog dem Aufbau der Enkodierungsbedingung. Die Präsentation der Bilder erfolgte über eine Spiegelbrille in den Tomographen, zur Minderung des Geräuschpegels erhielten die Probanden einen Gehörschutz. Die Reaktionen wurden mittels eines MR-kompatiblen LUMITouch Systems aufgezeichnet.

7.5 Psychopathologische Ratingskalen

Zur Erfassung der klinischen Symptomatik wurden zu beiden Messzeitpunkten die Skalen PAN-SS (Positive and Negative Symptomscale) (Kay et al., 1987) und SANS (Scale of the Assessment of Negative Symptoms) (Andreasen, 1989) erhoben. Die TDRS (Tardive Dyskinesia Rating Scale) diente der Erfassung der extrapyramidalen Symptome.

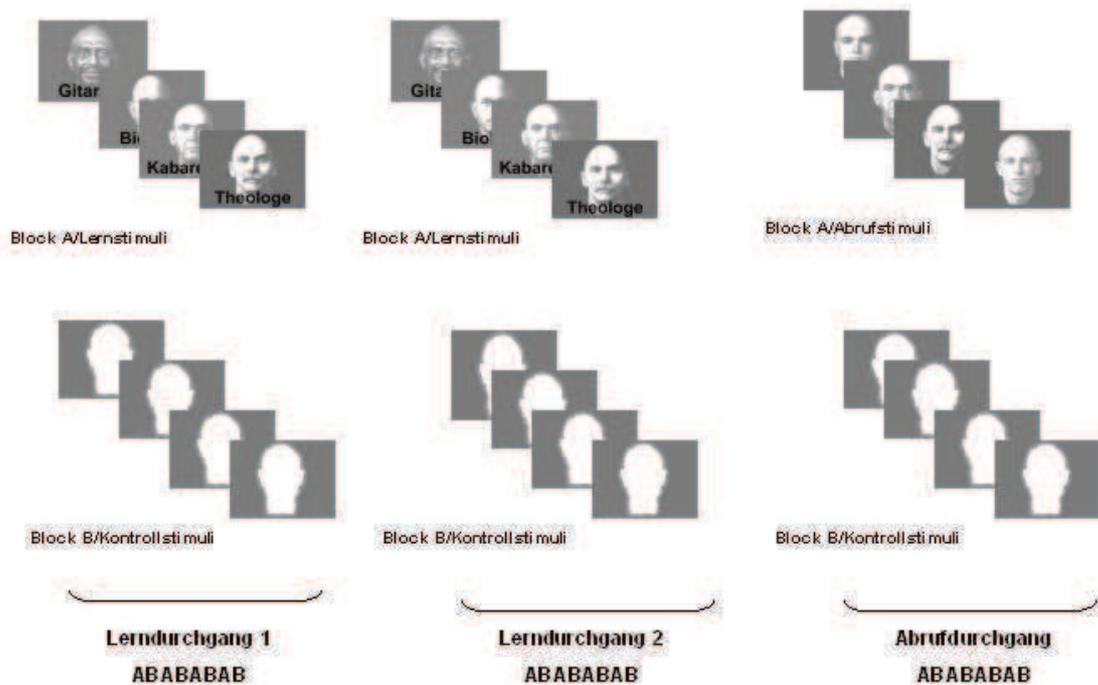


Abb. 5: fMRT Paradigma zu assoziativen Gedächtnisleistungen

7.6 Bilderakquisition

Mittels eines 3-Tesla-MR-Tomographen (General Electric, Milwaukee, WI, USA) wurden Gradientenecho-, echoplanare Bilder aufgezeichnet. In 37 Ebenen, parallel zur AC-PC-Linie, wurden pro Durchgang 146 T2*-gewichtete Kernspinbilder aufgezeichnet (TE=35 ms, TR=2100 ms, $\alpha = 90^\circ$, Auflösung in der Ebene = 3.1 mm und Schnittdicke = 4 mm). Die ersten 5 der 146 Scans wurden verworfen, um eine hinreichende Signalhomogenität zu gewährleisten. In derselben Sitzung wurde eine 248 Schichten umfassende hochaufgelöste T1-gewichtete Bildserie des ganzen Gehirns parallel zur AC-PC-Linie aufgezeichnet (TE=40 ms, TI=180 ms, TR=16 s, Auflösung = 1.5 mm, Schichtdicke = 0.7 mm, Zwischenraum 0.3 mm). Diese zweite Aufnahme erlaubt die Darstellung der anatomischen Strukturen, auf die dann direkt die aktivierten Voxel, ohne Korrektur für geometrische Verzerrungen, projiziert werden können.

7.7 Datenanalyse

7.7.1 Funktionelle MRT-Daten

Die fMRT-Daten wurden mit der Software SPM5 (Statistical Parametric Mapping) ausgewertet. Dabei kamen bei der Bilderaufbereitung folgende Prozesse zur Anwendung:

1. Detektion und Korrektur von Kopfbewegungen: Kopfbewegungen in bereits sehr geringem Umfang können Datensätze völlig unbrauchbar machen. Bewegungen kleiner als 5mm können jedoch korrigiert werden. Dazu wird ein beliebiges Referenzbild gewählt, an welches alle anderen Volumina durch 3 Translations- und 3 Rotationsparameter angeglichen werden.
2. Koregistrierung funktioneller und anatomischer Daten.
3. Normalisierung: Transformation der Bilder in einen standardisierten stereotaktischen Raum unter Verwendung eines Templates des Montreal Neurological Institute
4. Räumliche Glättung jedes Datensatzes: Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und die statistische Auswertung unter Einbezug der Gaußschen Felder anwenden zu können, werden die Daten durch einen 8mm Gauss Kernel FWHM (full-width at half-maximum) geglättet.

Die statistische Weiterverarbeitung der Datensätze durch SPM5 ist voxelbasiert und findet unter Verwendung eines Allgemeinen Linearen Modells (ALM) (Worsley und Friston, 1995) statt. Basis des ALM ist die multiple Korrelationsanalyse, durch die der Zusammenhang einer Kriteriumsreihe (gemessene Voxelreihe) mit beliebig vielen Prädiktorvariablen (durch die verschiedenen Experimentalblöcke repräsentiert) untersucht wird. Dem Problem der multiplen Einzelvergleiche bei einer voxelbasierten Analyse wird durch die Betrachtung der Daten als Gass-Zufallsfeld Rechnung getragen, d.h. dass räumlich angrenzende Voxel nicht unabhängig, sondern als voneinander abhängige Gruppen aktiv sind (Worsley et al., 1992; 1996).

Auf der First-Level-Analyse der Datensätze der einzelnen Probanden wurden folgende Kontrastbilder erzeugt:

1. Köpfe mit Beruf > Umriss (=Enkodieren)
2. Köpfe ohne Beruf > Umriss (=Abruf)

Für den Vergleich unbehandelter Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe wurde eine zweifaktorielle Designmatrix mit den Faktoren Gruppe (PAT/GES) und Bedingung (Enkodieren/Abruf), für den Vergleich der Daten der Patienten vor und nach Behandlung eine zweifaktorielle Designmatrix mit den Faktoren Zeitpunkt (vorher/danach) und Bedingung (Enkodieren/Abruf) aufgesetzt. Für die Second-Level-Analyse wurde für diese Vergleiche (Patienten versus Kontrollprobanden bei Studieneinschluss und Patienten vor versus nach Behandlung) eine Maskierungsmethode gewählt. Dabei wurden die Aktivierungen der einen Gruppe jeweils von den Aktivierungsmustern durch die Bildung von Maskenkontrasten der anderen Gruppe ausgeschlossen. So lassen sich ausschließliche Aktivierungen in den beiden unterschiedlichen Gruppen darstellen. Die Bildung der Maske erfolgte auf einem ersten Schwellenwert von $p < 0.01$, unkorrigiert. Damit wurde sichergestellt, dass Aktivierungen der jeweils anderen Gruppe nicht eingeschlossen werden. Diese Maske der jeweiligen Gruppe wurde von den Aktivierungen der jeweils anderen Gruppe ausgeschlossen. Der Clusterschwellenwert der Aktivierungsunterschiede wurde auf ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$, FWE-korrigiert (family-wise-error) festgelegt. Berichtet wurden Areale, deren Anteil am signifikanten Cluster mindestens 10 Voxel betrug. Demnach ergeben sich folgende Maskierungen für den Vergleich von Kontrollgruppe (GES) und unbehandelten Patienten (PAT):

1. Enkodieren GES (maskiert mit Enkodieren PAT^{vor Behandlung})
2. Enkodieren PAT^{vor Behandlung} (maskiert mit Enkodieren GES)
3. Abruf GES (maskiert mit Abruf PAT^{vor Behandlung})
4. Abruf PAT^{vor Behandlung} (maskiert mit Abruf GES)

Sowie folgende Kontraste für den Vergleich vor und nach der Behandlung:

1. Enkodieren PAT^{vor} Behandlung (maskiert Enkodieren PAT^{nach} Behandlung)
2. Enkodieren PAT^{nach} Behandlung (maskiert mit Enkodieren PAT^{vor} Behandlung)
3. Abruf PAT^{vor} Behandlung (maskiert mit Abruf PAT^{nach} Behandlung)
4. Abruf PAT^{nach} Behandlung (maskiert mit Abruf PAT^{vor} Behandlung)

Alle Vergleiche der Second-Level-Analyse erfolgten sowohl für beobachtete Aktivierungen als auch Deaktivierungen während der kognitiven Aufgaben. Die Methode der Maskierung bietet den Vorteil, dass hohe räumliche Varianzen der Patientengruppe, welche im Hinblick auf frühere fMRT Untersuchungen an schizophrenen Patienten (Manoach et al., 2000), sowie aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektivs (Krankheitssymptomatik, Erkrankungsdauer, kognitives Leistungsniveau) angenommen werden müssen, nicht dazu führen, dass potentielle Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen und über den Verlauf der Behandlung unentdeckt bleiben.

Für die Analyse eines möglichen Zusammenhangs von Testleistung und zerebralen Aktivierungen wurden Korrelationen zwischen den Kontrastbildern des ersten Messzeitpunktes (Enkodieren und Abruf) und der Fehleranzahl beziehungsweise der Reaktionszeit über die Gesamtgruppe aller Studienteilnehmer gerechnet.

7.7.2 Statistische Analysen (Soziodemographie, Psychopathologie, Verhaltensdaten)

Der Vergleich der demographischen Variablen Alter und Schulbildung erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben. Das Geschlechterverhältnis der beiden Gruppen wurde durch einen Chi-Quadrat-Test analysiert.

Die aufgezeichneten Verhaltensdaten umfassten die Anzahl richtiger Antworten (maximal 32) und die Reaktionszeiten (in Sekunden). Zur statistischen Analyse wurden für den Vergleich von PAT und GES Mittelwertsvergleiche der beiden Gruppen (T-Test, 2 unabhängige Stichproben) und Mittelwertsvergleiche der PAT vor und nach Behandlung (T-Test, gepaarte Stichproben) durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0.05$. Für das Patientenkollektiv wurde zudem

ein Prä-Post-Mittelwertsvergleich (T-Test, gepaarte Stichproben) der erhobenen psychopathologischen Ratingskalen PANSS und SANS mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ durchgeführt. Auch wurden die Veränderungen in den Verhaltensdaten und den psychothaologischen Ratings der Patientengruppe ($n=8$), die kein Anticholinergikum einnahm, mit den Veränderungen der Patientengruppe verglichen (T-Test, 2 unabhängige Stichproben), die ein Anticholonergikum erhielt ($n=3$).

8 Ergebnisse

8.1 Soziodemographische Daten

Die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden und Patienten unterschied sich nicht signifikant bezüglich Alter ($T=0.75$, $df=21$, $p=0.46$), Geschlecht ($df=1$, $p=0.86$) und Händigkeit. Die gesunden Probanden wiesen signifikant längere Ausbildungszeiten auf als die Patienten ($T=-2.84$, $df=21$, $p=0.01$)(siehe Tabelle 1).

8.2 Medikamentöse Behandlung

Über die gesamte Studiendauer lag die durchschnittliche Dosis Abilify bei 9.2 mg/Tag (SD:2.1). In der ersten Behandlungswoche lag dieser Wert bei 5 mg/Tag (SD:2.0), in der Woche der 2. Messung bei 10.3 mg/Tag (SD:3.8). Zusätzlich erhielten 11 Patienten in den ersten 3 Wochen Tavor als Begleitmedikation, davon noch 9 Patienten in der fünften Woche und 8 Patienten auch in den verbleibenden Wochen. Wegen extrapyramidaler Nebenwirkungen nahmen 3 Patienten Anticholinergika ein (Patient 1: 4 Wochen lang 4 mg/Tag, Patient 2: 3 Wochen lang 2 mg/Tag, Patient 3: 4 Wochen lang 4 mg/Tag).

8.3 Verhaltensdaten und Psychopathologie

Der Vergleich der Verhaltensdaten (siehe Tabelle 1) von unbehandelten Patienten und Kontrollprobanden zeigte signifikant schlechtere Testleistungen der Patienten bezüglich der Reaktionszeiten ($T=2.54$, $df=21$, $p=0.019$) wie auch der Anzahl der korrekten Antworten ($T=-3.80$, $df=21$, $p=0.001$). Der Vergleich der Leistung der Patienten vor und nach Behandlung ergab eine signifikante Besserung der Behaltensleistung ($T=-2.25$, $df=10$, $p=0.043$) bei gleichbleibenden Reaktionszeiten ($T=1.27$, $df=10$, $p=0.24$). Patienten ohne zusätzliche Einnahme von Anticholinergika reduzierten ihre Reaktionszeiten um 0.02 Sekunden (SD: 0.20), Patienten mit Anticholinergika um 0.23 Sekunden (SD: 0.52). Der Vergleich der Differenz der Reaktionszeiten war nicht signifikant ($T=-0.54$, $df=9$, $p=0.60$). Die Gruppe mit Anticholinergika steigerte ihre Anzahl korrekter Antworten um 7 Treffer (SD:5.6), die Patientengruppe ohne Anticholinergika um 3 Richtige (SD:5.04). Die Differenz der Anzahl

korrekter Antworten unterschied sich in den beiden Subgruppen nicht signifikant ($T=0.99$, $df=9$, $p=0.06$).

Die Werte der psychopathologischen Skalen verbesserten sich durch die pharmakologische Behandlung signifikant (PANSS global: $T=3.94$, $df=10$, $p=0.003$); PANSS negativ: $T=3.33$, $df=10$, $p=0.008$; PANSS positiv: $T=3.14$, $df=10$, $p=0.011$; SANS: $T=3.00$, $df=10$, $p=0.013$) (siehe Tabelle 1).

Auch bezüglich der Reduktion der Symptomatik zeigten sich auf allen Ratingskalen keine signifikanten Unterschiede der Patienten ohne versus der Patienten mit einem Anticholinergikum (PANSS global: $T=-0.8$, $df=9$, $p=0.4$; PANSS negativ: $T=-0.87$, $df=9$, $p=0.5$; PANSS positiv: $T=-0.46$, $df=9$, $p=0.7$; SANS: $T=-1.6$, $df=9$; $p=0.1$)

	Patienten (n=11)		Gesunde Kontrollprobanden (n=12)
	vor Behandlung	nach Behandlung	
Alter in Jahren M(SD)	35.7 (11.6)		31.8 (13.3)
Händigkeit	11xrechts		12xrechts
Geschlecht	6 Männer, 5 Frauen		7 Männer, 5 Frauen
Ausbildung in Jahren, M(SD)	11.27(1.50)		12.67(0.78)
Reaktionszeit (in Sek.) M(SD)	2.4 (0.5)	2.0 (0.4)	1.8 (0.5)
Anzahl Korrekter Antworten M(SD)	17 (6.8)	20.0 (5.2)	25.9 (4.7)
PANSS (global) M(SD)	31.5 (12.0)	18.5 (14.3)	
PANSS (negativ) M(SD)	20.6 (8.5)	14.0 (7.6)	
PANSS (positiv)M(SD)	13.5 (7.4)	8.6 (8.4)	
SANS M(SD)	47.5 (18.7)	32.8 (17.1)	

Tab. 1: Anamnestische Daten und Psychopathologie mit Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD)

8.4 Funktionelle MRT-Daten

8.4.1 Gesunde Kontrollprobanden

Enkodieren

Während des Enkodierens fanden sich signifikante Aktivierungen in 4 großen Clustern (siehe Tabelle 2, Abbildung 6). Cluster 1 erstreckte sich über den linken Hippokampus und rechten Gyrus angularis. Bilaterale Aktivierungen fanden sich im Sulcus calcarinus, dem Kuneus und Präkuneus, dem Gyrus lingualis, dem Gyrus occipitalis inferior und medius, dem Gyrus fusiformis

mis, dem Gyrus parietalis inferior und superior, dem Gyrus temporalis inferior und medius, und dem Cerebellum. Das zweite Cluster beinhaltete in beiden Hemisphären die SMA, die frontalen Gyri, wie auch den Gyrus cinguli anterior und medius. Außerdem erstreckte es sich linksseitig über insuläre und postzentrale Areale. Das dritte Cluster befand sich in der rechten Hirnhälfte und umfasste den Gyrus präcentralis, den Gyrus frontalis inferior und medius, wie auch den Temporalpol und die Inselregion. Das vierte und kleinste Cluster dehnte sich im Bereich der Basalganglien aus (linker Nucleus Caudatus, Putamen und Pallidum).

Abruf

Während des Abrufs wurden 6 aktivierte Cluster beobachtet (siehe Tabelle 3, Abbildung 7). Cluster 1 befand sich in der rechten Hemisphäre im Bereich des Sulcus calcarinus, des Gyrus lingualis, dem Gyrus occipitalis superior, dem Gyrus fusiformis und zerebellären Regionen. Cluster 2 beinhaltet den Kuneus und Präkuneus beider Hemisphären und hat ebenfalls Anteile am linken Sulcus calcarinus. Cluster 3, lokalisiert in der linken Hirnhälfte, umfasst den Gyrus fusiformis, lingualis, temporalis inferior, den Gyrus occipitalis superior und medius, wie auch den Sulcus calcarinus und das Kleinhirn. Cluster 4 demonstriert Aktivierungen des linken Gyrus frontalissuperior und der SMA, Cluster 5 hingegen Signalveränderungen der Gyri parietales superiores und inferiores, wie auch des Gyrus occipitalis medius. Ferner wurden im sechsten Cluster Aktivierungen der inferior frontalen und insulären Region beobachtet.

8.4.2 Vergleich der gesunden Kontrollprobanden und unbehandelten Patienten

Enkodieren GES (maskiert Enkodieren PAT^{vor} Behandlung)

Während des Enkodierens zeigten gesunde Probanden in einem weitgefächerten Netzwerk zerebrale Aktivierungen, die bei unbehandelten Patienten nicht beobachtet werden konnten (siehe Tabelle 4, Abbildung 8). So fanden sich bei Gesunden im Gegensatz zu Patienten bilaterale Aktivierungen in den Gyri parietales superiores und inferiores. Dieses Cluster dehnte sich ebenfalls beidseitig in den Gyrus postcentralis, den Gyrus occipitalis superior, den Kuneus und Präkuneus, dem Sulcus calcarinus und den Gyrus lingualis aus. Ferner zeigten sich in der rechten Hemisphäre im Vergleich zu Patienten bei Gesunden Aktivierungen des mittleren Temporallappens und des Parahippokampus. Auch im frontalen Kortex wurden im Gegensatz zu Patienten bei den gesunden Probanden Veränderungen des BOLD Signals beobachtet. Dieses frontale Cluster erstreckt sich großflächig und bilateral über die Gyri frontales medius

und superiores und die SMA. Mit kleineren Anteilen zeigten sich auch das Cingulum (medius bilateral, anterior links) und beide Gyri präcentrales beteiligt. Auch fanden sich bei Gesunden im Vergleich zum Patientenkollektiv Aktivierungen des linken Gyrus lingualis und Zerebellums wie auch der rechten Inselregion.

Enkodieren PAT^{vor} Behandlung (maskiert mit Enkodieren GES)

Auch bei Patienten konnten Aktivierungen in einem Cluster mit einer Größe von 2594 Voxeln beobachtet werden, das sich bei gesunden Probanden nicht zeigte (siehe Tabelle 4, Abbildung 9). Der Hauptanteil dieses Cluster befand sich linksseitig in der prä- und postzentralen Region und des Gyrus frontalis superior bilateral, der SMA, der linken Insel und des Operculums. Kleinere Anteile erstreckten sich über den linken Temporalpol, den linken Gyrus frontalis inferior und den rechten Gyrus cinguli medius.

Abruf GES (maskiert mit Abruf PAT^{vor} Behandlung)

Ausschließlich bei Gesunden fanden sich Aktivierungen im linken und rechten Kuneus und Präkuneus, wobei sich dieses Cluster zudem auf den linken Sulcus calcarinus ausdehnte (siehe Tabelle 5, Abbildung 10).

Abruf PAT^{vor} Behandlung (maskiert mit Abruf GES)

Auf der anderen Seite wurden bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Signalveränderungen im linken frontalen Kortex (Gyrus frontalis medius und inferior) und des linken Operculum frontalis gemessen, die sich bei den Kontrollprobanden nicht fanden (siehe Tabelle 5, Abbildung 11).

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses fanden sich über die Gesamtgruppe (Patienten und gesunden Probanden) weder für die Anzahl korrekter Antworten noch für die Reaktionszeit Korrelationen mit zerebralen Aktivierungen.

8.4.3 Vergleich der Patienten vor und nach Behandlung

Enkodieren PAT^{nach} Behandlung (maskiert mit Enkodieren PAT^{vor} Behandlung)

Nach Behandlung zeigten sich im Vergleich zu den Signalveränderungen vor pharmakologischer Medikation Aktivierungscluster bilateral im Gyrus postcentralis und dem Operculum Rolandi (siehe Tabelle 6, Abbildung 12). In der rechten Hemisphäre wurden zudem Signalveränderungen im Gyrus frontalis inferior und Gyrus präcentralis und dem Temporalpol beobachtet. In temporo-okkipitalen Regionen zeigte sich bilateral Aktivität im Sulcus calcarinus und dem Gyrus lingualis, wie auch dem rechten Gyrus fusiformis und des rechten Zerebellums.

Enkodieren PAT^{vor} Behandlung (maskiert mit Enkodieren PAT^{nach} Behandlung)

Vor der pharmakologischen Behandlung mit Aripiprazol aktivierten schizophrene Patienten rechtsseitig den Gyrus occipitalis medius und superior, wie auch den Gyrus parietalis superior und den Präkuneus im Vergleich zur Messung nach Behandlung (siehe Tabelle 6, Abbildung 13).

Abruf PAT^{nach} Behandlung (maskiert mit Abruf PAT^{vor} Behandlung)

Nach Behandlung aktivierten während des Abrufens der zuvor gelernten Paare linke frontale Regionen (Gyrus frontalis inferior und medius) und präzentrale Areale (siehe Tabelle 7, Abbildung 14). Ein weiteres Cluster konnte im Bereich der SMA (bilateral) und des Gyrus cinguli medius (bilateral) wie auch der Gyri frontales superiores identifiziert werden. Diese Regionen wurden vor Behandlungsbeginn nicht aktiviert.

Abruf PAT^{vor} Behandlung (maskiert mit Abruf PAT^{nach} Behandlung)

Nach der medikamentösen Therapie zeigten sich keine Aktivierungsreduzierungen im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt.

8.4.4 Deaktivierungen: Störungen des Default-Modus

Alle Vergleiche (unbehandelte Patienten versus gesunde Kontrollprobanden, unbehandelte Patienten vor Behandlung versus Patienten nach Behandlung) wurden in gleicher Weise hinsichtlich möglicher Deaktivierungen der Kollektive für beide Bedingungen (Enkodieren und

Abruf) durchgeführt. Lediglich für den Vergleich der unbehandelten Patienten mit gesunden Teilnehmern fanden sich signifikante Gruppenunterschiede während der Abrufbedingung (Abruf GES maskiert mit Abruf PAT vor Behandlung) (siehe Tabelle 8, Abbildung 15). So wurden bei gesunden Probanden Deaktivierungen in 3 Clustern beobachtet, die bei den unbehandelten schizophrenen Patienten nicht nachweisbar waren. Das erste Cluster erstreckte sich in der rechten Hemisphäre auf den Gyrus postcentralis, den Gyrus parietalis inferior und den Gyrus supramarginalis. Das zweite Cluster umfasste weitere Regionen des rechten Gyrus präcentralis, frontalis inferior, temporalis superior und Heschlschen Gyrus. Des Weiteren fanden sich in diesem Cluster Anteile der rechten Insel und des Temporalpols. Das dritte und kleinste Cluster der vermehrten Deaktivierungen der Gesunden im Vergleich zu Patienten fand sich in linksseitigen okzipito-parietalen Arealen, so dem Gyrus occipitalis medius, dem Gyrus angularis und dem Gyrus temporalis inferior und medius.

9 Ergebnisabbildungen

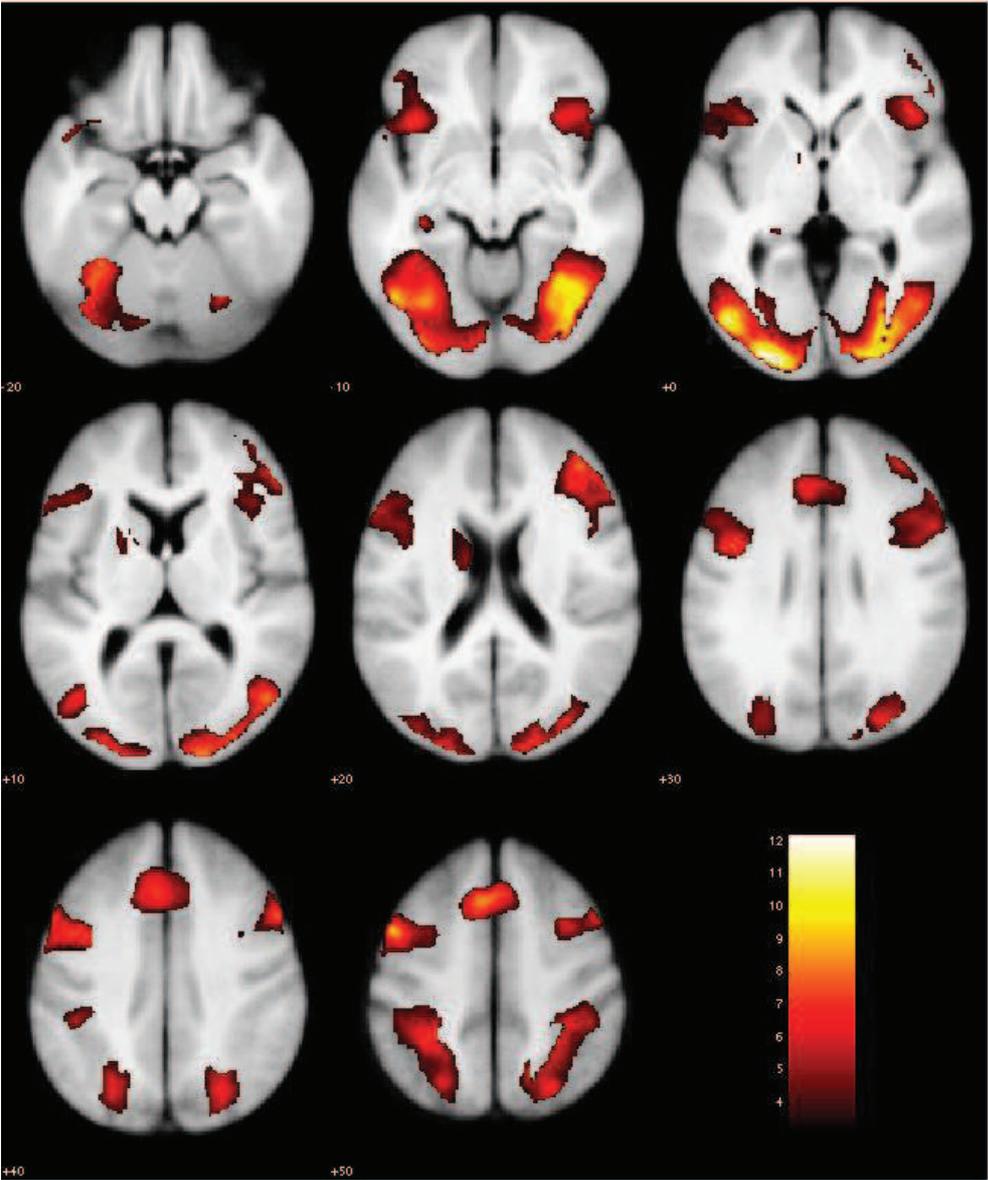


Abb. 6: Aktivierungen der gesunden Probanden während des Enkodierens, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

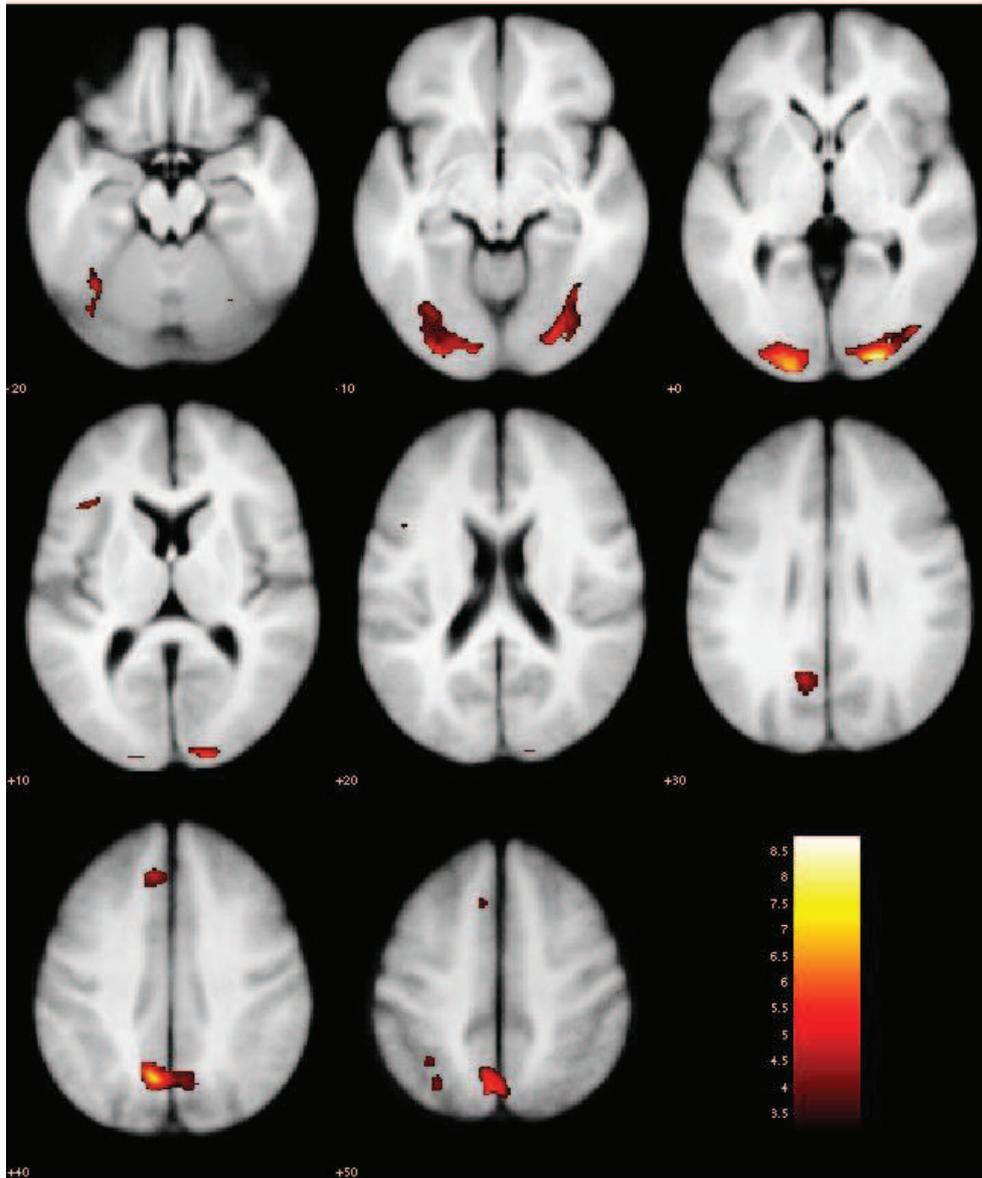


Abb. 7: Aktivierungen der gesunden Probanden während des Abrufs, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

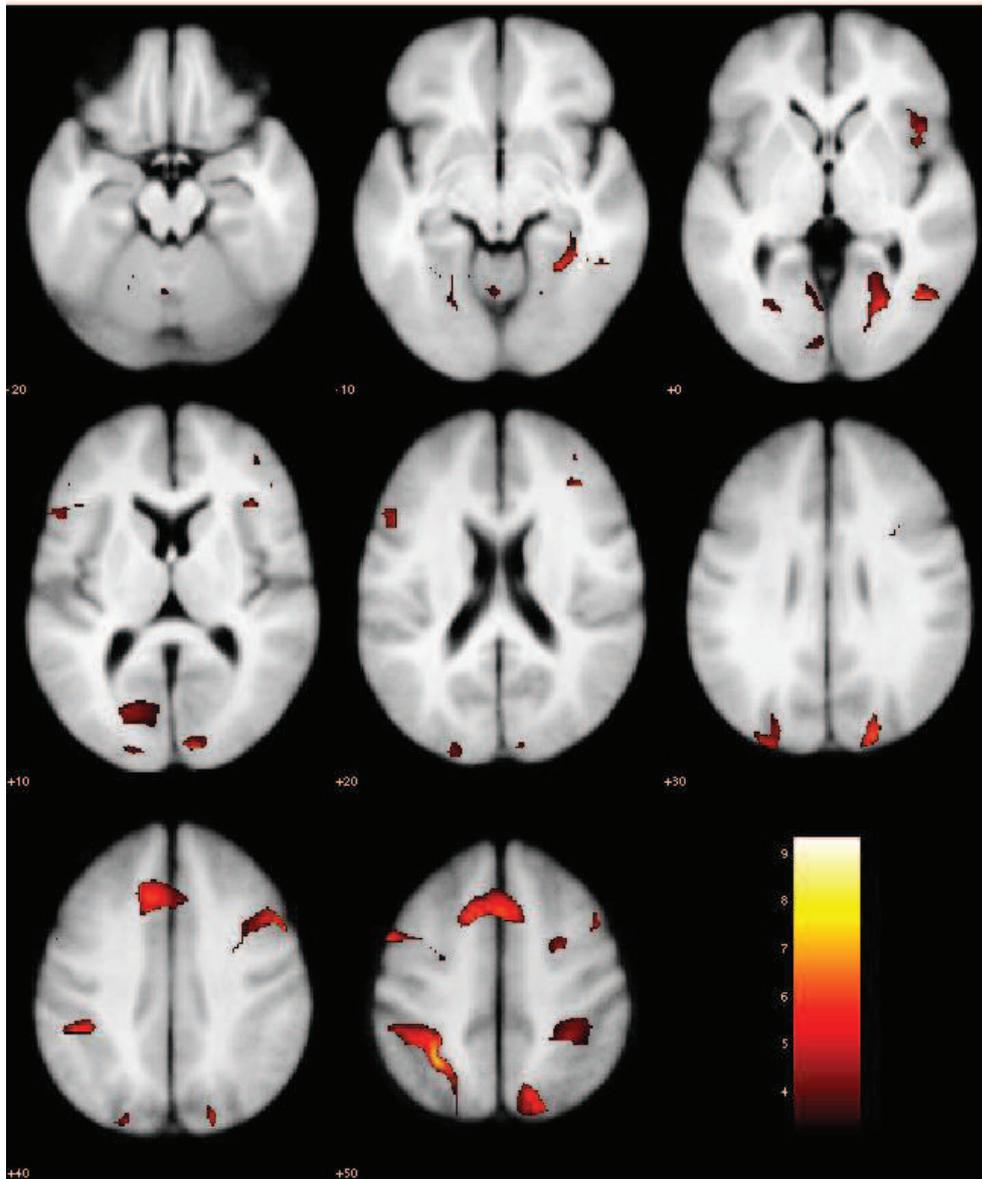


Abb. 8: Mehraktivierungen der gesunden Probanden im Vergleich zu unbehandelten schizophrenen Patienten während des Enkodierens, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

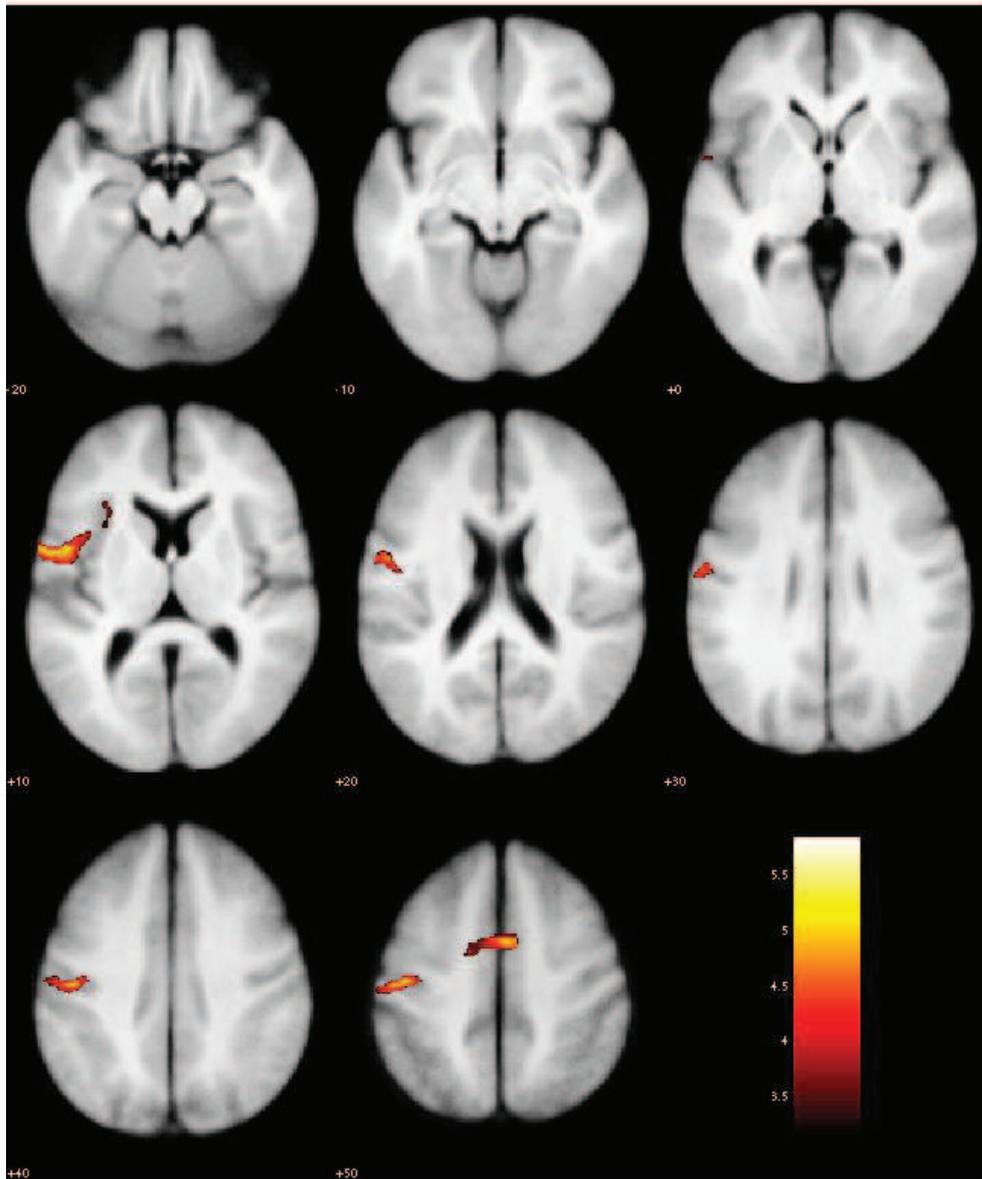


Abb. 9: Mehraktivierungen der unbehandelten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden während des Enkodierens, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

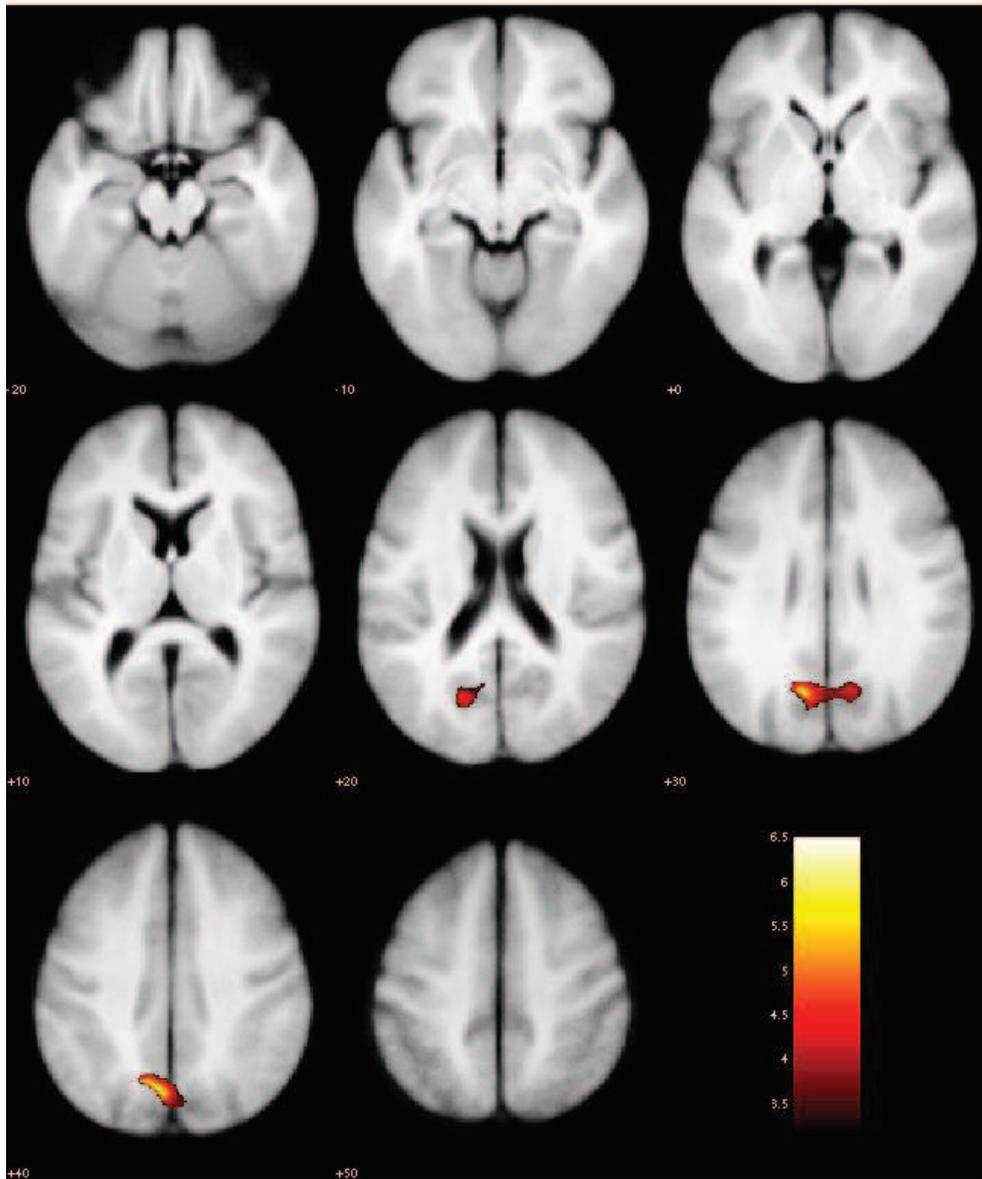


Abb. 10: Mehraktivierungen der gesunden Probanden im Vergleich zu unbehandelten schizophrenen Patienten während des Abrufs, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

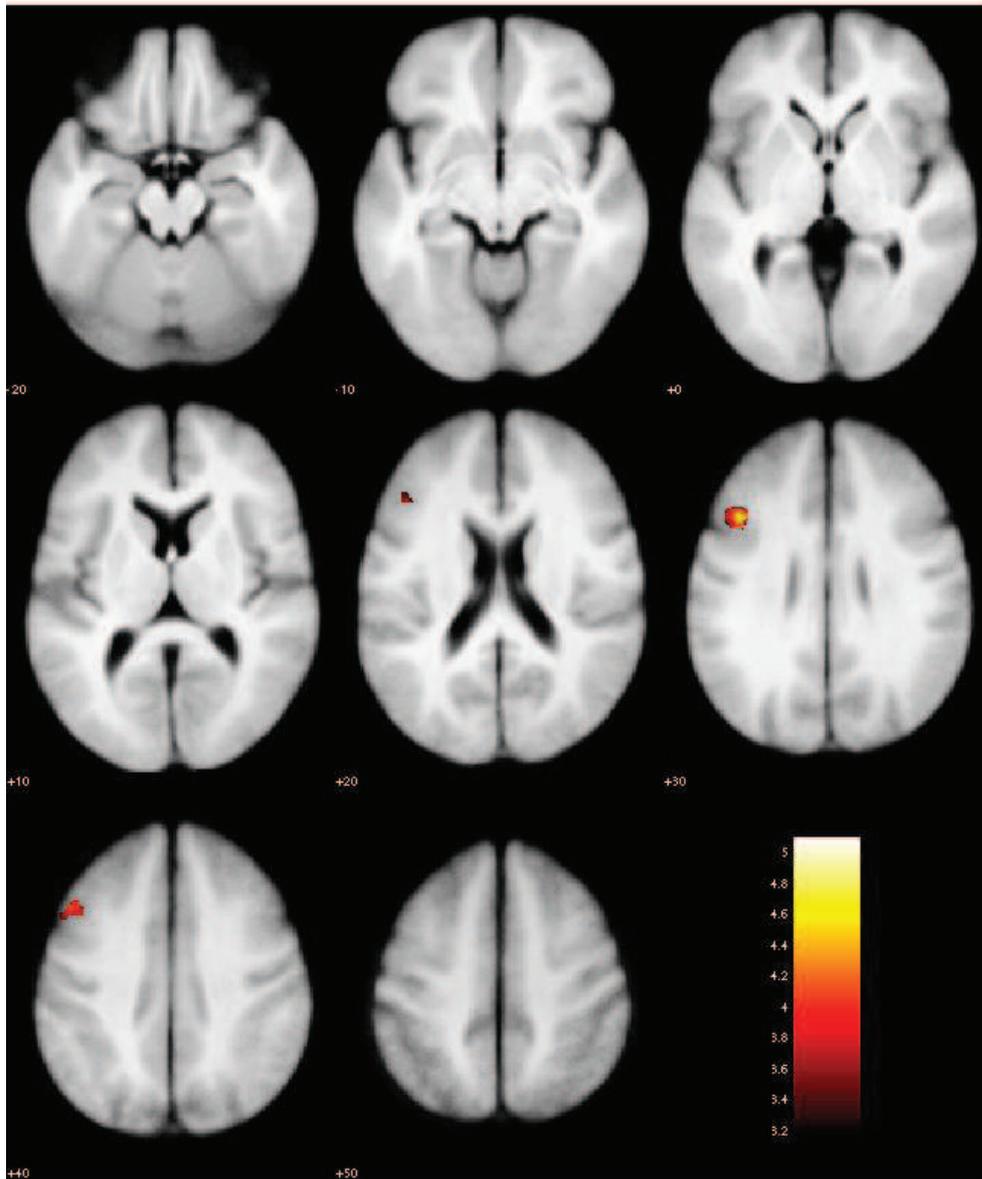


Abb. 11: Mehraktivierungen der unbehandelten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden während des Abrufs, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

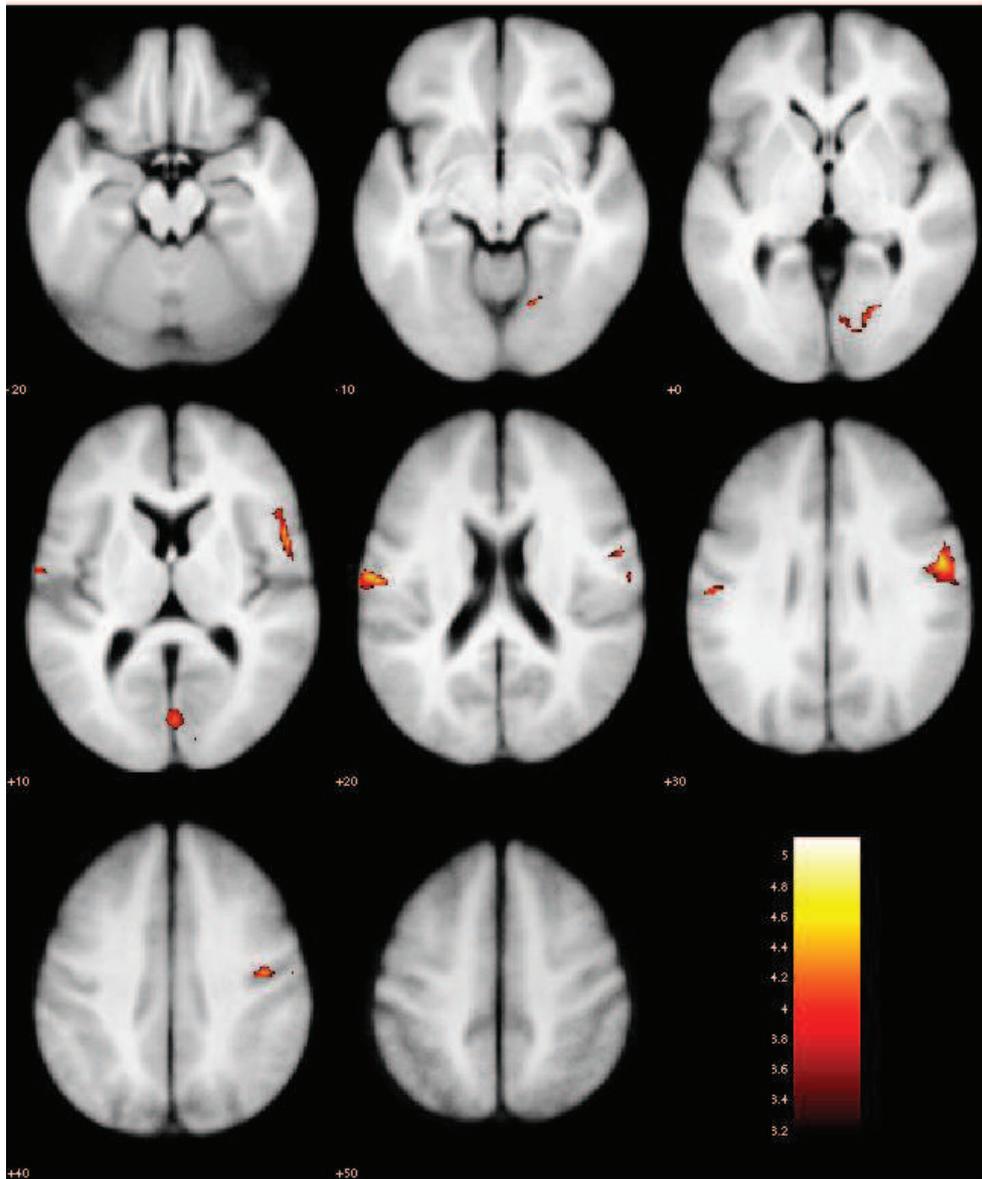


Abb. 12: Mehraktivierungen nach Behandlung während des Enkodierens, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

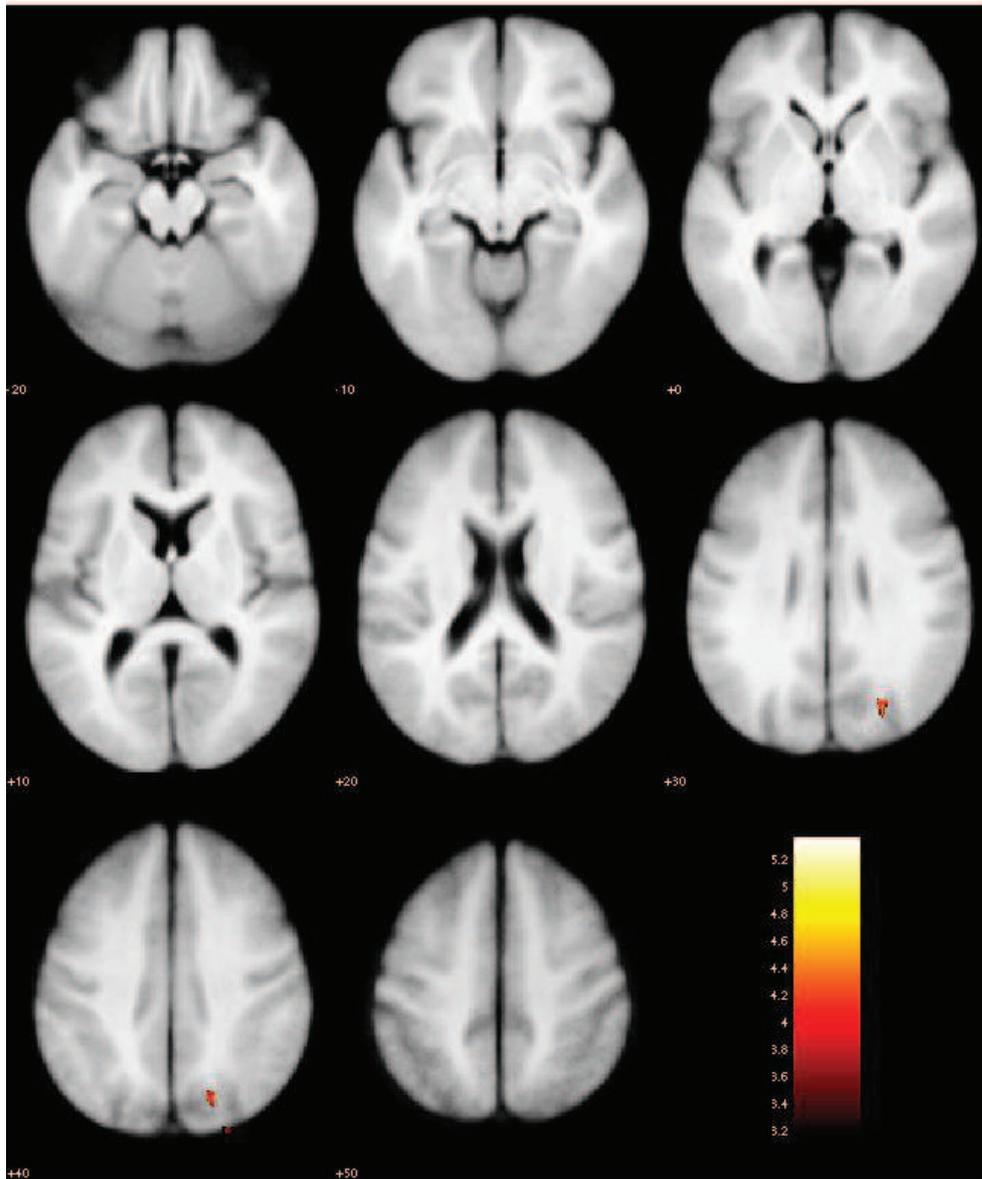


Abb. 13: Mehraktivierungen vor Behandlung während des Enkodierens, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

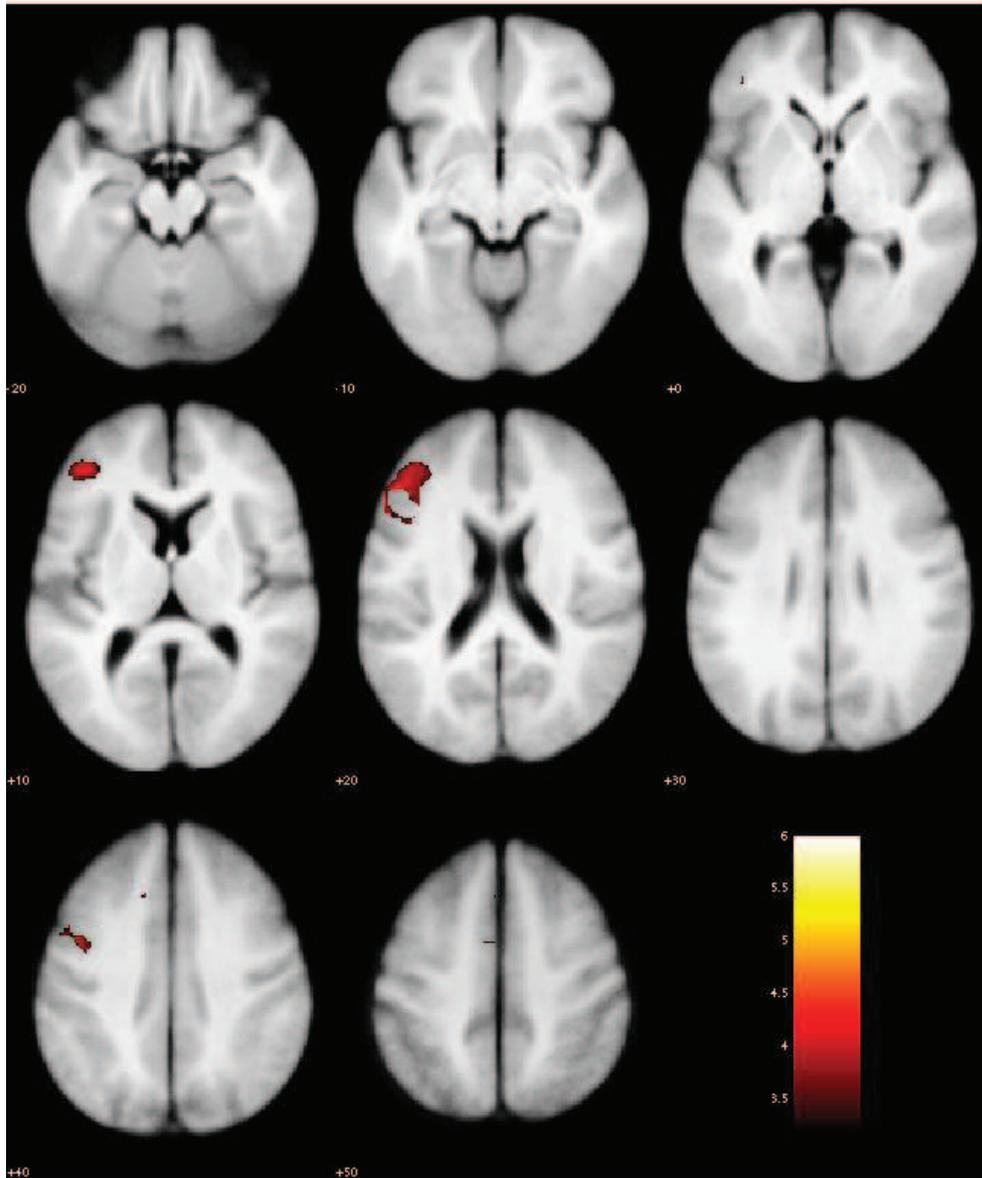


Abb. 14: Mehraktivierungen nach Behandlung während des Abrufs, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

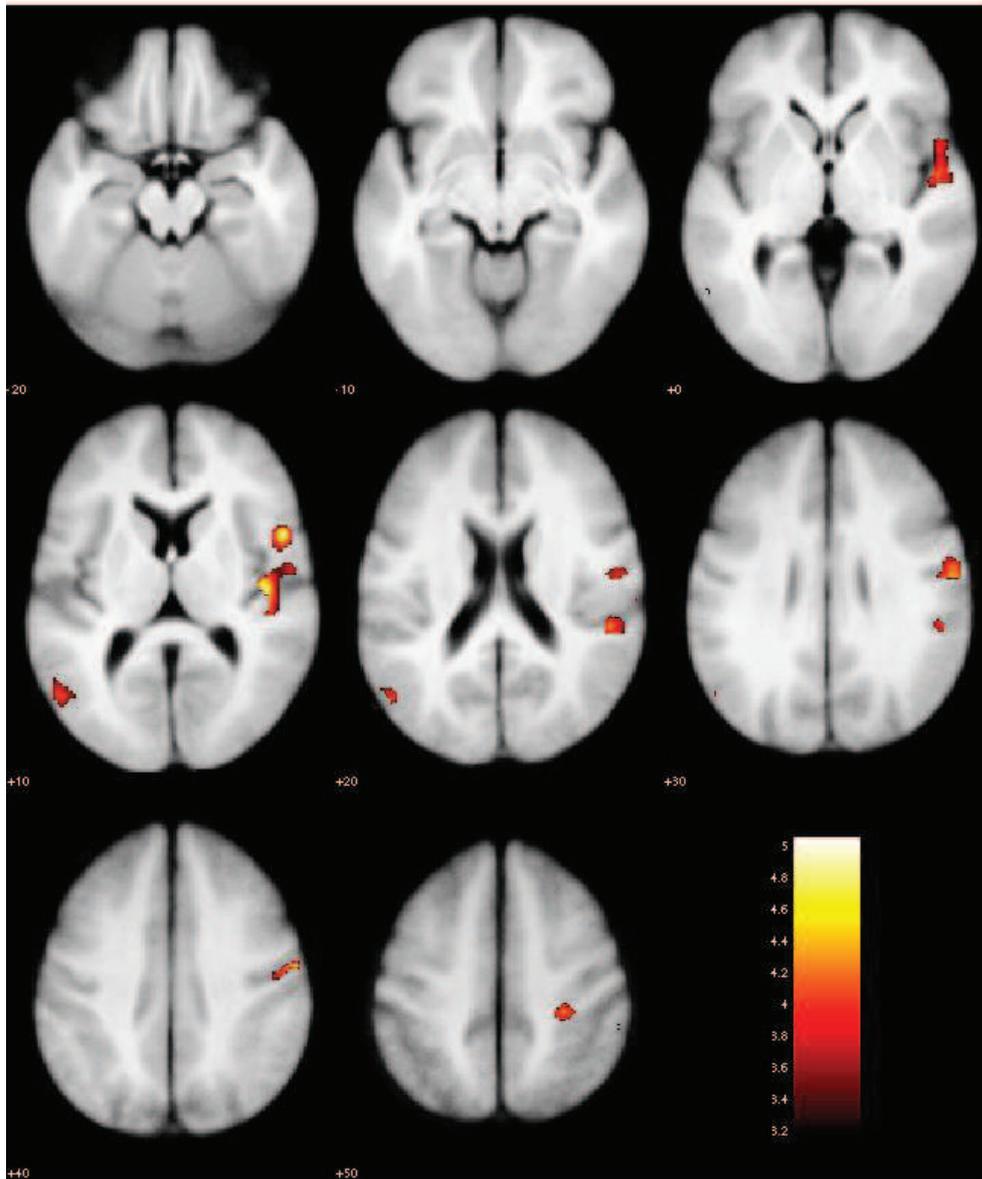


Abb. 15: Abruf: vermehrte Deaktivierungen gesunder Probanden im Vergleich zu unbehandelten Patienten, Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

10 Ergebnistabellen

Enkodieren GES					
Anatomische Region			Anatomische Region		
	% Cluster	Voxelanzahl		% Cluster	Voxelanzahl
Cluster 1, T=12.7, p=0.000	Größe: 16261 Voxel	xyz: -26,-94,-8	Cluster 2, T=9.81, p=0.000	Größe: 10083 Voxel	xyz: -48,4,52
Hippokampus L	0.68	111	Gyrus präcentralis L	17.09	1723
Sulcus calcarinus L	0.99	161	Gyrus frontalis superior L	3.17	320
Sulcus calcarinus R	2.25	366	Gyrus frontalis superior R	0.38	38
Kuneus L	0.15	24	Gyrus frontalis medius L	88.01	807
Kuneus R	0.85	138	Gyrus frontalis inferior L	28.87	2911
Gyrus lingualis L	2.9	472	SMA L	12.92	1303
Gyrus lingualis R	3.3	536	SMA R	8.57	864
Gyrus occipitalis superior L	2.43	395	Gyrus frontalis superior L	6	605
Gyrus occipitalis superior R	4.01	652	Gyrus frontalis superior R	2	202
Gyrus occipitalis medius L	8.86	1441	Insula L	3.85	388
Gyrus occipitalis medius R	5.14	836	Gyrus cinguli anterior L	0.6	61
Gyrus occipitalis inferior L	4.18	680	Gyrus cinguli anterior R	0.57	57
Gyrus occipitalis inferior R	2.82	459	Gyrus cinguli medius L	2.31	233
Gyrus fusiformis L	6.99	1136	Gyrus cinguli medius R	3.97	400
Gyrus fusiformis R	6.49	1055	Gyrus postcentralis L	0.51	51
Gyrus postcentralis L	1.75	284	Temporalpol L	1.2	121
Gyrus postcentralis R	1.84	299			
Gyrus parietalis superior L	6.49	1055			
Gyrus parietalis superior R	5.17	840			
Gyrus parietalis inferior L	6.01	977			
Gyrus parietalis inferior R	3.89	632			
Gyrus supramarginalis R	0.9	147			
Gyrus angularis R	1.6	260			
Präkuneus L	0.3	49			
Präkuneus R	0.94	153			
Gyrus temporalis medius L	0.72	117			
Gyrus temporalis medius R	2.16	351			
Gyrus temporalis inferior L	2.12	344			
Gyrus temporalis inferior R	2.89	470			
Cerebellum L	7.54	1227			
Cerebellum R	3.48	564			
Cluster 3, T=5.93 p=0.000	Größe: 6740 Voxel	xyz: 42,44,26	Cluster 4, T=4.08, p=0.005	Größe: 301 Voxel	xyz: -12,-2,16
Gyrus präcentralis R	10.76	725	Nucleus caudatus L	62.5	188
Gyrus frontalis medius R	30.73	2071	Putamen L	26.6	80
Gyrus frontalis inferior R	47.59	3208	Pallidum L	10.31	31
Insula R	10.58	713			
Temporalpol R	0.24	16			

Tab. 2: Enkodieren: Aktivierungen gesunder Probanden (GES) mit Anzahl der aktivierten Voxel (k) und Koordinaten der Clustermaxima (xyz), Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

Abruf GES		
Anatomische Region	% Cluster	k
Cluster 1, T=9.39, p=0.000 Größe=1161 Voxel xyz: 24,-92,-10		
Sulcus calcarinus R	10.16	118
Kuneus R	2.33	27
Gyrus lingualis R	15.5	180
Gyrus occipitalis inferior R	23.34	271
Gyrus fusiformis R	32.72	380
Cerebellum R	14.21	165
Cluster 2, T=8.82, p=0.000 Größe: 1151 Voxel xyz: -6,-66,38		
Sulcus calcarinus L	3.48	40
Kuneus L	9.3	107
Kuneus R	1.48	17
Präkuneus L	58.56	674
Präkuneus R	27.2	313
Cluster 3, T=6.89, p=0.000 Größe: 877 Voxel xyz: -18,-96,-10		
Sulcus calcarinus L	6.27	55
Gyrus lingualis L	14.93	131
Gyrus occipitalis superior L	0.23	2
Gyrus occipitalis medius L	6.61	58
Gyrus occipitalis inferior L	16.3	143
Gyrus fusiformis L	26.1	229
Cerebellum L	29.18	256
Cluster 4, T=4.81, p=0.007 Größe: 247 Voxel xyz: -6,32,42		
Gyrus frontalis superior L	76.07	188
SMA L	23.87	59
Cluster 5, T=4.72, p=0.003 Größe: 308 Voxel xyz: -32,-60,50		
Gyrus occipitalis medius L	3.25	10
Gyrus parietalis superior L	47.4	146
Gyrus parietalis inferior L	49.34	152
Cluster 6, T=4.62, p=0.001 Größe: 435 Voxel xyz: -38,24,14		
Gyrus frontalis inferior L	95.36	415
Insula L	4.6	20

Tab. 3: Abruf: Aktivierungen gesunder Probanden (GES) mit Anzahl der aktivierten Voxel (k) und Koordinaten der Clustermaxima (xyz), Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

Enkodieren					
GES (maskiert mit PAT)			PAT (maskiert mit GES)		
Anatomische Region	% Cluster	k	Anatomische Region	% Cluster	k
Cluster 1, T=9.54, p=0.000	Größe: 5132 Voxel	xyz: -28,-50,52	Cluster 1, T=6.42, p=0.000	Größe: 2594 Voxel	xyz: -8,-2,62
Parahippokampaler Gyurs R	0.57	29	Gyrus praecentralis L	19	493
Sulcus calcarinus L	1.46	75	Gyrus frontalis superior L	3.43	89
Sulcus calcarinus R	3	154	Gyrus frontalis superior R	0.5	13
Kuneus L	0.47	24	Gyrus frontalis inferior L	7.6	197
Kuneus R	0.82	42	Operculum rolandi L	9.29	241
Gyrus lingualis L	0.86	44	SMA L	18.39	477
Gyrus lingualis R	4.62	237	SMA R	12.49	324
Gyrus occipitalis superior L	5.26	270	Insula L	9.91	257
Gyrus occipitalis superior R	4.58	235	Gyrus cinguli medius R	1.19	31
Gyrus occipitalis medius L	3.2	164	Gyrus postcentralis L	15.61	405
Gyrus fusiformis R	3.92	201	Temporalpol L	1.62	42
Gyrus postcentralis L	7.81	401			
Gyrus postcentralis R	11.11	570			
Gyrus parietalis superior L	14.2	729			
Gyrus parietalis superior R	13.27	681			
Gyrus parietalis inferior L	8.03	412			
Gyrus parietalis inferior R	4.91	252			
Präkuneus L	2.4	123			
Präkuneus R	4.23	217			
Cluster 2, T=8.28, p=0.000	Größe: 3618 Voxel	xyz: -46,8,54			
Gyrus praecentralis L	2.4	87			
Gyrus praecentralis R	1.27	46			
Gyrus frontalis superior L	22.1	829			
Gyrus frontalis superior R	8.07	292			
Gyrus frontalis medius L	14.04	508			
Gyrus frontalis medius R	11.61	420			
Gyrus frontalis inferior Oper R	7.02	254			
SMA L	15.81	572			
SMA R	9.12	330			
Gyrus cinguli anterior L	0.72	26			
Gyrus cinguli medius L	3.21	116			
Gyrus cinguli medius R	3.79	137			
Cluster 3, T=5.94, p=0.001	Größe: 690 Voxel	xyz: -28,-60,-10			
Sulcus calcarinus L	23.63	163			
Gyrus lingualis L	35.95	248			
Gyrus fusiformis L	10.29	71			
Cerebellum L	30.72	207			
Cluster 4, T=5.46; p=0.003	Größe: 614 Voxel	xyz: 40,40,22			
Gyrus frontalis medius R	33.08	203			
Gyrus frontalis inferior R	45.96	282			
Insula R	19.72	121			
Cluster 5, T=5.24, p=0.049	Größe: 285 Voxel	xyz: 28,-24,76			
Gyrus praecentralis R	99.3	283			
Cluster 6, T=4.92, p=0.005	Größe: 546 Voxel	xyz: -52,22,20			
Gyrus frontalis inferior L	94.58	516			

Tab. 4: Enkodieren: Vergleich der Aktivierungen unbehandelter Patienten (PAT) und gesunder Probanden (GES) mit Anzahl der aktivierten Voxel (k) und Koordinaten der Clustermaxima (xyz), Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

Abruf					
GES (maskiert mit PAT)			PAT (maskiert mit GES)		
Anatomische Region	bf % Cluster	k	Anatomische Region	% Cluster	k
Cluster 1, T=7.31, p=0.000	Größe: 947 Voxel	xyz: -6,-64,34	Cluster 1, T=5.23, p=0.016	Größe: 404 Voxel	xyz: -40,22,30
Sulcus calcarinus L	8.24	78	Gyrus frontalis medius L	42.54	172
Kuneus L	13.83	131	Gyrus frontalis inferior L	57.38	232
Kuneus R	2.43	23			
Präkuneus L	41.81	396			
Präkuneus R	33.47	317			

Tab. 5: Abruf: Vergleich der Aktivierungen un behandelter Patienten (PAT) und gesunder Probanden (GES) mit Anzahl der aktivierten Voxel (k) und Koordinaten der Clustermaxima (xyz), Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

Enkodieren					
PAT 2 (maskiert mit PAT 1)			Pat 1 (maskiert mit PAT 2)		
Anatomische Region	% Cluster	k	Anatomische Region	% Cluster	k
Cluster 1, T=5.71, p=0.007	Größe: 617 Voxel	xyz: 60,12,8	Cluster 1, T=6.00, p=0.04	Größe: 378 Voxel	xyz: 32,-66,28
Gyrus praecentralis R	29.99	185	Gyrus occipitalis superior R	52.15	197
Gyrus frontalis inferior R	16.85	104	Gyrus occipitalis medius R	28.06	106
Operculum rolandi R	11.67	72	Gyrus parietalis superior R	13.23	50
Gyrus postcentralis R	39.87	246	Präkuneus R	4.24	16
Cluster 2, T=5.41, p=0.037	Größe: 386 Voxel	xyz: -60,0,10			
Operculum rolandi L	18.64	72			
Gyrus postcentralis L	78.69	304			
Cluster 3, T=5.22, p=0.01	Größe: 568 Voxel	xyz: 4,-74,0			
Sulcus calcarinus R	18.31	104			
Gyrus lingualis L	16.37	93			
Gyrus lingualis R	48.23	274			
Gyrus fusiformis R	6.16	35			
Cerebellum R	2.64	15			

Tab. 6: Enkodieren: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung (PAT 1) und nach Behandlung (PAT 2) mit Anzahl der aktivierten Voxel (k) und Koordinaten der Clustermaxima (xyz), Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

Abruf		
PAT 2 (maskiert mit PAT 1)		
Anatomische Region	% Cluster	Voxelanzahl
Cluster 1, T=5.34, P=0.000	Größe: 1436 Voxel	xyz: -50,28,22
Gyrus praecentralis L	7.8	112
Gyrus frontalis medius L	44.07	633
Gyrus frontalis inferior L	48.04	698
Cluster 2, T=4.64, p=0.005	Größe: 680 Voxel	xyz: -8,6,54
supplementär-motorisches Areal L	37.48	255
supplementär-motorisches Areal R	24.7	168
Gyrus frontalis superior L	17.49	119
Gyrus frontalis superior R	2.79	19
Gyrus cinguli medius L	10	68
Gyrus cinguli medius R	5.73	39

Tab. 7: Abruf: Vergleich der Aktivierungen der Patienten vor Behandlung (PAT 1) und nach Behandlung (PAT 2) mit Anzahl der aktivierten Voxel (k) und Koordinaten der Clustermaxima (xyz), Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

Abruf: Deaktivierungen		
GES (maskiert mit PAT)		
Anatomische Region	% Cluster	k
Cluster 1, T=5.14, p=0.03	Größe: 335 Voxel	xyz: 52,-28,60
Gyrus postcentralis R	87.93	295
Gyrus parietalis superior R	0.89	3
Gyrus parietalis inferior R	6.86	23
Gyrus supramarginalis R	4.17	14
Cluster 2, T=5.12, p=0.000	Größe: 1202 Voxel	xyz: 60,-12,38
Gyrus praecentralis R	3.49	42
Gyrus frontalis inferior R	8.98	108
Operculum rolandi R	19.71	237
Insula R	2.16	26
Gyrus postcentralis R	19.71	237
Gyrus supramarginalis R	4.66	56
Heschlscher Gyrus R	7.49	90
Gyrus temporalis superior R	32.19	387
Temporalpol R	1.66	20
Cluster 3, T=4.36, p=0.039	Größe: 309 Voxel	xyz: -54,-68,6
Gyrus occipitalis medius L	8.41	26
Gyrus angularis L	3.24	10
Gyrus temporalis medius L	85.43	264
Gyrus temporalis inferior L	3.24	10

Tab. 8: Abruf: Vergleich der Deaktivierungen unbehandelter Patienten (PAT) und gesunder Probanden (GES) mit Anzahl der aktivierten Voxel (k) und Koordinaten der Clustermaxima (xyz), Clusterschwelle $p < 0.05$, FWE-korrigiert

11 Diskussion

Ziel der Studie lag in der Aufdeckung gestörter zerebraler Netzwerkstrukturen schizophrener Patienten und deren Assimilation an Aktivierungsmuster gesunder Probanden durch die monotherapeutische antipsychotische Behandlung mit Aripiprazol.

11.1 Gesunde Kontrollprobanden

11.1.1 Enkodieren der Gesichter-Berufs-Paare

Wie erwartet konnten in gesunden Probanden signifikante Aktivierungen während des Enkodierens der Gesichter-Berufs-Paare im Hippokampus, der wohl die wichtigste Gehirnstruktur für bewusstes und deklaratives Lernen darstellt (Cohen und Eichenbaum, 1993; Squire, 1994), nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis bestätigt eine Vielzahl von funktionellen Studien, die ebenfalls Aktivierungen des Hippokampus belegen konnten (Stern et al., 1996; Brewer et al., 1998; Wagner et al., 1998b). Wie im Methodenteil beschrieben, wurde das Paradigma in der vorliegenden Studie in Anlehnung an Henke und Kollegen (Henke et al., 2003) gewählt. Im Gegensatz zu dieser früheren Studie wurden für die vorliegende Untersuchung im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Aufgabe auch für kognitiv eingeschränkte schizophrene Patienten statt 3 Berufskategorien und 24 unterschiedlicher Gesichter-Berufs-Paaren lediglich 16 unterschiedliche Items und 2 Kategorien gewählt. Bei dieser vereinfachten Aufgabe konnten die Ergebnisse der beteiligten Regionen der Arbeit von Henke und Kollegen - Aktivierungen im Hippokampus, dem Gyrus frontalis inferior, Gyrus fusiformis, primären und sekundären visuellen Kortex- gut repliziert werden. Das vereinfachte Paradigma hatte im Kontrast zur Studie von Henke eine relativ gute Testleistung zur Folge. Wie bereits bekannt, spielen bei der Verarbeitung von Gesichtern insbesondere der Gyrus fusiformis und okzipitale Bereiche (BA 19, welches sich über Anteile im Kuneus, Gyrus occipitalis superior und den Gyrus lingualis erstreckt) eine entscheidende Rolle (für einen Übersichtsartikel siehe (Kleinschmidt und Cohen, 2006)). Dementsprechend können diese Areale zur Diskussion gedächtnisrelevanter Strukturen ausgeschlossen werden. Ferner fanden sich linksseitige Aktivierungen der Basalganglien (Pallidum und Putamen). Das Pallidum empfängt u.a. Signale des Thalamus. Computermodelle untermauern eine Verschaltung von Hippokampus, Neokortex und Ba-

salganglien. Diese Vernetzung kommt auch bei Lernvorgängen zum Tragen (Atallah et al., 2004). Die Autoren postulieren, dass der präfrontale Kortex adaptiven Gating-Mechanismen unterliegt, um einerseits schnell neue Information aufnehmen zu können, andererseits bereits gelernte Information stabil und robust aufrechterhalten zu können. Die passenden neuronalen Eigenschaften für diese Funktion finden sich in den Basalganglien (Frank et al., 2001). Diese Modellvorstellung bezieht sich insbesondere auf das Arbeitsgedächtnis, kann aber auch auf assoziative Enkodierungsvorgänge der in dieser Arbeit verwendeten Aufgabe übertragen werden, zumal die Vorstellung einer einzigen isolierten Gedächtnisstruktur von der Idee eines größeren gedächtnisrelevanten Netzwerkes als abgelöst betrachtet werden kann. Ferner stellt sich die Frage, ob unterschiedliche Aspekte von Gedächtnisprozessen unterschiedlichen Hirnregionen zugeordnet werden können. Die wohl am meistbekannte Unterteilung von Gedächtnisvorgängen unterscheidet in deklaratives versus prozedurales Gedächtnis (Squire, 1992). Es finden sich Hinweise für eine Beteiligung medial temporaler Strukturen (u.a. Hippokampus und angrenzende Strukturen) insbesondere bei deklarativen Prozessen und für den Einbezug anderer kortikaler und subkortikaler Strukturen (z.B. Basalganglien und Zerebellum) bei prozeduralen Vorgängen. Diese strenge Unterteilung kann von unseren Daten nicht bestätigt werden. Obwohl das verwendete Paradigma eindeutig Ansprüche an das deklarative Gedächtnis stellt, lassen sich neben den Aktivierungen des Hippokampus und angrenzenden Strukturen (temporale Gyri) auch Aktivierungen der Basalganglien und des Zerebellums beobachten. Insofern unterstützen sie eher die Vorstellung eines umfassenderen Netzwerkes wie z.B. von Atallah und Kollegen (Atallah et al., 2004) vorgestellt.

Neben den berichteten temporalen und präfrontalen Aktivierungen lässt sich auch eine bilaterale Beteiligung des Kuneus und Präkuneus nachweisen. Einerseits scheint der Kuneus speziell auch bei Gesichtererkennung eine Rolle zu spielen (Kleinschmidt und Cohen, 2006), andererseits belegen weitere Untersuchungen, dass sowohl der inferiore Parietallappen als auch der Kuneus speziell bei assoziativen Prozessen involviert sind (Heun et al., 1999; Maguire et al., 1999). Auch für eine Präkuneusbeteiligung an Enkodierungsvorgängen finden sich Hinweise (Maguire et al., 1999). Auch in der vorliegenden Arbeit konnten Aktivierungen dieser Regionen demonstriert werden. Die Funktion der Inselregion stellt sich zum aktuellen Forschungsstand vielfältig dar und ist noch nicht ausreichend geklärt (Nagai et al., 2007). Abdullaev et al. (Abdullaev

und Posner, 1998) demonstrierten in ihrer PET Studie, dass die Inselregion notwendig ist, um semantische Prozesse während des Lesens von Wörtern zu ermöglichen. Da das hier verwendete Paradigma das Lesen und Zuordnen von geschriebenen Wörtern zu Gesichtern erforderte, erscheint eine insuläre Beteiligung plausibel. Neben den erwarteten und vielfach replizierten Befunden der Aktivierung des Temporallappens, Frontalkortex und visuellen Kortex lassen sich die Aktivierungen der SMA in beiden Hemisphären nicht eindeutig erklären. Die SMA wird primär mit zeitlichen, motorischen Vorgängen in Verbindung gebracht, doch auch bei der Koordination höherer mentaler Prozesse wird eine Beteiligung dieses Areals diskutiert (Middleton und Strick, 1994). Demnach ist eine Aktivität dieser Region nicht spezifisch für Enkodierungsprozesse, sondern eher als genereller kognitiver Mechanismus zu verstehen. Ähnliches gilt für das Cingulum, welches insbesondere für selektive Aufmerksamkeitsleistungen ausschlaggebend ist (Gevins et al., 1997). Gesunde Teilnehmer aktivierten cinguläre Hirnregion während des Enkodierens, aber nicht während des Abrufs. Folglich scheint beim Lernen von Information eine höhere Anforderung an diese kognitive Leistung gestellt zu werden. Vorstellbar wäre dies durch eine selektive Aufmerksamkeitsausrichtung auf externe, visuelle Information während des Enkodierens, während beim Abrufen der zuvor gelernten Paare eher interne Repräsentationen wieder aktiviert werden müssen.

11.1.2 Abruf der Gesichter-Berufs-Paare

Auch fanden sich keine so ausgedehnten Cluster an Aktivierungen während des Abrufs im Vergleich zum Enkodieren. Ebenso wie in der Studie von Henke et al. (Henke et al., 2003) konnten keine hippocampalen Aktivierungen während des Abrufs nachgewiesen werden. Stattdessen fanden sich erneut Aktivierungen in visuellen Arealen (okkzipitale Regionen), wie auch im präfrontalen Kortex. Die Beteiligung des Hippokampus beim Abruf gelernter Information scheint insbesondere für das erfolgreiche Abrufen vorzuliegen (Nyberg et al., 1996). Obwohl die Testleistung der gesunden Probanden als relativ gut interpretiert werden kann, fanden sich keine Aktivierungen des Hippokampus, noch eine Korrelation dieser Struktur mit der Anzahl der richtigen Antworten im Abrufdurchgang. Allerdings liegen ebenso Studien vor, die hippocampale Aktivierungen während (erfolgreichen) Abrufens nicht bestätigen können (Tulving et al., 1994; Sergent et al., 1992). Auch frühe Überlegungen von Squire (Squire, 1992) gehen in Richtung einer unbedingt notwendigen hippocampalen Beteiligung bei initialen Gedächtnisprozessen. Sind

Informationen aber bereits stabil repräsentiert, so können sie auch ohne dessen Beteiligung abgerufen werden. Des Weiteren zeigten die Teilnehmer während der Abrufbedingung Aktivierungen linksseitiger parietaler Regionen. Eine Rolle dieser Areale bei Abrufvorgängen konnte konsistent nachgewiesen werden, wobei die genaue Funktion nicht hinreichend geklärt ist. In einer vor kurzem veröffentlichten Übersichtsarbeit postulieren Vilberg und Rugg (Vilberg und Rugg, 2008), dass superior parietale Regionen weniger ausschlaggebend als inferior parietale Areale sind. Inferior parietale Regionen werden von ihnen insbesondere im Zusammenhang mit dem erfolgreichen Abrufen von Information gesehen. Ebenso wie beim Enkodieren sind die Aktivierungen der okzipitalen Regionen, des Kuneus und der fusiformen Areale während des Abrufs dem Verarbeiten der präsentierten Gesichter zuzuschreiben (Kleinschmidt und Cohen, 2006).

Eine weitere Differenzierung der zerebralen Beteiligung bei Prozessen des deklarativen Gedächtnisses betrifft die Art des zu enkodierenden Materials. So konnte gezeigt werden, dass assoziative Lernvorgänge stärkere Aktivierungen des Hippokampus (Henke et al., 1997; Davachi und Wagner, 2002) und des präfrontalen Kortex hervorrufen als das Lernen isolierter Items. Auch die vorliegenden Ergebnisse dieser Untersuchung konnten sowohl hippokampale als auch präfrontale Aktivierungen während des Enkodierens nachweisen. Insbesondere der Befund linksseitiger inferior frontaler Beteiligung deckt sich mit den Ergebnissen von Davachi und Kollegen (Davachi und Wagner, 2002).

Neben dem Hippokampus liegt ein weiterer Fokus der Forschung auf einer möglichen Lateralisierung des präfrontalen Kortex. Die Grundüberlegung des von Tulving entwickelten HERA-Modells (Tulving et al., 1994) besteht in der Annahme, dass Regionen im linken bzw. rechten präfrontalen Kortex unterschiedlich in Prozesse des episodischen und semantischen Gedächtnisses involviert sind (für eine detaillierte Darstellung siehe Punkt 5 der vorliegenden Arbeit). Mit der Auswahl des Gedächtnisparadigmas der vorliegenden Studie können lediglich Aussagen zur ersten Hypothese des HERA Modells (Regionen des linken präfrontalen Kortex sind beim Abruf semantischer Information mehr involviert als rechte präfrontale Regionen, sofern es sich um verbale Information handelt) getroffen werden. Mit Hinblick auf die ausschließlich linksseitigen präfrontalen Aktivierungen kann die erste Hypothese eingeschränkt bestätigt werden.

11.2 Vergleich der gesunden Kontrollprobanden und unbehandelter Patienten

11.2.1 Enkodieren der Gesichter-Berufs-Paare

Im Hinblick auf Gedächtnisprozesse sind speziell frontale und hippokampale Aktivierungen von besonderem Interesse. Eine der am häufigsten verbreiteten Hypothesen ist die der „Hypofrontalität“ der Schizophrenie. Am häufigsten wurde dies anhand von Arbeitsgedächtnisaufgaben untersucht (Menon, 2001; Barch et al., 2001; Perlstein et al., 2003), aber auch für episodische Lerninhalte finden sich übereinstimmende Ergebnisse. So konnten Achim und Lepage in einer umfassenden Metaanalyse (Achim und Lepage, 2005b) zeigen, dass verminderte Aktivierungen bei schizophrenen Patienten vor allem in frontalen und temporalen Regionen wie auch dem Zerebellum nachweisbar sind. Nichtsdestotrotz liegen auch einige Studien vor, die diese These nicht bestätigen konnten. So wiesen Bonner-Jackson und Kollegen (Bonner-Jackson et al., 2005) bilateral frontale Aktivierungen während des Lernens von Wörtern und Gesichtern nach, die sich ausschließlich bei Patienten, nicht aber gesunden Teilnehmern zeigten. Ragland und Kollegen (Ragland et al., 2005) hingegen fanden keine Aktivierungsunterschiede im frontalen Kortex.

Beim Vergleich von fMRT-Studien zu mnestischen Prozessen bei schizophrenen Patienten stellen sich grundsätzlich zwei wichtige Fragen: a) Wie sah das kognitive Paradigma aus, handelt es sich um den Enkodierungsvorgang, freien Abruf oder Wiedererkennungslösungen und b) Sind die Patienten neuroleptisch behandelt?

Zum aktuellen Zeitpunkt liegt eine Studie vor, deren Lernparadigma mit dem in der vorliegenden Untersuchung vergleichbar ist, und deren Patientenkollektiv keine neuroleptische Medikation erhielt (Hofer et al., 2003b).

In der vorliegenden Arbeit wurde als Analysemethode das Bilden von Masken gewählt, d.h. primär werden nicht signifikant verminderte oder gesteigerte Aktivierungsmuster aufgezeigt, sondern großflächige Aktivierungscluster, die sich beim Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe gegenseitig ausschließen. So wird gezeigt, wo Patienten im Vergleich zu Gesunden nicht aktivieren, beziehungsweise wo Gesunde im Vergleich zu Patienten keine Aktivierungen aufweisen. Dabei zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass insbesondere bei Enkodierungsprozessen von Kontrollprobanden und Patienten sehr unterschiedliche zerebrale

Netzwerke aktiviert werden. Dass sich bei Gesunden in beiden Hemisphären Aktivierungen in fronto-temporalen Strukturen zeigten, die bei Patienten nicht vorkamen, bekräftigt einmal mehr die These einer geringeren Beteiligung dieser Strukturen bei mnestischen Prozessen der Schizophrenie. In der vorliegenden Untersuchung zeigten die unbehandelten Patienten signifikant schlechtere Testleistungen. Diesbezüglich stellt sich die Frage, ob Hypofrontalität lediglich das Korrelat schlechterer Testleistungen des Patientenkollektivs ist. Dazu führten Ragland und Kollegen eine Untersuchung durch, bei dem durch ein ereigniskorreliertes Auswertungsdesign lediglich jene Aktivierungsveränderungen bei erfolgreichem Enkodieren berücksichtigt wurden (Ragland et al., 2004). Doch auch bei dieser Studie konnten präfrontale Defizite bestätigt werden. Interessanterweise fand die gleiche Arbeitsgruppe keine Hypoaktivierungen des präfrontalen Kortex, wenn durch eine Variation des Paradigmas eine höhere Verarbeitungstiefe der zu lernenden Information angestrebt wurde (Ragland et al., 2005). Möglicherweise fehlt es schizophren Erkrankten an spontanen Strategien, Stimuli effektiv zu verarbeiten, was durch externe Anweisungen jedoch günstig zu beeinflussen ist, und somit auch keine präfrontalen Funktionsdefizite messbar sind. Auch Lepage et al., die ebenso wie in der vorliegenden Studie keine zusätzliche Enkodierungshilfe anboten, demonstrierten präfrontale Hypoaktivierungen (Lepage et al., 2006). Die Studie, deren Ergebnis - bilaterale Aktivierungsdefizite im präfrontalen Kortex und Cingulum, keine hippocampalen Auffälligkeiten- sich insgesamt am besten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit decken, ist eben jene, welche als einzige ebenfalls unbehandelte Patienten einschloss. Dies erscheint insofern von besonderer Bedeutung, da der Einfluss neuroleptischer Medikation unumstritten ist (Stip et al., 2005).

Der Parietalkortex ist in der Verarbeitung visueller Stimuli involviert. Es scheint offensichtlich, dass auch Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsstörungen das korrekte Enkodieren von visueller Information beeinträchtigen. So konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Probanden insbesondere der Gyrus parietalis superior für die Bildung von Repräsentationen der Umwelt ausschlaggebend ist (Lepage et al., 2005; Sohn et al., 2003). Können während des Enkodierens solche stabile Repräsentationen nicht gebildet werden, können Enkodierungsvorgänge nicht effizient ausgeführt werden. Insofern scheint es, auch im Hinblick auf die signifikant schlechteren Gedächtnisleistungen der Patienten, nicht erstaunlich, dass sich ausgedehnte Aktivierungen in gesunden Kontrollprobanden im Gyrus parietalis superior und inferior fanden, die Patienten nicht zeigten.

Auch der Kuneus und Präkuneus aktivierte während des Enkodierens bei Kontrollprobanden, aber nicht bei Patienten. Studien an gesunden Untersuchungskollektiven konnten zeigen, dass der rechtsseitige inferiore Parietallappen wie auch der Kuneus an der Bildung von Assoziationen vor allem für bildhaftes Material beteiligt ist (Heun et al., 1999; Maguire et al., 1999). Aber auch der Präkuneus ist bei mnestischen Prozessen involviert (Maguire et al., 1999). Schließt man von fehlender Aktivierung des Kuneus und Präkuneus auf defizitäre assoziative Gedächtnisleistung, ist erklärbar, warum schizophrene Patienten bei Aufgaben, die spezifisch auf der Bildung von assoziativen Paaren (welche Beruf gehört zu welchem Gesicht?) basieren, signifikant schlechter abschneiden.

Veränderte hippokampale Aktivierungen bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden konnten im Gegensatz zu früheren Studien nicht bestätigt werden (Achim et al., 2007; Ragland et al., 2005). Ragland und Kollegen (Ragland et al., 2005) fanden bei Enkodierungsvorgängen gesteigerte hippokampale Aktivierungen bei schizophrenen Patienten, jedoch keine Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten und einer Kontrollgruppe in präfrontalen Arealen. Gemäß der Theorie, dass sich Hippokampus und Kortex gegenseitig komplementär beeinflussen (Weiss et al., 2003), d.h. hippokampale Überaktivität ist assoziiert mit präfrontaler verminderter Aktivierung und vice versa, sind die Ergebnisse nicht stimmig. Auch die vorliegende Arbeit kann diese These nicht untermauern, d.h. die beobachteten präfrontalen Defizite gehen nicht mit hippokampalen Überaktivierungen einher. Dennoch fanden sich bei gesunden Teilnehmern im Vergleich zu schizophrenen Patienten Mehraktivierungen des mittleren Temporallappens und der parahippokampalen Region, was zusammengenommen mit Aktivierungsunterschieden in frontalen Regionen dennoch für eine fronto-temporale Dysfunktion spricht, wie sie in Konnektionsstudien beschrieben worden ist (Wolf et al., 2007). Ferner kommen Weiss und Heckers (Weiss und Heckers, 2001) in einem Übersichtsartikel zum Schluss, dass bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis neben dem präfrontalen Kortex auch dessen Verschaltung mit drei weiteren, für Gedächtnisprozesse relevanten Strukturen beeinträchtigt ist: der Hippokampus, der Thalamus und auch das Kleinhirn. Während keine thalamischen und hippokampalen Veränderungen demonstriert werden konnten, so untermauern die vorliegenden Ergebnisse (zerebelläre Beteiligung bei der Kontrollgruppe im Vergleich zum Patientenkollektiv) jedoch eine Beteiligung des Zerebellums.

Neben den weitgefächerten frontalen und parietalen Aktivierungsunterschieden fanden sich auch kleinere Clusteranteile aktivierter Voxel des Cingulums (mittleres bilateral, anteriores links) und der rechten Inselregion bei Gesunden im Vergleich zu Patienten. Im Hinblick auf die Aktivierung der Inselregion zeigte sich interessanterweise ein spiegelbildliches Muster der beiden Hemisphären. Während die rechte Insel während des Enkodierens ausschließlich bei Gesunden Aktivierungen aufwies, zeigte sich dieses ausschließliche Muster bei Patienten in der linken Insel. Insuläre Veränderungen bei schizophrenen Erkrankungen sind vielfach beschrieben. Auch bei Enkodierungsprozessen konnten Hypoaktivierungen dieser Region in Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden. So demonstrierten Ragland et al. (Ragland et al., 2004) linksseitige insuläre Hypoaktivierungen in Patienten, folglicherweise also genau konträr zur vorliegenden Arbeit. Zur Bedeutung des insulären Kortex im Hinblick auf mnestiche Funktionen bei Schizophrenie liegen keine konsistenten Ergebnisse vor. Im Allgemeinen wird der Insel eine zentrale Rolle bei der Integration multimodaler sensorischer Information zugesprochen. Ihre Funktion bei mentalen Prozessen ist zum jetzigen Forschungsstand noch nicht ausreichend verstanden (Nagai et al., 2007), es existieren jedoch Belege für eine insuläre Beteiligung für Enkodierungsprozesse (Abdullaev und Posner, 1998). Im Bereich der Schizophrenieforschung sind linksseitige insuläre Hyperaktivierungen gemessen durch fMRT insbesondere vorwiegend bei Patienten mit visuellen oder auditorischen Halluzinationen demonstriert worden (Shergill et al., 2000). Eine PET-Untersuchung von Crespo-Facorro et al. (Crespo-Facorro et al., 2001) demonstriert jedoch eine linksseitige verminderte Aktivierung der Insel bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei dieser Studie wurden jedoch keine Enkodierungsprozesse, sondern das Wiedererkennen von Wörtern untersucht, insofern sind die Ergebnisse nicht mit den in der vorliegenden Arbeit divergenten insulären Aktivierungsmustern vergleichbar. Weitere Studien wären nötig, um die Ergebnisse zu untermauern und interpretierbar zu machen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich zu diesem Zeitpunkt noch in keinen stimmigen Kontext bringen. Nichtsdestotrotz kann jedoch angenommen werden, dass mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auch bei Enkodierungsprozessen insuläre Aktivierungsveränderungen bei Schizophrenie vorliegen.

Letztendlich sollten aber auch die Aktivierungsmuster nicht außer Acht gelassen werden, die ausschließlich bei Patienten, aber nicht bei Kontrollprobanden gefunden werden konnten. Neben der Inselregion ist davon auch der präfrontale Kortex betroffen. Betrachtet man jedoch rein deskriptiv die Anzahl der Voxel, so ist klar erkennbar, dass die Mehraktivierungen der

Gesunden unverhältnismäßig ausgedehnter sind als die Mehraktivierungen der Patienten (bei gesunden Kontrollprobanden 3304 Voxel, bei Patienten 299 Voxel, wobei dies die Summe der aktivierten Voxel in den Bereichen der Gyri frontales superiores, medius und inferiores ist).

Schwieriger zu interpretieren sind die unterschiedlichen Aktivierungsmuster im Bereich der prä- und postzentralen Windungen und der SMA, d.h. die Mehraktivierungen der Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Interessanterweise wurden in der Arbeit von Ragland et al. (Ragland et al., 2004) auch unter Verwendung eines Gedächtnisparadigmas veränderte Aktivierungsmuster der prä- und postzentralen Region in schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gefunden, die sich bei Enkodierungs-, aber auch bei Abrufvorgängen finden. Die Funktion der SMA stellt sich vielfältig dar. So wird dieser Region sowohl eine Beteiligung an motorischen und sensorischen Prozessen, Sprachproduktion, aber auch mnestischen Prozessen zugesprochen (Chung et al., 2005). Neben der Koordination zeitlicher Aspekte motorischer Prozesse scheint die SMA auch an der Koordination mentaler Aktivität involviert zu sein (Middleton und Strick, 1994). Ein dysfunktionales Netzwerk, welches Regionen - involviert in zeitliche Koordinationsprozesse mentaler Operationen (z.B. Cerebellum und SMA)- mit Regionen verbindet, die für geistige Prozesse höherer Ordnung notwendig sind (z.B. präfrontaler Kortex) untermauert die Modellvorstellung einer „kognitiven Dysmetrie“ (Andreasen et al., 1996).

Zusammenfassend zeigt sich, dass sich die zerebralen Aktivierungsmuster mit Fokus auf frontale und parietale Areale schizophrener Patienten in ausgedehnten Regionen unterscheiden.

11.2.2 Abruf der Gesichter-Berufs-Paare

Während des Abrufens der zuvor gelernten Gesichter-Berufs-Paare zeigten sich im Gegensatz zum Enkodieren keine so großflächig unterschiedlichen Aktivierungsmuster.

Bei Gesunden fanden sich im Gegensatz zu Patienten Aktivierungen des Kuneus und Präkuneus mit einer Ausdehnung dieses klar umschriebenen Clusters auf den Sulcus calcarinus. Kuneus und Präkuneus werden mit einem erfolgreichen Abrufen in Zusammenhang gebracht (Dobbins et al., 2003). Schließt man von einer notwendigen Beteiligung dieser Strukturen auf korrekte Antworten bei freiem Abruf und bezieht die signifikant schlechtere Testleistung der schizophrenen Patienten im Vergleich zu den gesunden Teilnehmern ein, so erscheint die ausschließliche Aktivierung bei Gesunden in diesen Regionen plausibel. Des Weiteren konnten Crespo-Facorro

et al. (Crespo-Facorro et al., 1999) in einer PET Studie zeigen, dass Schizophrenie mit einer verminderten Funktion des rechten Kuneus während des Abrufens von zuvor gelernten Wortlisten assoziiert ist. Vergleicht man die Werte der Unterskalen PANSS positiv und PANSS negativ zu Studieneinschluss, so zeigt sich ein signifikant höherer Score für die Negativsymptomatik. Dies ist von Bedeutung, da eine fMRT Studie von Kircher und Kollegen mit dem Fokus auf den neuronalen Korrelaten negativer Symptome bei schizophrenen Patienten einen Zusammenhang der Ausprägung von Spracharmut und Aktivierungen des Kuneus und Präkuneus (Kircher et al., 2003) belegen konnte. Bei dieser Studie mussten die Teilnehmer nicht primär Gedächtnisaufgaben lösen, sondern zu Bildern frei assoziieren. Jedoch zeigte sich bei der qualitativen Auswertung des Gesprochenen, dass alle Teilnehmer vorwiegend auf episodische Erinnerungen zurückgriffen, so dass die Autoren die Aufgabe auch als gedächtnisrelevant einstufen. Je weniger Wörter die Patienten generierten, also auf Erinnerungsinhalte aktiv zurückgreifen konnten, desto schwächere Aktivierungen zeigten sich in Kuneus und Präkuneus.

Ein konträres Ergebnis zur Präkuneusbeteiligung liefert die Arbeit von Ragland (Ragland et al., 2004), die eine gesteigerte Aktivierung in schizophrenen Patienten des Präkuneus demonstriert. Allerdings unterschied sich das verwendete Paradigma. Während in der vorliegenden Arbeit die Berufe frei abgerufen werden mussten, hatte die Teilnehmer der Studie von Ragland eine Wiedererkennungsaufgabe zu erfüllen. Da die Patienten im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit alle Neuroleptika einnahmen, sind die Ergebnisse nicht direkt miteinander vergleichbar.

Werden die Aktivierungen der Patienten mit denen der gesunden Teilnehmer maskiert, so zeigen sich mehr Aktivierungen bei Patienten im linken Gyrus frontalis medius und inferior und dem linken Operculum. Diese Mehraktivierungen können mit Vorsicht als kompensatorische Aktivierungen interpretiert werden, um das defizitäre Enkodieren auszugleichen. Angesichts der schlechteren Testleistung erscheint dies jedoch nicht ausreichend. Auch frühere Studien bestätigen eine Hyperfrontalität, so beobachtet bei Jackson und Kollegen (Bonner-Jackson et al., 2005) bilateral im inferioren frontalen Kortex und der Arbeitsgruppe von Heckers (Heckers et al., 1998). Andererseits existieren ebenso Befunde einer verminderten frontalen Beteiligung (Ragland et al., 2004; Lepage et al., 2006), so dass sich die Befundlage zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig darstellt. Eine Metaanalyse (Achim und Lepage, 2005a) weist jedoch eher auch bei Abrufprozessen auf weniger Einbezug des linken frontalen Kortex hin.

11.3 Vergleich der Patienten vor und nach Behandlung mit Aripiprazol

Atypika sollen insbesondere die kognitiven Defizite schizophrener Patienten beeinflussen. Für Aripiprazol konnte dies von Kern und Kollegen bestätigt werden (Kern et al., 2006). Auch eine Fallstudie an 7 Patienten von Levoyer et al. (Levoyer et al., 2007) legt insbesondere im Bereich der Aufmerksamkeitsleistungen eine Steigerung durch die Einnahme von Aripiprazol nahe. Wenngleich auch aufgrund der kleinen Stichprobe nicht generalisierbar, betonen die Autoren, dass in der Hälfte der Fälle die kognitive Leistungssteigerung in der ersten Woche der Behandlung zu verzeichnen war. Im Gegensatz dazu unterstreicht die Arbeit von Kern et al. (Kern et al., 2006) eine Leistungssteigerung im Bereich des verbalen Lernens durch die Gabe von Aripiprazol im Vergleich zu Olanzapin, ebenfalls ein atypisches Neuroleptikum, wobei die stärkste Verbesserung nach 8 Wochen Behandlung messbar war. Für die exekutiven Funktionen zeigte sich auch nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen für keines der beiden Präparate eine signifikante Verbesserung.

In der vorliegenden Untersuchung fand sich eine signifikant verbesserte Behaltensleistung bei nahezu unveränderter Reaktionsgeschwindigkeit. Da beim verwendeten Paradigma neben dem einfachen Lernen von Gesichter-Berufspaaren beim Abruf auch das spontane Kategorisieren der gelernten Items gefordert wurde, hat diese Aufgabe erhebliche exekutive Anteile. Insofern erscheint es- auch im Hinblick auf die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Kern- plausibel, dass nur partielle Steigerungen beobachtet werden konnten. Die Ergebnisse von Kern lassen sich bezüglich der Psychopathologie gut mit der vorliegenden Arbeit vergleichen. So lag der negative PANSS Wert bei Kern bei 18.6 und in der vorliegenden Arbeit nur leicht höher bei 20.6. Auch die PANSS Werte der Positivsymptomatik liegen nicht weit auseinander, 13.1 in der hier dargestellten Studie und 16.7 in der Untersuchung von Kern. So stellt sich das hier untersuchte Kollektiv mit einer leicht ausgeprägteren Negativ- als Positivsymptomatik dar, was der Indikation atypischer Neuroleptika bei nicht zu stark ausgeprägter Positivsymptomatik entspricht. Ziel der vorliegenden Arbeit liegt in der Aufdeckung der neurobiologischen Korrelate dieses Medikamenteneffekts. Es zeigten sich Aktivierungsveränderungen in relevanten Hirnregionen, die auf die Behandlung mit Aripiprazol zurückgeführt werden können. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt noch keine fMRT-Untersuchung zum Behandlungseffekt von Aripiprazol vor. Lediglich eine tierexperimentelle Studie beschäftigte sich mit Aktivierungsveränderung durch die Gabe

von Aripiprazol. Dabei konnten jedoch nur Signalabnahmen in Regionen rund um den Hippokampus (entorhinaler und perirhinaler Kortex, Schale des Nucleus accumbens) demonstriert werden. In frontalen Regionen konnte lediglich ein nicht-signifikanter Trend der Aktivierungszunahme gefunden werden, woraus die Autoren schließen, dass die Einnahme dieses Atypikums eher kleine Effekte auf frontale, kognitive Leistungen haben dürfte. Es bleibt jedoch offen, inwieweit sich tierexperimentelle Befunde auf Patientenstudien übertragen lassen.

11.3.1 Enkodieren der Gesichter-Berufs-Paare

Während des Enkodierens fanden sich nach der pharmakologischen Behandlung rechtsseitige frontale Aktivierungen (Gyrus frontalis inferior und medius), die sich im Vergleich zur Messung in unbehandeltem Zustand nicht nachweisen ließen. Dieser Befund deckt sich mit der Tatsache, dass Aripiprazol im Tierexperiment zu einer gesteigerten Dopaminausschüttung im präfrontalen Kortex führt (Zocchi et al., 2005). Ein weiteres zusätzliches Cluster nach Behandlung erstreckte sich über temporo-okkzipitale Bereiche, die Gyri linguales wie auch den rechten Gyrus fusiformis beinhalteten. Der Gyrus lingualis ist bei der Worterkennung involviert (Borowsky et al., 2007), der Gyrus fusiformis ist an der Gesichtererkennung beteiligt. Zudem ist bekannt, dass Schizophrenie mit beeinträchtigter Verarbeitung von Gesichtern assoziiert ist, was sich sowohl auf der neuropsychologischen Ebene wie auch in der funktionellen Bildgebung nachweisen lässt (Yoo et al., 2005). Basierend auf diesen Mehraktivierungen nach Behandlung lässt sich die Hypothese aufstellen, dass unbehandelte Patienten bereits auf einer Vorstufe des Enkodierens, nämlich der effizienten Verarbeitung der zu lernenden Gesichter-Berufs-Paare, Defizite zeigen. Die Mehraktivierungen in linguale und fusiformen Arealen zusammengekommen mit der signifikant verbesserten Psychopathologie und der verbesserten Behaltensleistung legen nahe, dass Aripiprazol diese kognitiven Funktionen positiv beeinflusst.

Zum ersten Messzeitpunkt konnten zudem zerebelläre funktionelle Beeinträchtigungen demonstriert werden. Dass sich nach Behandlungen Mehraktivierungen des Kleinhirns nachweisen ließen, kann als partielle Angleichung an gesunde Aktivierungsmuster verstanden werden.

Auch im Gyrus post- und präcentralis (wobei beim Vergleich von gesunden Kontrollprobanden und unbehandelten Patienten in eben diesen Arealen auch Mehraktivierungen der Gesunden beobachtet wurden) fanden sich signifikante Mehraktivierungen zum zweiten Messzeitpunkt im Vergleich zum ersten. Postzentrale Aktivierungen werden mit Emotionserkennung in Zu-

sammenhang gebracht (Adolphs, 2002). Aber auch der Gyrus präcentralis wird zunehmend als relevant für emotionale Prozesse gesehen (Baumgartner et al., 2006). Es bleibt zunächst jedoch offen, inwieweit Emotionsverarbeitungsprozesse auch bei dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Paradigma von Bedeutung sind. Möglicherweise werden beim Enkodieren von Gesichtern auch ohne expliziten Fokus auf den Emotionsausdruck der Gesichter, neben rein physiognomischen Gesichtsmerkmalen automatisch auch emotionale Gesichtsausdrücke mitverarbeitet, was sicher zu einer vertieften Verarbeitung der zu lernenden Stimuli und einer daraus resultierenden besseren Verhaltensleistung führt. Interessanterweise finden auch Reske und Kollegen (Reske et al., 2007) in einer fMRT Längsschnittuntersuchung an schizophrenen Patienten nach 6 Monaten medikamentöser Therapie Aktivierungssteigerungen in prä- und postzentralen Arealen. Diese Studie schloss 10 ersterkrankte Patienten ein, die zum ersten Untersuchungszeitpunkt jedoch bereit seit 6-8 Wochen medikamentös (Haloperidol oder Risperidon) behandelt waren. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als Verbesserung des Erkennens und Verstehens emotionaler Information im Rahmen des Ansatzes des Spiegelneuronensystems. Für die Substanz Aripiprazol sind gesteigerte Aktivierungen der post- und präzentralen Region schon nach 7 Wochen nachweisbar.

Während des Enkodierens zeigten Patienten jedoch auch Cluster aktivierter Voxel, die sich nach der medikamentösen Intervention nicht mehr objektivieren ließen, so gefunden in rechtsseitigen okzipitalen und parietalen Regionen wie auch dem Präkuneus. Diese bei Untersuchungseinschluss entdeckten Mehraktivierungen spiegeln möglicherweise eine kompensatorische Strategie wieder, die Gesichter-Berufspaare rein visuell zu verarbeiten, was beim Studienabschluss aufgrund der zusätzlichen Aktivierungen nicht mehr notwendig war. Beim Vergleich der Aktivierungsmuster zeigte sich, dass der Kuneus und Präkuneus während des Enkodierens bei Kontrollprobanden, aber nicht bei Patienten aktiviert. Nach Behandlung zeigte sich eine weitere Abnahme des Clusters im Präkuneus, was also genau einer Assimilation der aktivierten Netzwerke von Patienten an gesunde Aktivierungsmuster widerspricht. Möglicherweise ist jedoch der Behandlungszeitraum noch zu kurz, um umfassende Therapieeffekte erwarten zu können.

11.3.2 Abruf der Gesichter-Berufs-Paare

Ein eindeutigeres Bild liefert die Auswertung der Aktivierungsveränderungen während des Abrufens. Nach medikamentöser Therapie zeigten sich 2 zusätzliche Cluster, die vor Behandlung nicht aktiviert waren. Über 96 Prozent des größeren Clusters in der linken Hemisphäre umfassten den Gyrus frontalis inferior und medius. Dies ist jedoch genau die Region, die bereits in unbehandeltem Zustand bei Patienten Mehraktivierungen zeigte. Insofern zeigt sich, dass sich die Aktivierungsmuster behandelter Patienten noch mehr von den gesunden Patienten unterscheiden als zum Studieneinschluss. Aber auch in anderen Regionen finden sich Mehraktivierungen zum zweiten Messzeitpunkt als zum ersten. Dies trifft auf die SMA, den Gyrus frontalis superior und den Gyrus cinguli medius zu. Basierend auf der Annahme, dass die SMA auch an der Koordination mentaler Prozesse involviert ist (Middleton und Strick, 1994) und der beobachteten zusätzlichen Aktivierung im mittleren Cingulum, welchem v.a. selektive Aufmerksamkeitsprozesse zugeschrieben werden (Gevins et al., 1997), stellen diese Aktivierungszunahmen möglicherweise eine Strategie dar, die Aufgabe erfolgreich zu bewältigen. Dennoch muss erneut auf die immer noch signifikant geminderte Testleistung auch nach Behandlung im Vergleich zu gesunden Kontrollen hingewiesen werden. Insgesamt scheint es so, als ob die Einnahme von Aripiprazol zur Aktivierungsvermehrung führt, die sich jedoch nicht direkt in einer Assimilation an gesunde Aktivierungsmuster wieder spiegelt. Nichtsdestotrotz ist der Einfluss dieses Neuroleptikums auf kognitive Funktionen und deren neurobiologische Korrelate deutlich. Wie jedoch auch neuropsychologische Untersuchungen nahelegen, reicht der Behandlungszeitraum von wenigen Wochen nicht aus, um die kognitiven Defizite stabil zu verbessern.

11.4 Deaktivierungen

In den meisten publizierten fMRT-Studien werden ausschließlich Aktivierungen und Aktivierungsunterschiede berichtet. Doch ebenso interessant sind die Deaktivierungen während einer zu bearbeitenden Aufgabe. In der Methode der fMRT begründet, bedeuten Aktivierungen eine positive Differenz des BOLD-Signals (Aktivierungsbedingung (Portraits) - Ruhebedingung (Umrisse)). Deaktivierungen hingegen basieren auf einer negativen Differenz des BOLD-Signals zwischen den beiden Bedingungen. Deaktivierungen können also entweder als aufgabenspezifi-

sche Inhibition oder als Aktivierungen während der Ruhebedingungen interpretiert werden. Die Wahl der Ruhebedingung ist ein kritischer Parameter. Wird eine Ruhebedingung so gewählt, dass der Proband während dieser Zeit keinerlei Aufgabe hat (z.B. in der vorliegenden Arbeit statt der Umriss lediglich ein schwarzer Bildschirm), so kann nicht kontrolliert werden, welche kognitiven Prozesse sich in diesem Zeitraum abspielen. Alternativ kann eine Aufgabe mit Minimalanforderungen gewählt werden, die nicht Teil der zu messenden kognitiven Leistung ist. So geschehen in der vorliegenden Arbeit, bei der die Ruhebedingung während des Enkodierens im Betrachten der Umriss, während des Abrufs in der Entscheidung über die Ohrgröße besteht. Wie also deutlich sein dürfte, sind Ruhebedingungen nicht gleichzusetzen mit keinerlei Aktivierung des Gehirns. Dieser Zustand, definiert durch Abwesenheit fokussierter Aufmerksamkeit auf eine nicht triviale Aufgabe und nicht zielgerichtet, wird als „Default Modus“ bezeichnet. Es wird des Weiteren angenommen, dass mit dem zeitlichen Beginn einer kognitiven Aufgabe, das Default Netzwerk möglicherweise dahingehend verändert wird, nötige Aktivierungen effizient auf relevante Hirnregionen umzuleiten und so zu steuern, dass die Aufgabe mit einem Maximum an Leistung und einem Minimum an physiologischem Aufwand bewältigt wird. Übertragen auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (reduzierte Deaktivierung während des Abrufs bei schizophrenen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe) würde dies bedeuten, dass die gesunden Kontrollprobanden vor allem während des Abrufs effizienter ihre zerebralen Ressourcen einsetzen können. Es wurde postuliert, dass der Default Modus ausschlaggebend ist für die Aufmerksamkeitszuwendung während der Erwartung externaler und internaler Stimuli (Raichle et al., 2001), wie auch für selbstbezogene und reflexive Prozesse (Greicius et al., 2003; Fransson, 2005), wie z.B. das Abrufen autobiographischer Erinnerungen, das Führen innerer Monologe und Verfolgen eigener Gedanken, das Hervorrufen mentaler Bilder und das Planen zukünftiger Ereignisse. In Anbetracht der Symptomatik der Schizophrenie erscheint es plausibel, dass ein defizitärer Default Modus, assoziiert mit Beeinträchtigungen in den eben aufgeführten mentalen Leistungen, eine mögliche neurobiologische Grundlage der Krankheit darstellt.

Persson et al., die sich mit altersbedingten Effekten auf Deaktivierungen beschäftigen, finden mit zunehmendem Lebensalter progressive Veränderungen des Default Netzwerkes und interpretieren diese Veränderungen als zunehmende Reduktion der kognitiven Kontrollmechanismen, assoziiert mit altersbedingten zunehmenden kognitiven Einschränkungen (Persson et al., 2007). Pathologische neurodegenerative Prozesse stehen möglicherweise in engem Zusammen-

hang zur Schizophrenie und legen somit nahe, dass der Default Modus bei dieser Erkrankung signifikant verändert ist. So demonstrierten Garrity et al. (Garrity et al., 2007), dass sich schizophrene Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant in diesem Default Modus unterschieden. Das dem Ruhezustand zugrunde liegende zerebrale Netzwerk zeigte Veränderungen und gestörte Konnektivität, vor allem in frontalen, cingulären und parahippokampalen Regionen. Auch Walter und Kollegen (Walter et al., 2007) berücksichtigen in einer fMRT-Studie zu Arbeitsgedächtnisleistungen Deaktivierungsunterschiede von schizophrenen Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe. Auch sie finden bei den Patienten ein weniger ausgeprägtes Deaktivierungsmuster als bei der Kontrollgruppe. Zudem scheint dieses Deaktivierungsdefizit spezifisch für die Schizophrenie zu sein, denn die ebenfalls untersuchte Gruppe an depressiven Patienten zeigte diese Deaktivierungsstörung nicht. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage ist die genaue Funktion des Default Modus zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar. Interessanterweise finden sich in der vorliegenden Arbeit während des Enkodierens ausgeprägtere Unterschiede der Aktivierungen als beim Abruf, wobei letzterer dafür mit deutlichen Unterschieden der Deaktivierung gekennzeichnet ist. Warum sich die beiden Bedingungen derart unterscheiden, kann mit der hier präsentierten Untersuchung nicht geklärt werden, betont aber, dass das Lernen und freie Abrufen höchst unterschiedliche kognitive Leistungen sind. Ein weiterer interessanter Effekt zeigt sich beim Vergleich der Deaktivierungen vor und nach Behandlung. Hier finden sich für beide Bedingungen keinerlei Veränderungen. Neuroleptische Medikation scheint zusammengefasst also keine Auswirkungen auf gestörte Deaktivierungen im Sinne einer effizienten Fokussierung der zerebralen Ressourcen zu haben. Wie jedoch bereits diskutiert, finden sich vor und nach Behandlung deutliche Veränderungen der Aktivierungen. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Studien zum Einfluss psychopharmakologischer Behandlung auf den Default Modus vor, so dass die vorliegenden Ergebnisse mit keinen anderen Daten verglichen, sondern nur vorsichtig interpretiert werden können. So könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass durch neuroleptische Behandlung mit Aripiprazol die Patienten verstärkt in der Lage sind, zerebrale Aktivierungen überhaupt zu erzeugen, die Kontrolle über diese Funktion jedoch nicht gegeben ist.

Möglicherweise kann dies durch eine längere Behandlungsdauer erreicht werden. Es ist vorstellbar, dass eine psychopharmakologische Behandlung zerebrale Ressourcen bereitstellt, die durch weitere Maßnahmen wie z.B. Psychoedukation oder kognitives Training sinnvoll und effizient reguliert werden könnten. Da lediglich eine Substanz untersucht wurde, kann nicht

geklärt werden, ob dies ein spezifischer Effekt für Aripiprazol ist oder in ähnlicher Weise bei neuroleptischer Medikation im Allgemeinen auftritt.

11.5 Einschränkungen der Studie

Die kleine Stichprobengröße und Heterogenität des Patientenkollektivs stellt die größte Limitierung der Studie dar und erschwert die Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Die PANSS und SANS Werte der Patientengruppe sind insgesamt als eher moderat einzustufen. Im Hinblick auf andere fMRT Untersuchungen wird jedoch deutlich, dass dies eher die Regel als die Ausnahme ist. Dies ist sicherlich darauf zurückzuführen, welche Patienten überhaupt in der Lage sind eine fMRT Untersuchung kognitiv zu bewältigen, über einen längeren Zeitraum still zu liegen und die Aufgabenstellung zu verstehen. Insbesondere die Untersuchung unbehandelter Patienten stellt dabei eine Herausforderung dar. Auch das unbehandelte Patientenkollektiv von Hofer und Kollegen (Hofer et al., 2003b) weist sich durch eine eher niedrige Psychopathologie aus. Der globale PANSS Wert liegt in dieser Stichprobe bei 40.0, der Wert für positive Symptome bei 21.4, für negative bei 19.3. Der Heterogenität des Patientenkollektivs wurde mit der Methode der Maskierung Rechnung getragen.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich Alter, Geschlecht und Händigkeit. Doch wiesen die Patienten eine signifikant niedrigere Schulbildung auf. So könnte argumentiert werden, dass die gefundenen Gedächtnisdefizite auch auf das unterschiedliche Bildungsniveau zurückzuführen sind. Die Schizophrenie ist allerdings mit einem frühen Erkrankungsbeginn und einer längeren Prodromalphase assoziiert. Typischerweise sind die ersten Anzeichen einer Erkrankung mit einem Leistungsknick verbunden, Schullaufbahnen werden plötzlich unterbrochen, Ausbildungen oder Studium können durch die Erkrankung nicht beendet werden. Insofern wird in dieser Untersuchung postuliert, dass nicht die niedrigere Schulbildung der Grund für das schlechtere Abschneiden ist, sondern genau gegenteilig: Die durch die Erkrankung hervorgerufenen kognitiven Defizite führen zur geringeren Anzahl an Ausbildungsjahren.

Wie vor allem aus dem Bereich des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie bekannt ist, können je nach Testleistung des Patientenkollektivs Hyper- oder Hypoaktivierungen im Vergleich zu gesunden Probanden demonstriert werden (Callicott et al., 2003). Insofern stellt sich die Frage, ob sich die bei der Kontrollgruppe beobachteten Mehraktivierungen in frontalen Regionen anders darstellen würden, wenn das Patientenkollektiv eine höhere Performanz gezeigt hätte.

Diese Einschränkung lässt sich jedoch durch die fehlende Korrelation von Reaktionszeit, Behaltensleistung und zerebralen Aktivierungen sowohl für den Vorgang des Enkodierens als auch des Abrufs abschwächen.

Zudem erhielten 3 der eingeschlossenen Patienten ein Anticholinergikum. Anticholinerge Substanzen sollen insbesondere Gedächtnis- und komplexe Aufmerksamkeitsfunktionen beeinträchtigen (Minzenberg et al., 2004). Wie jedoch der Vergleich der Differenzen der Verhaltensdaten vor und nach Behandlung zwischen Patienten mit und ohne Anticholinergikum ergab, lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Aripirazol als partieller D2 und 5HT1A Agonist und 5HT2A Antagonist unterscheidet sich in seinem Wirkprofil deutlich von anderen atypischen Neuroleptika, so dass die hier präsentierten Ergebnisse nicht generalisierbar sind. Weitere Studien sind nötig, um verschiedene Antipsychotika zu vergleichen. Die hier untersuchte mehrwöchige Behandlungsdauer stellt zudem nur einen kleinen Ausschnitt aus der meist eher über Jahre erfolgenden medikamentösen Therapie dar. Ob die hier präsentierten Effekte über einen längeren Zeitraum stabil bleiben oder sich weiter verbessern, kann nicht beantwortet werden.

12 Zusammenfassung

Kognitive Defizite gelten als klinische Kernstörungen der Schizophrenie. In Übereinstimmung mit den nachgewiesenen ausgeprägten Gedächtnisdefiziten bei schizophrenen Patienten belegen funktionelle MRT Studien Veränderungen des fronto-temporalen Netzwerkes im ZNS. Während klinische Symptome wie Halluzinationen oder Wahnideen mit typischen Neuroleptika der ersten Generation gut behandelt werden können, bleibt deren Effekt auf zentrale kognitive Beeinträchtigungen eingeschränkt. Belegt durch klinische und neuropsychologische Studien stellen atypische Neuroleptika der zweiten Generation eine bessere Behandlungsalternative dar.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Untersuchung stand die **Evaluation der Therapieeffekte** des atypischen Neuroleptikums Aripiprazol auf die kognitive Kernstörung schizophrener Patienten. Dazu wurden Veränderungen der Gedächtnisleistung, der klinischen Symptomatik und der zerebralen Aktivität im Rahmen einer offenen, monotherapeutischen Anwendungsbeobachtung erfasst.

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns wurden unbehandelte schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden unter Verwendung eines assoziativen Gedächtnispardigmas (Lernen und Abrufen von Gesichter-Berufs-Paaren) mittels funktioneller MRT untersucht, um die Hirnaktivität von Gesunden und Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu vergleichen. Die Evaluation der Behandlung mit Aripiprazol erfolgte erneut mit der fMRT nach einem Zeitraum von 7 Wochen.

Wie erwartet wurde eine signifikant schlechtere Gedächtnisleistung der **unbehandelten** Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet.

Unbehandelte Patienten zeigten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv während **Lernvorgängen** reduzierte Aktivierungen des fronto-temporalen Netzwerkes (einschließlich der parahippokampalen, aber nicht hippokampalen Region), des Kleinhirns, der rechten Insel, Arealen des Cingulums und Regionen der visuellen Informationsverarbeitung.

Die ausgeprägtesten Mehraktivierungen während **Lernprozessen** unbehandelter Patienten im Vergleich zu Gesunden zeigten sich hingegen hauptanteilig in der prä- und postzentralen Region, der linken Insel und der SMA. Diese Ergebnisse untermauern eine Dysfunktion fronto-temporaler zerebraler Netzwerke.

In Hirnstrukturen, die im Zusammenhang zu erfolgreichem Erinnern stehen (Kuneus und Präkuneus), wurden während des **Abrufs** Minderaktivierungen bei **unbehandelten** Patienten im Vergleich zu Gesunden demonstriert.

Die beobachteten Mehraktivierungen der Patienten während des **Abrufs** in Arealen des linken frontalen Kortex und Operculums können als kompensatorischer Mechanismus schizophrener Erkrankter verstanden werden.

Nach Behandlung mit Aripiprazol zeigte sich für die Patienten eine signifikant gesteigerte Gedächtnisleistung, wie auch eine Verbesserung der klinischen Symptomatik.

Für **Lernvorgänge** wurden durch die pharmakologische Therapie Aktivierungszunahmen in rechtsseitigen frontalen Regionen, wie auch in Gesichter und Schrift verarbeitenden Regionen nachgewiesen. Es ist anzunehmen, dass durch Aripiprazol eine für mnestiche Prozesse notwendige Vorstufe - das adäquate Verarbeiten der zu lernenden Stimuli- positiv beeinflusst wird. Zudem belegt dieses Ergebnis eine partielle Adaption der Hirnaktivierungen schizophrener Patienten an frontale Aktivierungsmuster gesunder Probanden.

Die aufgezeigten Aktivierungssteigerungen während des **Lernens** in prä- und postzentralen Regionen, welche in einer früheren fMRT-Längsschnittuntersuchung demonstriert und als Verbesserung von Emotionsverarbeitungsprozessen interpretiert wurden, können als vertiefte Lernvorgänge im Sinne einer verbesserten Verarbeitung emotionaler Merkmale der zu lernenden Gesichter verstanden werden.

Aktivierungsminderungen **nach Behandlung** wurden in parieto-okkzipitalen Arealen und dem Präkuneus beobachtet, was als weiterführende Dissoziation der Aktivierungsmuster während **Lernvorgängen** von Patienten und Gesunden verstanden werden muss. Um zu klären, ob diese Effekt als vorübergehend oder kompensatorisch zu interpretieren sind, oder einen langfristigen Effekt einer pharmakologischen Behandlung darstellen, bedarf es weiterführender Studien mit größeren Stichproben und längerem Beobachtungszeitraum.

Für das **Abrufen** der Gesichter-Berufs-Paare zeigten sich **nach Behandlung** vorwiegend vermehrte Aktivierungen in Regionen des frontalen Kortex. Demnach zeigten sich Aktivierungssteigerungen in Arealen, in denen bereits vor Therapiebeginn gesteigerte Aktivierungen bei unbehandelten Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet wurden.

Möglicherweise spiegeln die bei Studieneinschluss aufgezeigten Hyperaktivierungen einen kompensatorischen Mechanismus wider, der sich durch eine medikamentöse Behandlung verstärkt.

Nach der Monotherapie mit Aripiprazol wurden auch Aktivierungssteigerungen des Cingulums -einer aufmerksamkeitsrelevanten Hirnregion- beobachtet, interpretierbar als gesteigerte Aufmerksamkeitszuwendung und einer damit einhergehenden besseren Gedächtnisleistung durch reduzierte Ablenkbarkeit.

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die Erkrankung Schizophrenie mit ausgeprägten Defiziten des assoziativen Gedächtnisses assoziiert ist. Diese reduzierte Behaltensleistung kann durch eine monotherapeutische Behandlung mit dem atypischen Neuroleptikum Aripiprazol erfolgreich gesteigert werden. Diese Verbesserung der kognitiven Leistung ist mit einer partiellen Angleichung an die Aktivierungsmuster der gesunden Kontrollgruppe assoziiert.

13 Abkürzungsverzeichnis

5-HT: 5-Hydroxytryptamin, Serotonin

ALM: Allgemeines Lineares Modell

BA: Brodmann Areal

BOLD: Blood Oxygen Level Dependency

COMT: Catechol O-Methyltransferase

CPT: Continuous Performance Test

D: Dopamin

df: Freiheitsgrad

DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Kortex

DSM: Diagnostisches Statistisches Manual

DTNBP1: Dysbindin-1

EKG: Elektrokardiogramm

EPI: Echo Planar Imaging

fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie

FWE: Family-wise Error

FWHM: Full-Width at Half-Maximum

GES: gesunde Kontrollprobanden

GRM-3: Metabotropic Glutamat Receptor 3

HERA: Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry Model

HIPER: Hippocampus Encoding and Retrieval

ICD: International Classification of Diseases

k: Anzahl aktivierter Voxel

L: links

LSD: Lysergsäurediethylamid

M: Mittelwert

MS: Multiple Sklerose

n: Anzahl einer Stichprobe

NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

p: Signifikanzwert

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

PAT: schizophrene Patienten
PET: Positronen- Emissions- Tomographie
R: rechts
ROI: Region of Interest
SANS: Scale of the Assesement of Negative Symptoms
SD: Standardabweichung
SHT: Schädel-Hirn-Trauma
SMA: supplementär motorisches Areal
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissions-Tomografie)
SPI: Serial Parallel Independent
SPM: Statistical Parametric Mapping
T: T-Wert
T1: Längsrelaxationszeit
T2: Querrelaxationszeit
TE: Echozeit
TR: Repetitionszeit
VBM: voxelbasierte Morphometrie
VLPFC: ventrolateraler präfrontaler Kortex
WCST: Wisconsin Card Sorting Test
xyz: Koordinaten der Signalmaxima
ZNS: zentrales Nervensystem

14 Literaturverzeichnis

Literatur

- Abdullaev, Y. G. und Posner, M. I. (1998). Event-related brain potential imaging of semantic encoding during processing single words. *Neuroimage*, 7(1):1–13.
- Achim, A. M., Bertrand, M.-C., Sutton, H., Montoya, A., Czechowska, Y., Malla, A. K., Joobar, R., Pruessner, J. C., und Lepage, M. (2007). Selective abnormal modulation of hippocampal activity during memory formation in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 64(9):999–1014.
- Achim, A. M. und Lepage, M. (2005a). Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 187:500–509.
- Achim, A. M. und Lepage, M. (2005b). Neural correlates of memory for items and for associations: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Cogn Neurosci*, 17(4):652–667.
- Addington, J. und Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 27(3):188–92.
- Adolphs, R. (2002). Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 1(1):21–62.
- Akbarian, S., Kim, J. J., Potkin, S. G., Hetrick, W. P., Bunney, W. E., und Jones, E. G. (1996). Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 53(5):425–436.
- Akil, M. und Lewis, D. A. (1997). Cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154(7):1010–1012.
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Hecht, S., Hinterberger-Weber, P., Seitz, N.-N., und Küchenhoff, H. (2006). Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia : results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256(7):442–451.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., und Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 156(9):1358–1366.
- Alzheimer, A. (1913). Beiträge zur pathologischen Anatomie der Dementia praecox. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1:1–19.
- Andreasen, N. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7):784–8.
- Andreasen, N. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Rev*, 31(2-3):106–112.

- Andreasen, N. C. (1989). The scale for the assessment of negative symptoms (sans): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry. Suppl*, (7):49–58.
- Andreasen, N. C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's „fragmented phrene“ as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*, 56(9):781–787.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L. L., Watkins, G. L., und Hichwa, R. D. (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(18):9985–9990.
- Arnold, S. und Trojanowski, J. (1996). Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol (Berl)*, 92(3):217–31.
- Arnold, S. E., Franz, B. R., Gur, R. C., Gur, R. E., Shapiro, R. M., Moberg, P. J., und Trojanowski, J. Q. (1995). Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry*, 152(5):738–748.
- Atallah, H. E., Frank, M. J., und O'Reilly, R. C. (2004). Hippocampus, cortex, and basal ganglia: insights from computational models of complementary learning systems. *Neurobiol Learn Mem*, 82(3):253–267.
- Atkinson, R. und Shiffrin, R. (1968). *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*, Volume 2, Kapitel: Human memory: A proposed system and its control processes, 89–195. Academic Press: new York.
- Badgaiyan, R. D., Schacter, D. L., und Alpert, N. M. (2002). Retrieval of relational information: a role for the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*, 17(1):393–400.
- Barch, D., Carter, C., Braver, T., Sabb, F., MacDonald, A. r., Noll, D., und Cohen, J. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58(3):280–8.
- Barch, D. M., Csernansky, J. G., Conturo, T., und Snyder, A. Z. (2002). Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *J Abnorm Psychol*, 111(3):478–494.
- Battle, Y., Bradley, M., Dorfman, J., und Miller, L. (1999). Seasonality and infectious disease in schizophrenia: the birth hypothesis revisited. *J Psychiatric Res*, 33(6):501–509.
- Baumgartner, T., Lutz, K., Schmidt, C. F., und Jäncke, L. (2006). The emotional power of music: how music enhances the feeling of affective pictures. *Brain Res*, 1075(1):151–164.
- Bayer, T. A., Falkai, P., und Maier, W. (1999). Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the two hit hypothesis. *J Psychiatr Res*, 33(6):543–548.

- Bertolino, A., Blasi, G., Caforio, G., Latorre, V., De Candia, M., Rubino, V., Callicott, J., Mattay, V., Bellomo, A., und Scarabino, T. (2004). Functional lateralization of the sensorimotor cortex in patients with schizophrenia: effects of treatment with olanzapine. *Biol Psychiatry*, 56(3):190–197.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., Lindenmayer, J.-P., Citrome, L., McEvoy, J., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T. B., Horowitz, T. L., und Lieberman, J. A. (2002). Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 159(6):1018–1028.
- Bonner-Jackson, A., Haut, K., Csernansky, J. G., und Barch, D. M. (2005). The influence of encoding strategy on episodic memory and cortical activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 58(1):47–55.
- Borison, R. L. (1996). The role of cognition in the risk–benefit and safety analysis of antipsychotic medication. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 389:5–11.
- Borowsky, R., Esopenko, C., Cummine, J., und Sarty, G. E. (2007). Neural representations of visual words and objects: a functional MRI study on the modularity of reading and object processing. *Brain Topogr*, 20(2):89–96.
- Braus, D. F., Ende, G., Weber-Fahr, W., Sartorius, A., Krier, A., Hubrich-Ungureanu, P., Ruf, M., Stuck, S., und Henn, F. A. (1999). Antipsychotic drug effects on motor activation measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 39(1):19–29.
- Braus, D. F., Weber-Fahr, W., Tost, H., Ruf, M., und Henn, F. A. (2002). Sensory information processing in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 59(8):696–701.
- Brewer, J. B., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H., und Gabrieli, J. D. (1998). Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, 281(5380):1185–1187.
- Buckner, R. L., Koutstaal, W., Schacter, D. L., Wagner, A. D., und Rosen, B. R. (1998). Functional-anatomic study of episodic retrieval using fMRI. I. Retrieval effort versus retrieval success. *Neuroimage*, 7(3):151–162.
- Buckner, R. L., Raichle, M. E., Miezin, F. M., und Petersen, S. E. (1996). Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J Neurosci*, 16(19):6219–6235.
- Burris, K., Molski, T., Xu, C., Ryan, E., Tottori, K., Kikuchi, T., Yocca, F., und Molinoff, P. (2002). Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 302(1):381–389.
- Cabeza, R. und Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12(1):1–47.

- Callicott, J., Mattay, V., Verchinski, B., Marenco, S., Egan, M., und Weinberger, D. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*, 160(12):2209–15.
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T. E., und Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*, 10(11):1078–1092.
- Casey, D. E., Carson, W. H., Saha, A. R., Liebeskind, A., Ali, M. W., Jody, D., Ingenito, G. G., und Group, A. S. (2003). Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl.)*, 166(4):391–399.
- Censits, D. M., Ragland, J. D., Gur, R. C., und Gur, R. E. (1997). Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res*, 24(3):289–298.
- Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., Bloom, D., Addington, D., MacEwan, G. W., Labelle, A., Beauclair, L., und Arnott, W. (1993). A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 13(1):25–40.
- Chung, G. H., Han, Y. M., Jeong, S. H., und Jack, C. R. (2005). Functional heterogeneity of the supplementary motor area. *Am J Neuroradiol*, 26(7):1819–1823.
- Cohen, J. D., Barch, D. M., Carter, C., und Servan-Schreiber, D. (1999). Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol*, 108(1):120–133.
- Cohen, N. und Eichenbaum, H. (1993). *Memory, Amnesia, And the Hippocampal System*. MA:MIT Press.
- Cornblatt, B. und Keilp, J. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20(1):31–46.
- Cornblatt, B. und Malhotra, A. (2001). Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*, 105(1):11–15.
- Crespo-Facorro, B., Paradiso, S., Andreasen, N. C., O’Leary, D. S., Watkins, G. L., Ponto, L. L. B., und Hichwa, R. D. (1999). Recalling word lists reveals „cognitive dysmetria“ in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*, 156(3):386–392.
- Crespo-Facorro, B., Wisner, A. K., Andreasen, N. C., O’Leary, D. S., Watkins, G. L., Ponto, L. L. B., und Hichwa, R. D. (2001). Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Hum Brain Mapp*, 12(4):219–231.
- Daniel, D., Saha, A., Ingento, G., Carson, W., und Dunbar, G. (2000). Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of phase II study result (abstract). *Int J Neuropsychopharmacology*, 3 (suppl1):157.

- Danion, J. M., Rizzo, L., und Bruant, A. (1999). Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56(7):639–644.
- Davachi, L. und Wagner, A. D. (2002). Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol*, 88(2):982–990.
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., und Grimson, R. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 74(3):129–140.
- Dierks, T., Linden, D. E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., und Singer, W. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22(3):615–621.
- Dilling, H., Mombour, W., und Schmidt, M., editors (2006). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD 10. Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis*. Hans Huber Verlag, 4. Edition.
- Dobbins, I. G., Rice, H. J., Wagner, A. D., und Schacter, D. L. (2003). Memory orientation and success: separable neurocognitive components underlying episodic recognition. *Neuropsychologia*, 41(3):318–333.
- Dolan, R. J. und Fletcher, P. C. (1997). Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature*, 388(6642):582–585.
- El-Sayeh, G., Morganti, C., und Adams, C. (2006). Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. *Br J Psychiatry*, 189:102–108.
- Ereshefsky, L. und Lacombe, S. (1993). Pharmacological profile of risperidone. *Can J Psychiatry*, 38 Suppl 3:80–88.
- Falkai, P. und Bogerts, B. (1986). Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 236(3):154–61.
- Fernald, D. S. J. S., van Dellen, R. T., Hovens, J. E., und Loonen, A. J. M. (2006). Aripiprazole in chronic schizophrenia: experiences in daily practice. *Acta Psychiatr Scand*, 114(4):294; author reply 294.
- Fey, E. (1951). The performance of young schizophrenics and young normals on the wisconsin card sorting test. *J Consult Psychol*, 15(4):311–9.
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., und Heiss, W. D. (1996). Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J Neurosci*, 16(13):4275–4282.
- Fletcher, P. C., Shallice, T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., und Dolan, R. J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain*, 121 (Pt 7):1249–1256.

- Frank, M. J., Loughry, B., und O'Reilly, R. C. (2001). Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 1(2):137–160.
- Franke, P., Maier, W., Hain, C., und Klingler, T. (1992). Wisconsin card sorting test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res*, 6(3):243–9.
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*, 26(1):15–29.
- Gallhofer, B., Bauer, U., Lis, S., Krieger, S., und Gruppe, H. (1996). Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 6 Suppl 2:S13–S20.
- Garrity, A. G., Pearlson, G. D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K. A., und Calhoun, V. D. (2007). Aberrant default mode functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(3):450–457.
- Geddes, J., Verdoux, H., Takei, N., Lawrie, S., Bovet, P., Eagles, J., Heun, R., McCreddie, R., McNeil, T., O'Callaghan, E., Stober, G., Willinger, U., und Murray, R. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull*, 25(3):413–23.
- Gevens, A., Smith, M. E., McEvoy, L., und Yu, D. (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex*, 7(4):374–385.
- Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C. J., Goldberg, T. E., und Weinberger, D. R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 101(3):487–494.
- Goldman-Rakic, P., Muly, E., und Williams, G. (2000). D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev*, 31(2-3):295–301.
- Gottesman, I. und Shields, J. (1976). A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. *Schizophr Bull*, 2(3):360–401.
- Green, M. F., Marshall, B. D., Wirshing, W. C., Ames, D., Marder, S. R., McGurk, S., Kern, R. S., und Mintz, J. (1997). Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 154(6):799–804.
- Greicius, M., Krasnow, B., Reiss, A., und Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *PNAS*, 100(1):253–258.
- Gründer, G., Carlsson, A., und Wong, D. F. (2003). Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry*, 60(10):974–977.

- Gur, R. E., McGrath, C., Chan, R. M., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B. I., Kohler, C., Alsup, D., Maldjian, J., Ragland, J. D., und Gur, R. C. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159(12):1992–1999.
- Habel, U., Posse, S., und Schneider, F. (2002). [Fundamentals of functional magnetic resonance imaging in clinical psychology and psychiatry]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 70(2):61–70.
- Han, S., Nestor, P., Shenton, M., Niznikiewicz, M., Hannah, G., und McCarley, R. (2003). Associative memory in chronic schizophrenia: a computational model. *Schizophr Res*, 61(2-3):255–63.
- Haren van, N., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., Kahn, R. (2008). Schizophrenia as a progressive brain disease. *Europ Psychiatry*, 23:245–254.
- Harris, J. G., Minassian, A., und Perry, W. (2007). Stability of attention deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*, 91(1-3):107–111.
- Harrison, P. (1999). Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. focus on dopamine (d1, d3, d4) and 5-ht2a receptors. *Br J Psychiatry Suppl*, 38:12–22.
- Harvey, P. D. und Keefe, R. S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 158(2):176–184.
- Harvey, P. D., Rabinowitz, J., Eerdeken, M., und Davidson, M. (2005). Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry*, 162(10):1888–1895.
- Harvey, P. D., Siu, C. O., und Romano, S. (2004). Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 172(3):324–332.
- Heckers, S., Rauch, S., Goff, D., Savage, C., Schacter, D., Fischman, A., und Alpert, N. (1998). Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci*, 1(4):318–323.
- Henke, K., Buck, A., Weber, B., und Wieser, H. G. (1997). Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus*, 7(3):249–256.
- Henke, K., Treyer, V., Nagy, E., Kneifel, S., Dursteler, M., Nitsch, R., und Buck, A. (2003). Active hippocampus during nonconscious memories. *Conscious Cog*, 12(1):31–48.
- Heun, R., Klose, U., Jessen, F., Erb, M., Papassotiropoulos, A., Lotze, M., und Grodd, W. (1999). Functional MRI of cerebral activation during encoding and retrieval of words. *Hum Brain Mapp*, 8(4):157–169.

- Häfner, H., an der Heiden, W., Hambrecht, M., Riecher-Rössler, A., Maurer, K., Löffler, W., Fätkenheuer, B., und Gupta, S. (1993a). Ein Kapitel systematischer Schizophrenieforschung- die Suche nach kausalen Erklärungen für den Geschlechtsunterschied im Ersterkrankungsalter. *Nervenarzt*, 64:706–716.
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., und Riecher-Rössler, A. (1993b). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 162:80–86.
- Hill, S. K., Beers, S. R., Kmiec, J. A., Keshavan, M. S., und Sweeney, J. A. (2004). Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 68(2-3):127–136.
- Hofer, A., Weiss, E. M., Golaszewski, S. M., Siedentopf, C. M., Brinkhoff, C., Kremser, C., Felber, S., und Fleischhacker, W. W. (2003a). An fMRI study of episodic encoding and recognition of words in patients with schizophrenia in remission. *Am J Psychiatry*, 160(5):911–918.
- Hofer, A., Weiss, E. M., Golaszewski, S. M., Siedentopf, C. M., Brinkhoff, C., Kremser, C., Felber, S., und Fleischhacker, W. W. (2003b). Neural correlates of episodic encoding and recognition of words in un-medicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Am J Psychiatry*, 160(10):1802–1808.
- Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., und DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*, 78(1):27–34.
- Hoff, A. L., Wieneke, M., Faustman, W. O., Horon, R., Sakuma, M., Blankfeld, H., Espinoza, S., und DeLisi, L. E. (1998). Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 155(10):1437–1439.
- Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., und Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162(12):2233–2245.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., und Sharma, T. (2002). De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 53(1-2):45–56.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., Soni, W., Varatheesan, M., Williams, S. C., und Sharma, T. (1999). Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(23):13432–13437.
- Huber, G. (1957). *Pneumocephalographische und Psychopathologische Befunde bei endogenen Psychosen. Monographie*. Springer Verlag Berlin Göttingen Heidelberg.
- Hutton, S., Puri, B., Duncan, L., Robbins, T., Barnes, T., und Joyce, E. (1998). Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med*, 28(2):463–73.

- Iidaka, T., Sadato, N., Yamada, H., and Yonekura, Y. (2000). Functional asymmetry of human prefrontal cortex in verbal and non-verbal episodic memory as revealed by fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res*, 9(1):73–83.
- Jacobi, W. und Winkler, H. (1927). Encephalographische Studien an chronisch Schizophrenen. *Arch Psychiatry*, 171:629.
- Jahn, T., Cohen, R., Mai, N., Ehrensperger, M., Marquardt, C., Nitsche, N., und Schrader, S. (1995). Untersuchung der fein- und grobmotorischen Dysdiadochokinese schizophrener Patienten: Methodenentwicklung und erste Ergebnisse einer computergestützten Mikroanalyse. *Z Klin Psychol*, 24:300–315.
- Jakob, H. und Beckmann, H. (1986). Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm*, 65(3-4):303–326.
- Jessen, F., Scheef, L., Germeshausen, L., Tawo, Y., Kockler, M., Kuhn, K.-U., Maier, W., Schild, H. H., und Heun, R. (2003). Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 160(7):1305–1312.
- Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Husband, J., und Kreel, L. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2(7992):924–926.
- Jones, H. M., Brammer, M. J., O’Toole, M., Taylor, T., Ohlsen, R. I., Brown, R. G., Purvis, R., Williams, S., und Pilowsky, L. S. (2004). Cortical effects of quetiapine in first-episode schizophrenia: a preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 56(12):938–942.
- Jordan, S., Koprivica, V., Chen, R., Tottori, K., Kikuchi, T., und Altar, C. (2002). The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol*, 441(3):137–140.
- Kane, J., Möller, H., und Awouters, F. (1996). *Serotonin in antipsychotic treatment*. Marcel Decker, New York, Basel, Hong Kong.
- Kane, J. M., Carson, W. H., Saha, A. R., McQuade, R. D., Ingenito, G. G., Zimbhoff, D. L., und Ali, M. W. (2002). Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 63(9):763–771.
- Kapur, S. und Seeman, P. (2000). Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*, 25(2):161–166.
- Kasper, S., Lerman, M. N., McQuade, R. D., Saha, A., Carson, W. H., Ali, M., Archibald, D., Ingenito, G., Marcus, R., und Pigott, T. (2003). Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6(4):325–337.
- Kay, S., Fiszbein, A., und Opler, L. (1987). The positive and negative syndrome scale (panss) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2):261–76.

- Kayser, A. (1984). *Heads*. Abbeville Press, New York.
- Keefe, R., Seidman, L., Christensen, B., Hame, r. R., Sharma, T., Sitskoorn, M., Lewine, R., Yurgelun-Todd, D., Gur, R., Tohen, M., Tollefson, G., Sanger, T., und Lieberman, J. (2004). Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry*, 161(6):985–995.
- Kenny, J. T. und Meltzer, H. Y. (1991). Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci*, 3(3):269–275.
- Kern, R. S., Green, M. F., Cornblatt, B. A., Owen, J. R., McQuade, R. D., Carson, W. H., Ali, M., und Marcus, R. (2006). The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)*, 187(3):312–320.
- Kikuchi, T., Tottori, K., Uwahodo, Y., Hirose, T., Miwa, T., Oshiro, Y., und Morita, S. (1995). 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 274(1):329–336.
- Kircher, T., Liddle, P., Brammer, M., Murray, R., und McGuire, P. (2003). Neural correlates of „negative“ formal thought disorder. *Nervenarzt*, 74(9):748–754.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Ross, D. E., und Carpenter, W. T. (2001). A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58(2):165–171.
- Kleinschmidt, A. und Cohen, L. (2006). The neural bases of prosopagnosia and pure alexia: recent insights from functional neuroimaging. *Curr Opin Neurol*, 19(4):386–391.
- Kovelman, J. A. und Scheibel, A. B. (1984). A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 19(12):1601–1621.
- Kraepelin, E. (1896). *Psychiatrie*. Barth Verlag, Leipzig.
- Kraepelin, E. (1913). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, Band 3*. Barth Verlag Leipzig, 8. Auflage.
- Krieger, S., Lis, S., Cetin, T., Gallhofer, B., und Meyer-Lindenberg, A. (2005). Executive function and cognitive subprocesses in first-episode, drug-naïve schizophrenia: an analysis of n-back performance. *Am J Psychiatry*, 162(6):1206–8.
- Kumari, V., Antonova, E., Geyer, M. A., Ffytche, D., Williams, S. C. R., und Sharma, T. (2007). A fMRI investigation of startle gating deficits in schizophrenia patients treated with typical or atypical antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10(4):463–477.

- Laurens, K. R., Ngan, E. T. C., Bates, A. T., Kiehl, K. A., und Liddle, P. F. (2003). Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain*, 126(Pt 3):610–622.
- Lawler, C. P., Prioleau, C., Lewis, M. M., Mak, C., Jiang, D., Schetz, J. A., Gonzalez, A. M., Sibley, D. R., und Mailman, R. B. (1999). Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology*, 20(6):612–627.
- Lehman, A., Lieberman, J., Dixon, L., McGlashan, T., Miller, A., Perkins, D., und Kreyenbuhl, J. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*, 161(2 Suppl):1–56.
- Lepage, M., Blondin, F., Achim, A. M., Menear, M., und Brodeur, M. (2005). The interfering effect of related events on recognition memory discriminability: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res Cogn Brain Res*, 22(3):429–437.
- Lepage, M., Habib, R., und Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, 8(4):313–322.
- Lepage, M., Montoya, A., Pelletier, M., Achim, A. M., Menear, M., und Lal, S. (2006). Associative memory encoding and recognition in schizophrenia: an event-related fMRI study. *Biol Psychiatry*, 60(11):1215–1223.
- Levoyer, D., Drapier, D., Fadier-Salicé, G., und Millet, B. (2007). Clinical impact of aripiprazole in patients suffering from schizophrenia. *Encephale*, 33(3 Pt 1):332–338.
- Lewis, D. A. und Lieberman, J. A. (2000). Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*, 28(2):325–334.
- Lieberman, J., Carson, W., Saha, A., Stringfellow, J., Archibald, D., Kujawa, M., und Iwamoto, T. (2002a). Meta-analysis of the efficacy of aripiprazole in schizophrenia (abstract). *Int J Neuropsychopharmacology*, 5 (suppl1):186.
- Lieberman, J., Stroup, S., und Schneider, L. (2002b). Prevention of relapse in schizophrenia. *N Engl J Med*, 346(18):1412–3; author reply 1412–3.
- Lieberman, J. A. (2004). Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs*, 18(4):251–267.
- Lussier, I. und Stip, E. (2001). Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 48(1):45–55.
- MacDonald, A. W. und Carter, C. S. (2003). Event-related FMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 112(4):689–697.
- Maguire, E. A., Frith, C. D., und Morris, R. G. (1999). The functional neuroanatomy of comprehension and memory: the importance of prior knowledge. *Brain*, 122 (Pt 10):1839–1850.

- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., und Rauch, S. L. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fmri activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry*, 48(2):99–109.
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., und Warach, S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fmri. *Biol Psychiatry*, 45(9):1128–1137.
- Markowitsch, H. (2000). *The new cognitive neurosciences*, Kapitel: Anatomical bases of memory disorders, 781–795. MA: MIT Press, Cambridge.
- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Lim, K. O., und Pfefferbaum, A. (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 58(2):148–157.
- Matussek, P. (1952). Studies on delusional perception. I. changes of the perceived external world in incipient primary delusion. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*, 189(4):279–319.
- McGuire, P. K., Silbersweig, D. A., Wright, I., Murray, R. M., Frackowiak, R. S., und Frith, C. D. (1996). The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br J Psychiatry*, 169(2):148–159.
- Meisenzahl, E. M., Scheuerecker, J., Zipse, M., Ufer, S., Wiesmann, M., Frodl, T., Koutsouleris, N., Zetsche, T., Schmitt, G., Riedel, M., Spellmann, I., Dehning, S., Linn, J., Brückmann, H., und Möller, H. J. (2006). Effects of treatment with the atypical neuroleptic quetiapine on working memory function: a functional MRI follow-up investigation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256(8):522–531.
- Meltzer, H. Y., Matsubara, S., und Lee, J. C. (1989). The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull*, 25(3):390–392.
- Meltzer, J. A. und Constable, R. T. (2005). Activation of human hippocampal formation reflects success in both encoding and cued recall of paired associates. *Neuroimage*, 24(2):384–397.
- Menon, R. S. (2001). Imaging function in the working brain with fmri. *Curr Opin Neurobiol*, 11(5):630–636.
- Middleton, F. A. und Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266(5184):458–461.
- Minzenberg, M. J., Poole, J. H., Benton, C., und Vinogradov, S. (2004). Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161(1):116–124.
- Mishara, A. L. und Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*, 55(10):1013–1022.

- Möller, H. (2000). Aktuelle Bewertung neuer/atypischer Neuroleptika. *Nervenarzt*, 71:329–344.
- Möller, H., Laux, G., und Deister, A. (1995). *Psychiatrie*. Hippokrates Verlag Stuttgart.
- Möller, H. und Müller, N., (2004). *Schizophrenie: Langzeitverlauf und Langzeittherapie*. Springer.
- Möller, H.-J. (2005). Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: a review of the clinical data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(2):83–93.
- Moldin, S. und Gottesman, I. (1997). At issue: genes, experience, and chance in schizophrenia—positioning for the 21st century. *Schizophr Bull*, 23(4):547–61.
- Moscovitch, M., Yaschysynm, T., Ziegler, M., und Nadel., L. (1999). Remote episodic memory and amnesia: Was tulving right all along? In Tulving, E., (Editor) *Memory, Consciousness and the Brain: The Tallinn conference*. The Psychology Press, New York.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., und Moscovitch, M. (2000). Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, 10(4):352–368.
- Nagai, M., Kishi, K., und Kato, S. (2007). Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *Eur Psychiatry*, 22(6):387–394.
- Nolde, S. F., Johnson, M. K., und D'Esposito, M. (1998). Left prefrontal activation during episodic remembering: an event-related fMRI study. *Neuroreport*, 9(15):3509–3514.
- Nordström, A. L., Farde, L., und Halldin, C. (1993). High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. *Psychopharmacology (Berl)*, 110(3):365–367.
- Nuechterlein, K. (1991). Vigilance in schizophrenia and related disorders. In Steinhauser, S., (Editor), *Handbook of schizophrenia*, 397–433. Elsevier, Amsterdam.
- Nuechterlein, K., Dawson, M., und Green, M. (1994). Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 384:71–9.
- Nyberg, L., McIntosh, A. R., Houle, S., Nilsson, L. G., und Tulving, E. (1996). Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature*, 380(6576):715–717.
- Pakkenberg, B. (1990). Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 47(11):1023–1028.
- Paulsen, J. S., Heaton, R. K., Sadek, J. R., Perry, W., Delis, D. C., Braff, D., Kuck, J., Zisook, S., und Jeste, D. V. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, 1(1):88–99.
- Pedersen, C. und Mortensen, P. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, 58(11):1039–46.

- Perlstein, W., Dixit, N., Carter, C., Noll, D., und Cohen, J. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53(1):25–38.
- Perry, W., Light, G., Davis, H., und Braff, D. (2000). Schizophrenia patients demonstrate a dissociation on declarative and non-declarative memory test. *Schizophr Res*, 46:167–174.
- Persson, J., Lustig, C., Nelson, J. K., und Reuter-Lorenz, P. A. (2007). Age differences in deactivation: a link to cognitive control? *J Cogn Neurosci*, 19(6):1021–1032.
- Phillips, W. und Silverstein, S. (2003). Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behav Brain Sci*, 26(1):82–137.
- Pigott, T. A., Carson, W. H., Saha, A. R., Torbeyns, A. F., Stock, E. G., Ingenito, G. G., und Group, A. S. (2003). Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*, 64(9):1048–1056.
- Ponde, M. und Novaes, C. (2007). Aripiprazole worsening positive symptoms and memantine reducing negative symptoms in a patient with paranoid schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*, 29(1):92.
- Potkin, S. G., Fleming, K., Jin, Y., und Gulasekaram, B. (2001). Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol*, 21(5):479–483.
- Potkin, S. G., Saha, A. R., Kujawa, M. J., Carson, W. H., Ali, M., Stock, E., Stringfellow, J., Ingenito, G., und Marder, S. R. (2003). Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60(7):681–690.
- Prince, S. E., Daselaar, S. M., und Cabeza, R. (2005). Neural correlates of relational memory: successful encoding and retrieval of semantic and perceptual associations. *J Neurosci*, 25(5):1203–1210.
- Purdon, S. E., Jones, B. D., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S. R., Breier, A., und Tollefson, G. D. (2000). Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57(3):249–258.
- Ragland, J. D., Gur, R. C., Valdez, J., Turetsky, B. I., Elliott, M., Kohler, C., Siegel, S., Kanes, S., und Gur, R. E. (2004). Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161(6):1004–1015.
- Ragland, J. D., Gur, R. C., Valdez, J. N., Loughhead, J., Elliott, M., Kohler, C., Kanes, S., Siegel, S. J., Moelter, S. T., und Gur, R. E. (2005). Levels-of-processing effect on frontotemporal function in schizophrenia during word encoding and recognition. *Am J Psychiatry*, 162(10):1840–1848.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., und Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2):676–682.

- Ramsey, N. F., Koning, H. A. M., Welles, P., Cahn, W., van der Linden, J. A., und Kahn, R. S. (2002). Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain*, 125(Pt 8):1793–1807.
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., Nicolson, R., Bedwell, J., Lenane, M., Zijdenbos, A., Paus, T., und Evans, A. (1999). Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 56(7):649–654.
- Reed, J. M. und Squire, L. R. (1998). Retrograde amnesia for facts and events: findings from four new cases. *J Neurosci*, 18(10):3943–3954.
- Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., und Amaral, D. G. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci*, 16(16):5233–5255.
- Reske, M., Kellermann, T., Habel, U., Jon Shah, N., Backes, V., von Wilmsdorff, M., Stöcker, T., Gaebel, W., und Schneider, W. (2007). Stability of emotional dysfunctions? A long-term fMRI study in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 41(11):918–927.
- Riedel, M., Spellmann, I., Strassnig, M., Douhet, A., Dehning, S., Opgen-Rhein, M., Valdevit, R., Engel, R. R., Kleindienst, N., Müller, N., und Möller, H.-J. (2007). Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257(6):360–370.
- Rossi, A., Mancini, F., Stratta, P., Mattei, P., Gismondi, R., Pozzi, F., und Casacchia, M. (1997). Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand*, 95(1):40–43.
- Roth, B. L., Tandra, S., Burgess, L. H., Sibley, D. R., und Meltzer, H. Y. (1995). D4 dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)*, 120(3):365–368.
- Rubia, K., Russell, T., Bullmore, E. T., Soni, W., Brammer, M. J., Simmons, A., Taylor, E., Andrew, C., Giampietro, V., und Sharma, T. (2001). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr Res*, 52(1-2):47–55.
- Rushe, T., Woodruff, P., Murray, R., und Morris, R. (1999). Episodic memory and learning in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 35(1):85–96.
- Saß, H., Wittchen, H., und Zaudig, M., editors (1998). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen- DSM IV*. Hogrefe Verlag.
- Saha, A., Ali, M., Ingenito, G., Wilber, R., Luo, X., und Bramer, S. (2002). Safety and tolerability of aripiprazole at doses higher than 30 mg. *Int J Neuropsychopharmacology*, 5 (suppl1):185.

- Saykin, A., Gur, R., Gur, R., Mozley, P., Mozley, L., Resnick, S., Kester, D., und Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48(7):618–24.
- Schneider, C. (1930). *Die Psychologie der Schizophrenie*. Thieme, Leipzig.
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Salloum, J. B., Posse, S., Grodd, W., und Müller-Gärtner, H. W. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res*, 34(3):133–142.
- Scoville, A. und Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20(1):11–21.
- Seok Jeong, B., Soo Kwon, J., Yoon Kim, S., Lee, C., Youn, T., Moon, C.-H., und Yoon Kim, C. (2005). Functional imaging evidence of the relationship between recurrent psychotic episodes and neurodegenerative course in schizophrenia. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 139(3):219–228.
- Sergent, J., Ohta, S., und MacDonald, B. (1992). Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain*, 115 Pt 1:15–36.
- Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C. D., Grasby, P., Frackowiak, R. S., und Dolan, R. J. (1994). Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*, 368(6472):633–635.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., und McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49(1-2):1–52.
- Shergill, S. S., Brammer, M. J., Williams, S. C., Murray, R. M., und McGuire, P. K. (2000). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 57(11):1033–1038.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., und Gur, R. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Oct, 160(10):1809–16.
- Small, S. A., Nava, A. S., Perera, G. M., DeLaPaz, R., Mayeux, R., und Stern, Y. (2001). Circuit mechanisms underlying memory encoding and retrieval in the long axis of the hippocampal formation. *Nat Neurosci*, 4(4):442–449.
- Smith, E. und Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283(5408):1657–61.
- Snitz, B. und Daum, I. (2001). Neuropsychologie der Schizophrenie: ein Überblick. *Z Neuropsychol*, 12:3–7.
- Snitz, B. E., MacDonald, A., Cohen, J. D., Cho, R. Y., Becker, T., und Carter, C. S. (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 162(12):2322–2329.

- Sohn, M.-H., Goode, A., Stenger, V. A., Carter, C. S., und Anderson, J. R. (2003). Competition and representation during memory retrieval: roles of the prefrontal cortex and the posterior parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(12):7412–7417.
- Sperling, R., Chua, E., Cocchiarella, A., Rand-Giovannetti, E., Poldrack, R., Schacter, D. L., und Albert, M. (2003). Putting names to faces: successful encoding of associative memories activates the anterior hippocampal formation. *Neuroimage*, 20(2):1400–1410.
- Squire, L. (1994). *Memory Systems*, Kapitel: Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems and supporting learning and memory, 203–232. MIT Press, Cambridge.
- Squire, L. und Knowlton, B. (1995). *The cognitive neurosciences*, Kapitel: Memory, hippocampus, and brain systems, 825–837. MIT Press, Massachusetts.
- Squire, L. und Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026).
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 99(2):195–231.
- Squire, L. R. und Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24):13515–13522.
- Stahl, S. M. (2001). Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, goldilocks actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry*, 62(11):841–842.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., und Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 188:510–518.
- Stephan, K. E., Magnotta, V. A., White, T., Arndt, S., Flaum, M., O'Leary, D. S., und Andreasen, N. C. (2001). Effects of olanzapine on cerebellar functional connectivity in schizophrenia measured by fMRI during a simple motor task. *Psychol Med*, 31(6):1065–1078.
- Stern, C. E., Corkin, S., González, R. G., Guimaraes, A. R., Baker, J. R., Jennings, P. J., Carr, C. A., Sugiura, R. M., Vedantham, V., und Rosen, B. R. (1996). The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(16):8660–8665.
- Stip, E., Chouinard, S., und Boulay, L. J. (2005). On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(2):219–232.
- Stip, E. und Lussier, I. (1996). The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 41(8 Suppl 2):S35–S40.

- Susser, E. S. und Lin, S. P. (1992). Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry*, 49(12):983–988.
- Thermenos, H. W., Seidman, L. J., Poldrack, R. A., Peace, N. K., Koch, J. K., Faraone, S. V., und Tsuang, M. T. (2007). Elaborative verbal encoding and altered anterior parahippocampal activation in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia using fMRI. *Biol Psychiatry*, 61(4):564–574.
- Torrey, E., Miller, J., Rawlings, R., und Robert, H. (1997). Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*, 28(1):1–38.
- Tracy, J., Mattson, R., King, C., Bundick, T., Celenza, M., und Glosser, G. (2001). A comparison of memory for verbal and non-verbal material in schizophrenia. *Schizophr Res*, 50(3):199–211.
- Tsuang, M. (2000). Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*, 47(3).
- Tulving, E. (1995). *The cognitive neurosciences*, Kapitel: Organization of memory: Quo vadis?, 839–847. MIT Press, Massachusetts.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., und Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(6):2016–2020.
- Tulving, E., Markowitsch, H. J., Craik, F. E., Habib, R., und Houle, S. (1996). Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cereb Cortex*, 6(1):71–79.
- Velligan, D. und Bow-Thomas, C. (1999). Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 4(1):24–33.
- Vilberg, K. L. und Rugg, M. D. (2008). Memory retrieval and the parietal cortex: A review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, 46(7):1787–99.
- Volz, H. (2000). Kognitionsstörungen sind schizophrene Kernsymptome. In Volz, H., Kasper, S., Möller, H., Sachs, G., und Höse, A., (Editoren), *Die Rolle der Kognition in der Therapie schizophrener Störungen*, 50–73. Deutscher Universitäts- Verlag, Wiesbaden.
- Volz, H.P., M.-E. (2002). Bildgebende Verfahren. In *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer Verlag.
- Wagner, A. D., Poldrack, R. A., Eldridge, L. L., Desmond, J. E., Glover, G. H., und Gabrieli, J. D. (1998a). Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport*, 9(16):3711–3717.
- Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., Rosen, B. R., und Buckner, R. L. (1998b). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, 281(5380):1188–1191.

- Walter, H., Vasic, N., Höse, A., Spitzer, M., und Wolf, R. C. (2007). Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: evidence from event-related fMRI. *Neuroimage*, 35(4):1551–1561.
- Walter, H., Wunderlich, A. P., Blankenhorn, M., Schäfer, S., Tomczak, R., Spitzer, M., und Grön, G. (2003). No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 61(2-3):175–184.
- Waters, F., Maybery, M., Badcock, J., und Michie, P. (2004). Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophr Res*, 68(2-3):119–125.
- Weinberger, D. (2005). Genetic mechanisms of psychosis: in vivo and postmortem genomics. *Clin Ther*, 27(Suppl A):S8–15.
- Weinberger, D. und Berman, K. (1996). Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346):1495–503.
- Weis, S., Klaver, P., Reul, J., Elger, C. E., und Fernández, G. (2004a). Neural correlates of successful declarative memory formation and retrieval: the anatomical overlap. *Cortex*, 40(1):200–202.
- Weis, S., Klaver, P., Reul, J., Elger, C. E., und Fernández, G. (2004b). Temporal and cerebellar brain regions that support both declarative memory formation and retrieval. *Cereb Cortex*, 14(3):256–267.
- Weiss, A. P. und Heckers, S. (2001). Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scand J Psychol*, 42(3):239–250.
- Weiss, A. P., Schacter, D. L., C. Goff, D., Rauch, S. L., Alpert, N. M., Fischman, A. J., und Heckers, S. (2003). Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53(1):48–55.
- Wexler, B., Stevens, A., Bowers, A., Sernyak, M., und Goldman-Rakic, P. (1998). Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 55(12):1093–6.
- Winocur, G. und Weiskrantz, L. (1976). An investigation of paired-associate learning in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 14(1):97–110.
- Wolf, D., Gur, R., Valdez, J., Loughhead, J., Elliot, M., Gur, R., und Ragland, J. (2007). Alterations of fronto-limbic connectivity during word encoding in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 154(3):221–232.
- Worsley, K., Evans, A., Marrett, S., und Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for cbf activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12(6):900–18.
- Worsley, K. und Friston, K. (1995). Analysis of fmri time-series revisited—again. *Neuroimage*, 2(3):173–181.

- Worsley, K., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A., Friston, K., und Evans, A. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Map*, 4:58–73.
- Wright, I., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P., David, A., Murray, R., und Bullmore, E. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157(1):16–25.
- Wright, P., Takei, N., Rifkin, L., und Murray, R. M. (1995). Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152(12):1714–1720.
- Yokoi, F., Grunder, G., Biziere, K., Stephane, M., Dogan, A., Dannals, R., Ravert, H., Suri, A., Bramer, S., und Wong, D. (2002). Dopamine d2 and d3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (opc 14597): a study using positron emission tomography and [11c]raclopride. *Neuropsychopharmacology*, 27(2):248–59.
- Yoo, S.-S., Choi, B.-G., Juh, R.-H., Park, J.-M., Pae, C.-U., Kim, J.-J., Lee, S.-J., Lee, C., Paik, I.-H., und Lee, C.-U. (2005). Working memory processing of facial images in schizophrenia: fMRI investigation. *Int J Neurosci*, 115(3):351–366.
- Zaidel, D. W., Esiri, M. M., und Harrison, P. J. (1997). Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154(6):812–818.
- Zeineh, M. M., Engel, S. A., Thompson, P. M., und Bookheimer, S. Y. (2003). Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *Science*, 299(5606):577–580.
- Zocchi, A., Fabbri, D., und Heidbreder, C. A. (2005). Aripiprazole increases dopamine but not noradrenaline and serotonin levels in the mouse prefrontal cortex. *Neurosci Lett*, 387(3):157–161.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., und Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci*, 6(10):2950–2967.

15 Lebenslauf

Name: Johanna Barbara Scheuerecker

Geburtsdatum: 20.12. 1978

Staatsangehörigkeit: deutsch

Dienststellung: Wissenschaftliche Angestellte (Dipl.- Psych.)
an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Wissenschaftlicher Werdegang:

Hochschulreife: 1998
Gymnasium Gröbenzell

Studium: 1998- 2004
Studium der Psychologie an
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Thema der Diplomarbeit:
Evaluation der Trainingstherapie bei Schreibkrampf

Wissenschaftliche Tätigkeiten
seit Abschluss des Studiums: Seit 2005
Lehrtätigkeit für Studenten der
Akademie der Bildenden Künste, München,
Bereich Pädagogische Psychologie
Seit 11/2005
Wissenschaftliche Anstellung an der Klinik für
Psychiatrie und Psychotherapie der
Ludwig-Maximilians-Universität München,
Forschungsgruppe Bildgebung bei Psychosen
(Leiterin: PD Dr. Eva Meisenzahl)

Tätigkeiten außerhalb der Wissenschaft:

Berufstätigkeit :	2001- 2004 Tätigkeit im Bereich der neuropsychologischen Diagnostik und Rehabilitation, Praxis für neurologisch/neuropsychologische Rehabilitation, Prof. Dr. med. Fries, München 2005 Neuropsychologin am Behandlungszentrum Vogtareuth, neurologische Rehabilitation
-------------------	---

Veröffentlichungen

Originalarbeiten (8): Gesamtimpact: 20.519

1. Baur B, Schenk T, Fürholzer W, **Scheuerecker J**, Marquardt C, Kerkhoff G, Hermsdörfer J. Modified pen grip in the treatment of Writer's Cramp. *Hum Mov Sci.* 2006 , 25(4-5):464-73. (Impact:1.288)
2. Meisenzahl EM, **Scheuerecker J**, Zipse M, Ufer S, Wiesmann M, DFrodl T, Koutsouleris N, Zetzsche T, Schmitt G, Riedel M, Spellmann I, Dehning S, Linn J, Möller H-J. Effects of treatment with the atypical neuroleptic quetiapine on working memory function: A functional MRI follow-up investigation, *Europ Arch Clin Neurosci* 2006, 256(8), 522-31. (Impact: 3.042)
3. **Scheuerecker J**, Ufer S, Zipse M, Frodl T, Koutsouleris N, Zetzsche T, Wiesmann M, Albrecht J, Brückmann H, Schmitt G, Möller H-J, Meisenzahl EM. Cerebral changes and cognitive dysfunctions in medication-free schizophrenia - An fMRI study. *J Psychiatr Res*, 2007, Jun 6 [Epub ahead of print]. (Impact 3.70)
4. **Scheuerecker J**, Frodl T, Koutsouleris N, Zetzsche T, Wiesmann M, Kleemann AM, Brückmann M, Schmitt G, Möller H-J, Meisenzahl EM. Cerebral differences in explicit and implicit emotional processing - an fMRI study. *Neuropsychobiology* 2007, 56 (1), 32-9 (Impact: 2.367)
5. Frodl T, **Scheuerecker J**, Albrecht J, Kleemann AM, Müller-Schunk S, Koutsouleris N, Möller H-J, Brückmann H, Wiesmann M, Meisenzahl E. Neuronal correlates of emotional processing in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry*, 2007, Oct 26,1-7 [Epub ahead of print]. (Impact 2.094)
6. Meisenzahl EM, Schmitt GJ, **Scheuerecker J**, Möller H-J. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2007;19(4), 337-45. (Impact 0.908)
7. Meisenzahl EM, **Scheuerecker J**, Schmitt G, Möller H-J. Dopamine, Prefrontal cortex and working memory functioning in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 2007 in press. (Impact: 2.849)
8. Koutsouleris N, Gaser C, Jäger M, Bottlender R, Frodl T, Holzinger S, Schmitt GJ, Zetzsche T, Burgermeister B, **Scheuerecker J**, Born C, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage*. 2007 Nov 1 [Epub ahead of print] (Impact: 5.559)