

Störungen der Arbeitsgedächtnisfunktionen bei ersterkrankten Neuroleptika-naiven schizophrenen Patienten in n-back Aufgaben

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von: Honorata Eva Janik

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Psychiatrie
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Leiter: Prof. Dr. med. Bernd Gallhofer

Gutachter: Prof. Dr. Gallhofer

2. Gutachter: Prof. Dr. Skrandies

Tag der Disputation: 30.05.2005

Zusammenfassung:

Seit der Abgrenzung der Schizophrenie von anderen psychiatrischen Krankheitsbildern vor über 100 Jahren ist diese Erkrankung das Objekt intensiver Forschungsbemühungen verschiedener Forschungsbereiche. Dabei stehen in den letzten Jahren kognitive Störungen, die als ein Symptom der Erkrankung auftreten können, im Zentrum des Interesses. Es ist bekannt, daß schizophrene Patienten in den meisten kognitiven Tests eine schlechtere Performance zeigen als gesunde Probanden - wobei noch keine Übereinstimmung besteht, ob dies auf eine globale Störung oder selektiv gestörte kognitive Funktionen zurückzuführen ist. Sollte es sich um eine Störung in bestimmten kognitiven Bereichen handeln, so müssten Funktionen beeinträchtigt sein, die in zahlreichen Aufgaben beansprucht werden und somit auch eine globale Störung vortäuschen könnten. Diese Anforderung wird u.a. von den Arbeitsgedächtnisprozessen erfüllt, jedoch auch von den s.g. elementaren Teilprozessen, welche die Basis der Informationsverarbeitung darstellen und bereits in die Lösung von Wahlreaktionsaufgaben involviert sind.

Störungen der Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten werden häufig in der Literatur beschrieben. Einer der zahlreichen verschiedenen Untersuchungsansätze, der sich in der letzten Zeit einer recht grosser Popularität erfreut, ist das n-back Paradigma. Unter Anwendung von bildgebenden Verfahren und der Einbeziehung von Verhaltensvariablen während der Lösung von n-back Aufgaben lieferten verschiedene Forschungsgruppen jedoch widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Hirnaktivierung unter Arbeitsgedächtnisbelastung. Dies ist vermutlich auf die Anwendung von zwei verschiedenen Typen von n-back Aufgaben zurückzuführen: der Continuous delayed response task (CDRT) und der Continuous matching task (CMT).

In der vorliegenden Arbeit konnte durch die Integration dieser beiden Typen von n-back Aufgaben in ein Reaktionszeiterlegungs-Paradigma nach dem traditionellen Donders'schen Ansatz (1868) gezeigt werden, dass sich die beiden Aufgabentypen in der Beanspruchung kognitiver Funktionen unterscheiden. Die Defizite, die im Verhalten erkrankter schizophrener Patienten in n-back-Aufgaben sowohl in der Qualität wie im Zeitbedarf nachgewiesen werden konnten, lassen sich dabei vermutlich nicht primär auf Störungen des Arbeitsgedächtnisses zurückführen. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass die Beeinträchtigungen in CMT-Aufgaben durch Dysfunktionen elementarer kognitiver Prozesse erklärt werden können. In CDRT lassen sie sich dagegen vermutlich auf den Einsatz unterschiedlicher Verarbeitungsstrategien bei gesunden und schizophren erkrankten Personen zurückführen, wobei offen bleibt, inwieweit die Ursache für den Einsatz einer zeitaufwendigeren und fehleranfälligeren Strategie bei den Patienten in einer Dysfunktion oder einem fehlerhaften Einsatz des kognitiven Verarbeitungsapparates liegt.

Aus den Überlegungen und der Untersuchung der vorliegenden Arbeit ist folgende Publikation entstanden:

Executive Function and cognitive sub-processes in first-episode, drug-naïve schizophrenia: an analysis of n-back performance

S. Krieger, S. Lis, A. Meyer-Lindenberg, H. Janik, T. Cetin, B. Gallhofer

Am J Psychiatry. 2005 Jun;162(6):1206-8.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1	Schizophrenie	1
1.2	Kognitive Störungen in der Schizophrenie	3
1.2.1	Kognitive Störungen und Entstehung der Schizophrenie	5
1.2.2	Kognitive Störungen vor Manifestation der klinischen Symptomatik	6
1.2.3	Kognitive Störungen bei Angehörigen ersten Grades	8
1.2.4	Kognitive Veränderungen in der ersten Erkrankungsphase	9
1.2.5	Veränderungen kognitiver Störungen im Verlauf der Erkrankung	10
1.2.6	Einfluss von Exazerbationen und Compliance auf kognitive Störungen	12
1.2.7	Kognitive Störungen und „Outcome“	14
1.3	Globale Störung oder selektiv gestörter kognitiver Teilprozess ?	16
1.3.1	Das Modell der kognitiven Teilprozesse	21
1.3.2	Untersuchungsansätze zu kognitiven Teilprozessen	23
1.3.3	Selektiv gestörte Teilprozesse bei Schizophrenie	26
1.3.3.1	Response- Selektion als selektiv gestörter Teilprozess	27
1.3.3.1.1	Definition der Response- Selektion	27
1.3.3.1.2	Ergebnisse bei Schizophrenie	27
1.3.3.2	Arbeitsgedächtnis als selektiv gestörter Teilprozess	30
1.3.3.2.1	Definition Arbeitsgedächtnis	30
1.3.3.2.2	Konzepte des Arbeitsgedächtnisses	31
1.3.3.2.2.1	Arbeitsgedächtnis- Domänen orientierte Konzepte	31
1.3.3.2.2.2	Prozess- orientierte Konzepte des Arbeitsgedächtnisses	33
1.3.3.2.3	Untersuchungsansätze	34
1.3.3.2.3.1	N-back Aufgaben: Continuous-Matching-Tasks (CMT) und Continuous-Delayed-Response-Tasks (CDRT)	37
1.3.3.2.4	Arbeitsgedächtnis und Hirnprozesse	43
1.3.3.2.4.1	„What/ Where“- vs. „Maintenance/ Manipulation“- Konzepte über die Organisation des Arbeitsgedächtnisses im präfrontalen Cortex	45
1.3.3.2.4.2	Domänen- vs. Prozess- orientierte Konzepte über das kortikale Verteilungsmuster des Arbeitsgedächtnisses	46
1.3.3.2.4.3	Bildgebungsstudien mit parametrischer Abstufung von n-back Aufgaben bei gesunden Personen	48

1.3.3.2.5	Störungen der Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Schizophrenie	49
2.	Fragestellung	55
3.	Methodik	62
3.1	Unabhängige Variablen	62
3.1.1	Unabhängige Variable 1: Gruppenzugehörigkeit	62
3.1.2	Unabhängige Variable 2: Aufgabentypen	64
3.1.2.1	Untersuchungsanordnung und Stimulusmaterial	64
3.1.2.2	Aufgabentypen	67
3.2	Abhängige Variablen (AV)	70
3.3	Versuchsplan	70
3.4	Statistik	71
4.	Ergebnisse	72
4.1	Qualität der Aufgabenlösung	72
4.2	Zeitbedarf der Aufgabenlösung	75
4.3	Zusammenhang zwischen den Reaktionszeiten der Wahlreaktions- Aufgabe und der Qualität der Aufgabenlösung in den n-back Aufgaben	81
5.	Diskussion	83
5.1	Kognitive Störungen bei ersterkrankten Neuroleptika-naiven schizophrenen Patienten in n-back-Aufgaben	83
5.1.1	Auswirkungen der Steigerung des ‚working memory load‘	84
5.1.2	Unterschiede zwischen den beiden Typen von n-back-Aufgaben	85
5.2	Bedeutung von Störungen elementarer Teilprozesse für die in n-back-Aufgaben zu beobachteten Defizite	86
5.2.1	Identifizierung von Störungen elementarer Teilprozesse bei schizophrenen Patienten	86
5.2.2	Auswirkung der Störungen in elementaren Teilprozessen auf das Verhalten in den n-back-Aufgaben	88
5.2.2.1	Continuous-Matching-Task	89
5.2.2.2	Continuous-Delayed-Response-Task	91

5.3	Erklärungsansätze für widersprüchliche n-back Ergebnisse	92
5.3.1	Lösungsstrategien in der Continuous-Delayed-Response-Task	93
5.3.2	Speicherung motorischer Programme	99
5.3.3	Störungen der Speicherung motorischer Programme bei schizophrenen Patienten	102
5.4	Zusammenfassung und Ausblick	108
6.	Literaturverzeichnis	112

1. Einleitung

1.1 Schizophrenie

Kraepelin (1896) war der erste, der die vielfältigen Symptome der Schizophrenie anhand der Klinik, dem Alter des Patienten bei Erstmanifestation der Symptome und dem Verlauf der Erkrankung zum Begriff der „Dementia praecox“ zusammenfasste.

Nach den heutigen klinisch-diagnostischen Leitlinien der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10, WHO 2000) wird Schizophrenie als ein Symptomkomplex definiert. Erforderlich für die Diagnose ist mindestens ein eindeutiges Symptom, wie z.B. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder -ausbreitung, typische oder bizarre Wahnphänomene, Wahnwahrnehmungen, oder typische akustische Halluzinationen. Die Diagnosenstellung ist auch zulässig, wenn mindestens zwei Symptome, die weniger charakteristisch sind, wie anhaltende Halluzinationen jeglicher Sinnesmodalität, Gedankenabreissen, Zerfahrenheit, katatone Symptome oder s.g. „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter und inadäquater Affekt auftreten. Die Symptomatik darf nicht durch eine Depression oder neuroleptische Medikation verursacht sein und muss während mindestens einem Monat deutlich vorhanden gewesen sein. Das Zeitkriterium von einem Monat bezieht sich dabei nicht auf die s.g. nicht-psychotische Prodromalphase.

Ein anderes gängiges Diagnosesystem, das Diagnostische und Statistische Manual psychischer Störungen (DSM-IV, APA 1998), definiert Schizophrenie als ein Störungsbild, das mindestens seit 6 Monaten andauert und mindestens einen Monat anhaltende Symptome der floriden Phase beinhaltet, d.h. mindestens zwei der folgenden Symptome: Wahnphänomene, Halluzinationen, desorganisierte Sprachäusserungen, grob desorganisiertes oder katatones Verhalten, negative Symptome.

In beiden diagnostischen Systemen werden Subtypen unterschieden und die Schizophrenie nach der Verlaufsdynamik der Krankheit differenziert (zur näheren Beschreibung der einzelnen Symptomgruppen, bzw. Kriterien s. Kap. V (F) ICD-10, WHO 2000, bzw. DSM- IV, APA 1998).

Die Schizophrenie zeigt in der Klinik eine breite Heterogenität. Man kann zwischen dem paranoiden, dem desorganisierten, dem katatonen, dem hebephrenen, und weiteren Subtypen unterscheiden. Bestimmte Symptome wie Wahnphänomene lassen sich häufig jedoch auch bei anderen Subtypen als dem paranoiden Typus beobachten (Carpenter 1976). Darüber hinaus kann der Subtyp bei einem Patienten im Verlauf wechseln

(Guggenheim und Babigian 1974, Kendler et al. 1985, Carpenter und Stephens 1979). Die Symptome lassen sich in negative und positive Symptome aufteilen. Jedoch treten positive und negative Symptome oft in einer gemischten Form auf (Andreasen und Olsen 1982). Der Verlauf kann episodisch oder kontinuierlich sein. Jedoch können die Symptome auch als einzelne Episode auftreten und dabei mit oder ohne Residualsymptome remittieren (DSM-IV, APA 1998).

Bereits zur Anfangszeit der Beschreibung der Schizophrenie als eigenständiges Krankheitsbild stellte Kraepelin (1896) fest: „Solange wir nicht in der Lage sind, die Krankheiten klinisch nach den Ursachen einzuordnen, und die Ursachen zu trennen, wird unsere Sichtweise über die Ätiologie notwendigerweise unklar und widersprüchlich bleiben“ (Kraepelin 1896, S.14).

Auch heute ist die Ätiologie der Schizophrenie noch nicht geklärt und bietet ein weites Feld für Forschung und Spekulationen.

In der neueren Literatur wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, die uneinheitlich auf verschiedene Risikofaktoren wie genetische Veranlagung, vorgeburtliche Entwicklungsstörung u.a. Faktoren zurückgeführt wird. Die spätere Entwicklung einer Schizophrenie in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter ist häufiger mit bereits vorgeburtlichen oder während der Geburt aufgetretenen Komplikationen, insbesondere der Präeklampsie, Virusinfekten, Mangelernährung u.a. vergesellschaftet. (Crow et al. 1989, Green 1998, Weinberger 1987, Kendell et al. 1996, Susser und Lin 1992, Jones und Cannon 1998). Cannabis-Abusus sowie ungünstige soziale Verhältnisse werden ebenfalls in der Literatur als mögliche Risikofaktoren diskutiert (Andreasson et al. 1987, Bromet und Fennig 1999).

Verschiedene Forschungsfelder sind an der Ursachenforschung beteiligt: klinische Neuropsychologie, Neurophysiologie, Kognitionspsychologie, Epidemiologie, Immunologie, Psychopharmakologie u.a.. Die Ergebnisse dieser Forschungsgruppen aus verschiedenen Bereichen wurden früher kaum integriert. Heute geht der Trend in der Schizophrenie-Forschung in die Richtung, integrative, komplexe Modelle zu erstellen. Eine der zentralen Fragen in der gegenwärtigen Schizophrenie-Forschung stellt sich nach den kognitiven Störungen, die im Zusammenhang mit der Erkrankung auftreten. Andreasen et al. (1998) fassen die Problematik wie folgt zusammen: „Welcher Typ der Hirnanomalie und entsprechende kognitive Störung könnte die Vielfalt an beobachteten Symptomen in der Schizophrenie erklären?“ (vgl. Andreasen et al. 1998, S.203).

Kraepelin sah bestimmte kognitive Defizite bereits Anfang des 20. Jahrhunderts im direkten Zusammenhang zu dem allmählichen „Nachlassen der geistigen Leistungsfähigkeit“ als relevant für den Krankheitsverlauf an (Kraepelin 1913, S.691). Später rückte die Frage nach den kognitiven Beeinträchtigungen schizophrener Personen jedoch zunächst für einige Jahrzehnte in den Hintergrund.

In den letzten Jahren erleben wir eine Renaissance dieses Forschungsgebietes, die sich in einer stetig ansteigenden Zahl von Publikationen zu diesem Thema ausdrückt. In den heute gängigen Diagnosesystemen wie dem ICD10 oder DSM-IV gehören „eine Reihe kognitiver und emotionaler Einbußen, und zwar: Wahrnehmung, schlussfolgerndes Denken, Sprache und Kommunikation, Verhaltenskontrolle, Affekt, Flüssigkeit und Produktivität von Denken und Sprechen, Fähigkeit, sich zu freuen, Wille und Antrieb sowie Aufmerksamkeit“ zu einem der Definitionskriterien schizophrener Erkrankungen (DSM-IV, APA 1998, S.328-329).

1.2 Kognitive Störungen in der Schizophrenie

Das Konzept der kognitiven Störungen bei schizophrenen Erkrankungen blickt auf eine lange Tradition zurück (Kraepelin 1913, Bleuler 1908). Heute herrscht weitgehend Konsens darüber, dass bei schizophrenen Patienten Störungen der Kognition vorliegen.

Kraepelin (1913) beschrieb die von ihm beobachteten kognitiven Störungen als eine Teilerscheinung allgemeiner krankhafter Veränderungen der allmählich nachlassenden geistigen und emotionalen Aktivität. Er verglich den Verlauf der Erkrankung mit einem dementiellen Prozess, der nach seinem Verständnis besonders häufig bereits in jüngeren Jahren einsetzt. Dies führte Kraepelin 1896 zur Begriffsbildung der ‚Dementia praecox‘ (vorzeitige Demenz) (vgl. Kraepelin 1913). Eugen Bleuler, schlug 1908 den Begriff ‚Schizophrenie‘ zur Bezeichnung des von Kraepelin beschriebenen Konzeptes der ‚Dementia Praecox‘ vor. Gleichzeitig implizierte er eine Bedeutungsverschiebung von dementiellen Abbauprozessen hin zu einem Zerfallsprozess des inneren Zusammenhanges der psychischen Persönlichkeit (Bleuler 1908, S.436).

Ein früherer Ansatz zur Differenzierung kognitiver Störungen bei Schizophrenie leitet sich aus der Tradition der klinischen Neuropsychologie ab.

Bei Kraepelin findet sich eine generelle Unterscheidung zwischen den Begriffen der „Auffassungsfähigkeit“ und der „Aufmerksamkeit“.

Kraepelin definiert „Aufmerksamkeit“ als eine „innere Willenstätigkeit“, die er im Rahmen „der allgemeinen krankhafter Veränderungen der Willensvorgänge“ (S.672), als einen grundsätzlich gestörten Vorgang bei Schizophrenie betrachtet (Kraepelin 1913).¹

Die „Auffassungsfähigkeit“ beschreibt Kraepelin bei der groben Untersuchung seiner Patienten als nicht erheblich beeinträchtigt: „Man ist bisweilen überrascht, dass anscheinend völlig stumpfe Kranke alle möglichen Einzelheiten in ihrer Umgebung richtig aufgefasst haben ...“ (S. 670). Kraepelin räumt ein, dass bei genaueren Untersuchungen Defizite in diesem Bereich erkennbar werden². Einbussen des Umfanges, bzw. der Zuverlässigkeit der „Auffassung“, erklärt er damit, dass den Kranken „offenbar das Bestreben fehlte, das wirklich Gesehene festzuhalten und wiederzugeben“ (S. 671).

In diesem Zusammenhang - in Anlehnung an Kraepelins Verständnis der „Aufmerksamkeit“ als eine innere Willenstätigkeit - entspricht die „Auffassungsfähigkeit“ einem Vorgang, der willentlich gesteuerte Aufmerksamkeitszuwendung erfordert, „um das wirklich Gesehene festzuhalten und wiederzugeben“ (S. 671) und über die Wahrnehmung hinausgeht bis hin zum Verständnis der äusseren Vorgänge. Kraepelin interpretiert bestimmte Defizite im Bereich der „Auffassungsfähigkeit“ über eine zugrunde liegende Störung der willentlich gesteuerten Aufmerksamkeit.

Über dieselbe zugrunde liegende Störung werden von Kraepelin eventuelle Defizite im Bereich der „Merkfähigkeit“ (Erwerb neuer Kenntnisse) erklärt³. Dagegen hält er die

¹ „Dieses Verhalten steht zweifellos in engster Beziehung zu den Störungen der Aufmerksamkeit, denen wir bei unseren Kranken sehr häufig und in auffallender Ausprägung begegnen. Ganz allgemein geht ihnen Neigung und Fähigkeit ab, ihre Aufmerksamkeit aus eigenem Antriebe stark und dauern anzuspannen... Mit dieser Unlenksamkeit verbindet sich einmal eine gewisse Unstetigkeit der Aufmerksamkeit; die Kranken schweifen ab, bleiben nicht bei der Stange, lassen ihre Gedanken wahllos nach den verschiedensten Richtungen wandern. Andererseits bildet sich öfters längere Zeit hindurch eine starre Bindung der Aufmerksamkeit heraus, insofern die Kranken auf denselben Punkt, den selben Gegenstand starren, an den gleichen Gedankenvorgängen haften... alle diese Störungen jener inneren Willenstätigkeit, die wir Aufmerksamkeit nennen, nur Teilerscheinungen allgemeiner krankhafter Veränderungen der Willensvorgänge darstellen.“(Kraepelin 1913, S.671-672)

² An dieser Stelle bezieht sich Kraepelin auf die Ergebnisse anderer Autoren: „Bei genaueren Messungen indessen, wie sie von Busch und von Gregor durchgeführt wurden, zeigt sich, dass der Umfang und namentlich die Zuverlässigkeit der Auffassung entschieden verringert sind, am stärksten in den akuten Krankheitszuständen und dann wieder in den letzten Abschnitten des Leidens.“ (Kraepelin 1913, S.670)

³ „Auch die Merkfähigkeit ist oft recht gut erhalten. Gregor fand jedoch bei seinen Versuchen sehr ungleichmässige Werte für die aufeinanderfolgenden Reproduktionen infolge von starken Aufmerksamkeitschwankungen... Dennoch gelingt es meist leicht, selbst ganz teilnahmslosen Kranken Zahlen oder Namen einzuprägen, die sie dann nach Tagen und Wochen richtig wieder vorbringen.“(Kraepelin 1913, S. 685)

Erinnerung an früher erworbene Kenntnisse für nur geringfügig beeinträchtigt (Kraepelin 1905).

Als Hinweise auf das Vorliegen kognitiver Störungen werden heute schlechte Ergebnisse in psychometrischen Tests oder in experimentalpsychologischen Verfahren gesehen. Kognitive Störungen werden als vermutlich relevant für die Entstehung der Erkrankung, für den Krankheitsverlauf (clinical outcome) und für die Funktionsfähigkeit der Erkrankten in der Gesellschaft (functional outcome) betrachtet. Auch für die Compliance der Patienten wird kognitiven Störungen eine Bedeutung zugeschrieben.

1.2.1 Kognitive Störungen und Entstehung der Schizophrenie

In verschiedenen Modellen werden kognitive Defizite als wichtige Faktoren für die Manifestation der Symptome bei der Entstehung der Schizophrenie diskutiert.

So sieht, z.B. Frith (1979) eine Störung der frühen Verarbeitungsprozesse als Grundlage für die Entstehung von Symptomen. Dabei sollen Informationen aus automatisch ablaufenden Prozessen, die normalerweise nicht bewusst wahrgenommen werden, durch eine gestörte Selektion des Inputs ins Bewusstsein gelangen. Bei gesunden Personen werden auf frühen Stufen der Informationsverarbeitung inkorrekte Interpretationen des Perzeptes und irrelevante Informationen aussortiert. Im Falle einer Störung gelangen jedoch eine Flut an vielfältigen und ambivalenten Informationen ins Bewusstsein. Die bewusste Verarbeitung der sensorischen Informationen ist dadurch fehlgeleitet. Als Resultat dieses inkorrekten perzeptiven Input könnten Halluzinationen entstehen, während Wahnvorstellungen als Ergebnis einer bewussten Verarbeitung korrekter, jedoch unwichtiger Einstreuungen angesehen werden. Ähnlich sieht Frith Störungen der Motorik als Konsequenz des Verlustes der Fähigkeit, irrelevante Antwortmöglichkeiten auf geordnete Weise auszusortieren.

Ähnlich erklärt auch Hemsley (1987) das Auftreten schizophrener Symptome. So macht er für Störungen der Wahrnehmung bei schizophrenen Erkrankungen den mangelnden Gebrauch von Gesetzmäßigkeiten aus früher erworbenen Erfahrungen bei der Strukturierung des Inputs verantwortlich. Er vermutet, dass so irrelevante Informationen aus der Umwelt und unstrukturierte Einstreuungen aus dem Langzeitgedächtnis in das Bewusstsein gelangen. Diese führen ihrerseits zu fehlerhaften Interpretationen der

Signale aus der Umwelt, die als Halluzinationen oder Wahnvorstellungen erlebt werden. Um die ambivalenten Sinneseindrücke zu begrenzen, reagieren die Patienten mit sozialem Rückzug, Sprachverarmung und Verlangsamung – Symptomen, die zur Negativsymptomatik gerechnet werden. Die Patienten profitieren dabei von einer gut strukturierten, geordneten Umgebung, da auf diese Weise die Ambivalenz des Inputs reduziert wird. Demzufolge wird die klinisch beobachtbare Symptomatik als ein sekundäres Ergebnis von unkontrollierten Wechselwirkungen (Kompensation, Adaptation, Dekompensation) eines primären „kognitiven Defektes“ mit den Umwelтанforderungen beschrieben.

Nuechterlein (1987) stellt ein anderes Modell vor, das bestimmte Aspekte gestörter kognitiver Prozesse als persönliche prädisponierende Faktoren mit einbezieht. Diese könnten nach seinen Überlegungen an der Entstehung der Schizophrenie beteiligt sein. Nuechterleins Modell steht in der Tradition der Vulnerabilität-Stress-Modelle (Spring und Zubin 1977). Danach erhöht eine bestimmte persönliche Prädisposition (Vulnerabilität) in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren (Stressoren) die Wahrscheinlichkeit, eine schizophrene Episode zu entwickeln.

Die angesprochenen Modelle versuchen integrativ zu erklären, wie die kognitiven Defizite zur Manifestation unterschiedlicher klinischer Symptomatik führen können. Nuechterlein (1987) geht davon aus, dass bei entsprechend ausgeprägten kognitiven Defiziten eine initiale psychotische schizophrene Episode auch ohne wesentlich erhöhte Belastung durch Stressoren auftreten kann (Nuechterlein 1987).

1.2.2 Kognitive Störungen vor Manifestation der klinischen Symptomatik

Hinsichtlich der Entstehung der Erkrankung ergibt sich die Frage, ob die kognitiven Beeinträchtigungen bereits vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome beobachtet werden können oder erst als ein Epiphänomen möglicherweise nach dem Ausbruch der Erkrankung auftreten.

Verschiedene Studien legen nahe, dass Personen, die in der Adoleszenz oder als Erwachsene an Schizophrenie erkranken, bereits in ihrer Kindheit Auffälligkeiten in der Entwicklung zeigen.

Retrospektiv ergab eine britische Kohorten-Studie, dass von 4746 Kindern des Jahrganges 1946 30 Kinder, die später an Schizophrenie erkranken sollten, im Vergleich zu ihren Gleichaltrigen, die diese Krankheit später nicht entwickelten, eine

verzögerte motorische Entwicklung, mehr Sprachprobleme, niedrigere Testnoten in der Schule, sowie andere Auffälligkeiten im Verhalten aufwiesen (Jones und Cannon 1998). Einen anderen Zugang zur Untersuchung dieser Problematik wandten Walker et al. (1994) an. Anhand von Archivaufnahmen (Home-videos) von Kindern, die später an Schizophrenie erkrankten, und ihren gesunden Geschwistern, sollten Beobachter eine Zuordnung treffen, welches von den Kindern später erkranken würde. Meistens trafen die Beurteiler die richtige Entscheidung. Dies wurde bei genauer Auswertung der Filme auf neuromotorische Funktionsstörungen bei den s.g. praeschizophrenen Kindern zurückgeführt.

Green (1998) interpretiert diese neuromotorischen Anomalien in den ersten Lebensjahren als das Ergebnis einer pränatalen neuronalen Entwicklungsstörung. Diese könnte im ursächlichen Kontext mit einer Influenza A Exposition im zweiten Trimester der Schwangerschaft (Mednick et al. 1988), einer Unterernährung im ersten Trimester (Susser und Lin 1992), oder anderen Stressoren während der Schwangerschaft gesehen werden.

Die pränatale Störung könnte ihr biologisches Korrelat in einem abnormen zytoarchitektonischen Aufbau des Cortex bei schizophrenen Patienten haben. Neurohistologische Autopsie-Studien belegen eine geringere Dichte der neuronalen Zellen in den oberflächlichen Schichten der Grosshirnrinde und eine erhöhte Dichte in tieferen Schichten des Cortex im Vergleich zu Kontrollautopsien bei Personen, die nicht an Schizophrenie erkrankt waren (Arnold et al. 1991). Green (1998) vermutet, dass diese strukturellen Veränderungen aus gestörter Zelleinwanderung der Neuronen in die oberflächlichen Hirnschichten resultieren, die durch die Einwirkung von pränatalen Stressoren möglicherweise unterbrochen worden ist.

Die Ausführungen von Green (1998) sind stark an das Konzept der „Neurodevelopmental Disorder“ von Weinberger (1995) angelehnt.

Weinberger (1995) diskutiert eine Störung der neurophysiologischen und zellulären Vorgänge bei der zytoarchitektonischen Organisation des Cortex in der pränatalen Entwicklungsphase. Demnach würde eine subtile zerebrale Fehlentwicklung, pathophysiologisch einem Defekt im zweiten Trimester der Schwangerschaft entsprechend, zur Desorganisation der zerebralen Zytoarchitektur führen, die in der späteren Entwicklung (bei „normalen“ funktionalen Reifungsprozessen) zur Dekompensation des Systems und klinischer Manifestation der Erkrankung in der Adoleszenz führen könnte (Weinberger 1995).

Während die klinische Symptomatik möglicherweise die Dekompensation des Systems darstellt, könnten kognitive Defizite bereits vor der ersten klinischen Manifestation der

Krankheitssymptome auftreten. Green (1998) spekuliert, dass eine gestörte Zytoarchitektur des Cortex bereits in der pränatalen Entwicklungsphase zu einer nicht-optimalen neuronalen Verbindungsstruktur führen könnte, die sich zunächst vor dem Auftreten der psychotischen Symptomatik in Störungen der Informationsverarbeitung äussern würde. „Es ist höchst unwahrscheinlich, dass eine Störung der Zellmigration zu psychotischen Symptomen führen könnte, ohne dass zunächst eher grundlegende neurokognitive Prozesse betroffen sind.“ (Green 1998, S. 17).

1.2.3 Kognitive Störungen bei Angehörigen ersten Grades

Auch eine familiäre Häufung der Schizophrenie ist recht gut belegt (Bromet & Fennig 1999). Bei Verwandten ersten Grades von schizophrenen Patienten finden sich kognitive Störungen auch ohne das Vorliegen einer manifesten Erkrankung.

Mirsky et al. (1992) untersuchten die kognitive Leistung bei schizophrenen Patienten, ihren Verwandten ersten Grades und Kontrollprobanden ohne positive Familiengeschichte hinsichtlich der Schizophrenie. Bei den Verwandten ersten Grades zeichnete sich gegenüber der Kontrollgruppe in den meisten Aufgaben einer Testbatterie eine schlechtere Leistung ab. Auch nach getrennter Analyse der Testdaten von Verwandten ersten Grades ohne eine psychiatrische Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden war der Effekt noch deutlich. Die Defizite in der Leistung von Verwandten ersten Grades waren in den meisten Aufgaben jedoch milder ausgeprägt als bei den schizophrenen Patienten.

Egan et al. (2001) ermittelten bei Geschwistern von schizophrenen Patienten ein relatives Risiko für Beeinträchtigungen der Kognition. Dies traf für nahezu alle kognitiven Domänen der verwendeten umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie zu.

Da neben einer neuralen Entwicklungsstörung auch eine Veranlagungskomponente sowohl bei der Entstehung der Schizophrenie, als auch bei den begleitenden neuropsychologischen Defiziten und neuromotorischen Anomalien eine Rolle spielt (Holzmann 1992), ist es wahrscheinlich, dass die Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen in milder Ausprägung bereits vor dem Auftreten der ersten psychotischen Episode vorliegen.

1.2.4 Kognitive Veränderungen in der ersten Erkrankungsphase

Es gibt Evidenz dafür, dass die Patienten nach dem Ausbruch der Erkrankung starke Einbußen kognitiver Funktionen erfahren.

Bereits Schwartzman und Douglas (1962) berichten über einen abrupten intraindividuellen Abfall der kognitiven Leistung nach Erkrankungsbeginn. Retrospektiv vergleichen sie die Leistung nach dem Ausbruch der psychotischen Symptomatik mit der, die vor dem Erkrankungsbeginn über einen Qualifikationstest bei der Einstellung zum Armeepersonal ermittelt wurde.

Verschiedene Studien legen nahe, dass bereits bei unmedizierten Patienten während der ersten akuten schizophrenen Episode kognitive Defizite vorliegen (Krieger et al. 2001a, 2001b, Saykin et al. 1994).

Krieger et al. (2001a) fanden Störungen kognitiver Funktionen bei Neuroleptika-naiven schizophrenen Patienten während der ersten psychotischen Episode. Die kognitiven Störungen waren bei einer anderen Gruppe ersterkrankter schizophrener Patienten, die bereits über mehrere Wochen antipsychotische Medikamente erhalten hatten, im gleichen experimentellen Paradigma nicht mehr nachzuweisen. Lediglich die Bewegungsausführung in einer Einfachreaktionsaufgabe war in der medizierten Gruppe deutlich verlangsamt.

Auch Saykin et al. (1994) fanden Beeinträchtigung der Kognition bei unmedizierten Patienten während der ersten psychotischen Episode. Im Vergleich zu einer Gruppe von gesunden Kontrollprobanden waren signifikante Abweichungen der kognitiven Funktionen bei unmedizierten ersterkrankten Patienten in fast allen kognitiven Bereichen einer neuropsychologischen Testbatterie gemessen worden. Bei unmedizierten Patienten mit einer längeren Krankheitsgeschichte, die bereits zuvor antipsychotisch behandelt wurden, waren die kognitiven Störungen stärker ausgeprägt als bei den Ersterkrankten. Die Form des Testprofils bei der bereits zuvor antipsychotisch behandelten Patientengruppe war jedoch nahezu identisch mit dem Testprofil bei ersterkrankten Patienten. Die in nur wenigen Bereichen zu beobachtenden Abweichungen zwischen den Testprofilen der beiden Patientengruppen wurden als sekundäre Folge von früherer Medikamenteneinnahme und/ oder des chronischen Verlaufes der Erkrankung interpretiert.

In den Studien, die kognitive Funktionen bei Neuroleptika-naiven Patienten während der ersten psychotischen Episode untersuchten, findet sich weitgehende Übereinstimmung darüber, dass bestimmte kognitive Defizite bei Schizophrenie bereits vor der antipsychotischen Medikation am Anfang der Erkrankung auftreten. Kognitive Störungen

liegen somit auch primär vor und sind nicht alleine durch sekundäre Ereignisse wie einen chronischen Verlauf, eine medikamentöse Behandlung oder eine jahrelange Hospitalisation zu erklären.

1.2.5 Veränderungen kognitiver Störungen im Verlauf der Erkrankung

Der weitere Verlauf von Störungen der kognitiven Funktionen im Krankheitsprozess bei Schizophrenie wird unterschiedlich eingeschätzt.

Hyde et al. (1994) untersuchten fünf Alterskohorten von chronischen Patienten anhand einer neuropsychologischen Testbatterie, die sensitiv kognitive Beeinträchtigungen bei progressiven dementiellen Prozessen messen soll. Sie fanden innerhalb der Kohorten keinen Anhalt für einen fortschreitenden intellektuellen Abbau, der über die üblichen Alterungsprozesse hinausgeht. Die mittlere Leistung der Patientenkohorten entsprach in den meisten Tests jedoch nicht der Leistung, die gesunde Personen in dieser Testbatterie erbringen. Den Zustand der kognitiven Funktionen bei Schizophrenie bezeichneten Goldberg et al. (1993) daher als eine ‚statische Enzephalopathie‘.

Dagegen fanden Bilder et al. (1992) anhand von Intelligenz-Test-Profilen in der Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (WAIS-R, Wechsler 1981) Hinweise für einen fortschreitenden Abbau der kognitiven Funktionen bei Schizophrenie. Einige der Subtests des WAIS-R sollten nach Einschätzung der Autoren einen gewissen Aussagewert über die prämorbid intelligenten Fähigkeiten und ihre Entwicklung im zeitlichen Verlauf zulassen. In der Studie verglichen Bilder et al. (1992) ersterkrankte schizophrene Patienten nach einer initialen Stabilisierung der akuten psychotischen Symptomatik mit chronisch erkrankten schizophrenen Patienten. Chronisch erkrankte Schizophrene zeigten eine signifikant schlechtere Leistung gegenüber den ersterkrankten Patienten in einem Subtest des WAIS-R (‚Digit Symbol‘), der sensitiv bei der Schätzung einer globalen Hirnschädigung sein sollte. Signifikante Unterschiede in der prämorbid intelligenten zwischen den beiden Gruppen wurden dagegen nicht gefunden. Hierzu wurden die Subskalen ‚Vocabulary‘ und ‚Information‘ ausgewertet. Anhand der Werte aus den Subskalen wurde der s.g. ‚Deterioration Index‘ (Wechsler 1958) als Hinweis für einen intellektuellen Abbauprozess errechnet. Dieser war in der Gruppe der chronisch Schizophrenen gegenüber den ersterkrankten Patienten signifikant erhöht. Jedoch wird von den Autoren der Studie eingeräumt, dass der ‚Deterioration Index‘ als mässig erfolgreich bei der Klassifikation von Patienten - selbst mit einer bekannten neurologischen Hirnläsion - gilt.

Es bleibt also fraglich, ob ein Fortschreiten des intellektuellen Abbaues nicht auf einen bestimmten Zeitraum nach dem Beginn der Erkrankung begrenzt bleibt und dann zum Stillstand kommt.

Beide cross-sectionalen Studien (Hyde et al. 1994, Bilder et al. 1992) stimmen darüber überein, dass kognitive Beeinträchtigungen auch bei chronisch schizophrenen Patienten vorliegen. Die Messungen der kognitiven Leistung wurden in beiden Studien unter neuroleptischer Medikation durchgeführt. Es lassen sich daher eventuelle Effekte der Medikamente auf die Leistung in den Testverfahren nicht ausschliessen.

Longitudinale prospektive Studien bestätigen, dass kognitive Defizite im Verlauf der Schizophrenie bestehen bleiben. Jedoch finden sich auch einige Subtests in den neuropsychologischen Testbatterien mit einer gebesserten Performance. Diese geht meistens mit einer gleichzeitigen Besserung der klinischen psychotischen Symptomatik einher. Auch in den Verlaufsstudien waren die Patienten zum Zeitpunkt der kognitiven Messungen unter Medikation (Hoff et al. 1999, Nopoulos et al. 1994).

Die Anwendung von verschiedenen neuropsychologischen Testbatterien und psychometrischen Tests führt in den Studien teilweise zu widersprüchlichen Ergebnissen, welche kognitiven Bereiche im zeitlichen Verlauf Änderungen erfahren und welche keinen Veränderungen unterliegen (vgl. 1.3). Diejenigen kognitiven Störungen, die mit der klinischen Symptomatik fluktuieren, werden häufig als ‚state dependant‘ (abhängig vom Zustand) bezeichnet - diejenigen, die in einer bestimmten konstanten Ausprägung auftreten, als ‚trait‘-Marker.

Zusammenfassend lässt sich aus den Studien folgern, dass kognitive Störungen, die als ‚trait‘-Marker bei der Erkrankung diskutiert werden, die psychotische Episoden überdauern und sich durch hohe Beständigkeit im Verlauf der Schizophrenie auszeichnen.

Jedoch muss einschränkend gesagt werden, dass es kaum Untersuchungen gibt, die Patienten im stabil remittierten Zustand ohne eine gleichzeitige neuroleptische Behandlung untersuchten. Da in den letzten Jahren zunehmend akzeptiert ist, dass Neuroleptika kognitive Störungen bedingen können, stellt die Medikation eine Alternativerklärung für die beobachteten kognitiven Störungen dar.

1.2.6 Einfluss von Exazerbationen und Compliance auf kognitive Störungen

Für die Veränderungen der Schwere kognitiver Störungen scheint das Auftreten von Exazerbationen der psychotischen Symptome ein wichtiger Faktor zu sein.

Levander et al. (2001) fanden Hinweise dafür, dass kognitiven Funktionen bei schizophrenen Personen eine massiv fortschreitende Beeinträchtigung nach jeder zusätzlichen Erkrankungsepisode erfahren. Das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigung korrelierte signifikant mit der Anzahl der psychotischen Episoden. Eine relativ grosse gemischte Patientengruppe (100 Patienten mit unterschiedlicher Erkrankungsdauer und Medikation) wurde unter dieser Fragestellung in einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Die Beeinträchtigung in den meisten Tests korrelierte stark mit einer Verlängerung der Reaktionszeiten in Einfachreaktions- und Wahlreaktionsaufgaben. Die Unterteilung der Patienten nach der Anzahl der Episoden in vier Gruppen (1, 2, 3-4, >4 Episoden) führte zur Bildung von Gruppen, die sich jedoch auch - zumindest zum Teil - in der Dauer der Erkrankung, im Alter der Patienten und der Medikation unterschieden. Ein signifikanter Effekt auf die Kognition, bedingt durch die Anzahl der Episoden, war jedoch auch nach Korrektur der Messdaten bezüglich dieser Störfaktoren vorhanden. Die Prävention von psychotischen Episoden wäre unter diesem Aspekt wichtig für den Erhalt der kognitiven Fähigkeiten.

Die Stabilität des klinischen Zustandes ist wahrscheinlich von der kontinuierlichen Einnahme der antipsychotischen Medikation abhängig. So ermittelten Hogarty et al. (1973), dass nach einem Abbruch der neuroleptischen Behandlung etwa 40% der nicht-stationären, schizophrenen Patienten innerhalb von 6 Monaten und 70% innerhalb von 1 Jahr eine erneute Exazerbation mit psychotischer Symptomatik erfahren. Bei der Fortführung der neuroleptischen Medikation waren es etwa 30% der nicht-stationären Patienten, die innerhalb von 12 Monaten remittierten. Unter diesem Aspekt wäre die Compliance der Patienten insbesondere relevant, um akute psychotische Episoden und den möglicherweise damit verbundenen fortschreitenden Abbau der kognitiven Funktionen zu vermeiden.

Die Non-Compliance bei psychiatrischen Patienten nach der Entlassung aus stationärer Behandlung ist ein bekanntes Problem. Diesbezüglich erhoben Donohoe et al. (2001) in einem standardisierten Interview Daten von Patienten, die sich in stationärer Behandlung befanden. Weniger als 25 % der befragten schizophrenen Patienten gaben an, sich vollständig an das verordnete Einnahmeschema zu halten. Hier erwies sich die Einstellung zu den Medikamenten als der wichtigste Vorhersagewert (Prädiktor) für die Compliance.

Die Stärke von Nebenwirkungen wie auch die Besserung primär bestehender kognitiver Störungen unter der Einnahme von Psychopharmaka könnten die Einstellung zu den Medikamenten in eine positive oder negative Richtung beeinflussen. Daher werden diese Aspekte beim Einsatz der Neuroleptika und der Zusatzmedikation in den letzten Jahren zunehmend als relevant für die Compliance betrachtet.

Bereits vor dem breiten Einsatz der s.g. ‚atypischen‘ Neuroleptika wurde in einer Reihe von Studien der Frage nach den Auswirkungen der s.g. ‚klassischen‘ Neuroleptika aus den chemischen Gruppen der Thioxanthene, Butyrophenone und Phenothiazine auf die Kognition nachgegangen. Spohn und Strauss (1989) zufolge führen die s.g. klassischen Neuroleptika nur teilweise zu einer Besserung der Kognition und dies nur insoweit, wie die untersuchten Bereiche mit den psychotischen Symptomen korrelieren. Dagegen sind extrapyramidalmotorische Symptome auf der einen Seite und anticholinerge Effekte (z.B. bei Chlorpromazin) auf der anderen häufig beobachtete Nebenwirkungen dieser Medikamentengruppe. Die Nebenwirkungen könnten zur Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und geringer Akzeptanz der Medikamente führen.

Spohn und Strauss (1989) diskutieren vor allem die Relevanz der anticholinergen Effekte der Neuroleptika sowie der Anticholinergika als Zusatzmedikation zur Behandlung extrapyramidalen Symptome auf die Kognition. Dabei findet sich eine bestimmte Evidenz in verschiedenen Studien, dass Anticholinergika eine nachteilige Wirkung auf die Gedächtnisfunktionen haben (Strauss et al. 1990, Paulsen et al. 1995).

Es ist bekannt, dass die antidopaminergen Effekte der Neuroleptika zu einer schlechteren Leistung in Tests, die motorische Geschicklichkeit erfordern, führen können. Die Beeinträchtigung der Motorik in neuromotorischen Funktionstests unter antidopaminergem Medikation kann ähnlich ausgeprägt auftreten wie bei Parkinson-Patienten. Im Gegensatz zu Parkinson-Patienten scheint die Schwere der motorischen Funktionsstörung bei medizierten Schizophrenen jedoch relativ unabhängig von Beeinträchtigung der Kognition zu sein (Sullivan 2001).

Für den Patienten belastende Nebenwirkungen, die erst nach einer langjährigen Einnahme auftreten und schwierig zu beherrschen sind, sind die Spätdyskinesien. Aus der Forschungsarbeit von Waddington und Mitarbeitern geht hervor, dass die Entwicklung von Spätdyskinesien mit einer Zunahme der kognitiven Einbußen einhergeht. Eine 10-jährige Verlaufsstudie von Waddington et al. (1990, 1996) zeigt, dass Patienten, bei denen Spätdyskinesien in diesem Zeitraum neu aufgetreten sind, eine schlechtere Performance in einem neuropsychologischen Test gegenüber der Baseline-Messung zeigten. Bei Patienten, die diese Symptomatik im Verlauf der Studie nicht entwickelt haben, kam es zu keiner Änderung des Testscore.

Unter atypischen Neuroleptika mit einer relativ ausgeprägten anticholinergen Wirkung, aber kaum extrapyramidal-motorischen Effekten wie Clozapin, werden im Gegensatz zu einer kombinierten Langzeittherapie mit den klassischen Neuroleptika und zusätzlicher Medikation mit Anticholinergika auch nach einer langjährigen Therapie keine Spätdyskinesien beobachtet (Barnes und McPhillips 1996).

In der Literatur werden häufig positive Effekte der s.g. atypischen Neuroleptika gegenüber den klassischen Neuroleptika auf die Kognition diskutiert (Lee et al. 1994, Tollefson 1996). Dennoch scheint es in dieser, in der Rezeptoraffinität und chemischer Struktur uneinheitlichen Gruppe von antipsychotischen Substanzen, auch Unterschiede in der Wirkung auf die Kognition zu geben. So kamen Krieger et al. (2001c) in einem Reaktionszeit-Zerlegungsansatz zum Ergebnis, dass eine Besserung der kognitiven Defizite bei chronisch schizophrenen Patienten unter Clozapin in bestimmten relevanten Dimensionen möglich ist (vgl. 1.3.3.1.2). Dagegen konnte eine Besserung der kognitiven Funktionen in dieser Studie unter der atypischen Substanz Risperidon nur eingeschränkt und unter dem klassischen Neuroleptikum Flupenthixol gar nicht aus den Reaktionszeiten gefolgert werden.

Das legt die Vermutung nahe, dass manche der atypischen Neuroleptika, mit einem ähnlichen „Wirkungsprofil“ auf die Kognition wie Clozapin, zu einer weitgehenden Stabilisierung bestimmter kognitiver Beeinträchtigungen bei Schizophrenen führen könnten.

Es gibt auch Hinweise dafür, dass atypische antipsychotische Substanzen mit einem positivem Effekt auf die Kognition die Compliance der Patienten erleichtern können (Marder 1998). Die Anwendung der atypischen Substanzen könnte langfristig mit einer Stabilisierung des klinischen Zustandes und besseren sozialen Funktionen einhergehen (Lindstrom 1994). Einschränkend muss man jedoch sagen, dass v.a. in den letzten Jahren eine Überlegenheit der atypischen Neuroleptika über die konventionellen neuroleptischen Substanzen in bezug auf kognitive Funktionen nicht durchgängig in allen Studien nachweisbar ist (z.B. Green et al. 2002).

1.2.7 Kognitive Störungen und „Outcome“

Von verschiedenen Autoren werden die Einflüsse der kognitiven Störungen auf die langfristige Entwicklung des klinischen Verlaufs, sowie der sozialen Funktionen bei Schizophrenie diskutiert. So unterscheidet Green (1998) zwei getrennte Kategorien des „Outcome“, von denen er annimmt, dass sie nicht stark miteinander korrelieren: „clinical outcome“ und „functional outcome“. Die Variablen des „clinical outcome“ korrelieren mit

psychiatrischen Symptomen, und umfassen die Zeit bis zur Symptomremission, die Anzahl der Hospitalisierungen oder den klinischen Zustand. Die Variablen des „functional outcome“ beinhalten den Erwerb und Erhalt von Fertigkeiten, die für die Funktionsfähigkeit in der Gesellschaft notwendig sind (Green 1998).

Hinsichtlich des „clinical outcome“ könnten kognitive Defizite, z.B. in bezug auf die Toleranz bestimmter Medikamente oder die Reduktion der Medikamentendosis bei schizophrenen Patienten Relevanz besitzen. Bei Patienten mit stärker ausgeprägten kognitiven Defiziten könnte eine zu schnelle Dosisreduktion zum Wiederauftreten der psychotischen Symptomatik führen.

In einem neuropsychologischen Testverfahren bei therapieresistenten Patienten, die mit einer hohen Dosis des klassischen Neuroleptikums Haloperidol in die Studie aufgenommen worden sind, zeigten Patienten mit schlechterer Testperformance bei der Baseline-Messung eine geringere Toleranz gegenüber der Reduktion des Neuroleptikum. Dies äusserte sich in einer erhöhten Rückfallquote der Patienten im Beobachtungszeitraum (Green et al. 1993).

Ebenso werden in der letzten Zeit mit verstärktem Bemühen die Beziehungen zwischen den Variablen des „functional outcome“ und kognitiven Störungen untersucht. Unter diesem Gesichtspunkt wird von vielen Autoren die Relevanz kognitiver Störungen betont (vgl. Green 2000, Mueser 2000).

Es gibt einige Hinweise darauf, dass kognitive Defizite mit dem Erwerb von Fertigkeiten in Rehabilitationsprogrammen interagieren. Green et al. (2000) diskutieren die negativen Auswirkungen bestimmter kognitiver Defizite auf den Erfolg des Trainings von sozialen Fertigkeiten. Ebenso konnten einige Studien einen Zusammenhang zwischen einer schlechteren kognitiven Leistung und der Aktivität im Alltag, bzw. der Funktionsfähigkeit von schizophrenen Personen in der Gesellschaft, aufzeigen (Green et al. 2000).

Mueser (2000) hält für zur Zeit noch nicht erwiesen, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen den kognitiven Defiziten, die einen Einfluß auf das Erlernen sozialer Fertigkeiten haben, und der Anwendung der in Rehabilitationsprogrammen erlernten Fertigkeiten im Alltag gibt. Daher schlägt er vor, diesen Aspekt in longitudinalen Studien zu verfolgen. Unabhängig davon hält Mueser (2000) es für wichtig, dass kognitive Funktionen bei der Entwicklung und in der Anwendung von Rehabilitationsprogrammen in der Zukunft stärker berücksichtigt werden.

Grundlage für die Entwicklung von Rehabilitationsprogrammen ist jedoch die genaue Kenntnis der vorliegenden kognitiven Störungen. Ebenso bedeutsam ist die Kenntnis der kognitiven Defizite bei der Testung neuer Medikamente, die auf den Markt kommen. Nur

so ist die Entwicklung neuer Therapiekonzepte möglich, die gezielt diejenigen kognitiven Störungen angehen, die dem Krankheitsprozess zugrunde liegen.

1.3 Globale Störung oder selektiv gestörter kognitiver Teilprozess?

Heute existieren eine grosse Anzahl von Studien, die mit unterschiedlichen Methoden versuchen, kognitive Störungen bei Schizophrenie auf empirischem Weg zu erfassen. Eine der zentralen Fragen dabei ist, ob es sich um eine globale, d.h. alle kognitiven Funktionen betreffende Störung handelt oder ob lediglich einzelne kognitive Funktionen betroffen sind.

Von einigen Autoren wird ein generalisierter kognitiver Defizit angenommen. Diese Einschätzung leitet sich aus Studienergebnissen ab, in denen schizophrene Patienten in einer Vielzahl von unterschiedlichen neuropsychologischen Aufgaben schlechtere Leistungen zeigen als gesunde Kontrollprobanden. Defizite konnten in fast allen Bereichen kognitiver Funktionen gezeigt werden. Man findet jedoch immer wieder auch Arbeiten, die diese Unterschiede nicht bestätigen (Zakzanis et al. 1999).

Andere Autoren versuchen mit unterschiedlichem Erfolg die Dysfunktionen auf einzelne kognitive Domänen einzugrenzen. Jedoch herrscht immer noch Unklarheit darüber, welche Bereiche als gestört zu betrachten sind.

Zakzanis et al. (1999) haben in einer Meta-Analyse versucht, die Ergebnisse aus 204 Studien, die standardisierte klinische Testverfahren zur Untersuchung von kognitiven Funktionen angewandt haben, zusammenzufassen. Dabei gingen sie der Frage nach, ob sich Defizite auf bestimmte kognitiven Funktionsbereiche eingrenzen lassen.

Dazu ordnen sie die verschiedenen in den Untersuchungen eingesetzten Tests sieben kognitiven Domänen zu:

- „Delayed Recall“ (verzögerter Abruf von neu-erlerntem Material)
- „Manual Dexterity“ (manuelle Geschicklichkeit)
- „Performance Skill“ (Fertigkeit bei der Ausführung von Aufgaben, die z.B. die Konstruktion von Objekten erfordern)
- „Cognitive Flexibility/ Abstraction“ (kognitive Flexibilität und Abstraktionsvermögen)
- „Attention/ Concentration“ (Aufmerksamkeit und Konzentration)
- „Memory Acquisition“ (Fähigkeit zum Erwerb von neuen Gedächtnisinhalten, meist gemessen über den sofortigen Abruf von neu-erlerntem Material)
- „Verbal Skill“ (verbale Fertigkeit)

Um die Ergebnisse verschiedener Studien zusammenzufassen, drücken Zakzanis et al. (1999) die Unterschiede zwischen den Kontrollprobanden und Schizophrenen als Effektstärken aus. Als Effektstärke kann „der Grad, in welchem ein Ereignis in einer Population auftritt“ ausgedrückt werden (Cohen 1969, S.9). Die Effektstärke lässt sich auch bei Vergleich der Verteilungen zweier Populationen als Prozentsatz des „non-overlap“- Bereiches ausdrücken, d.h. der Größe des kombinierten Flächenanteils, in dem sich beide Verteilungen nicht überlappen.

Zakzanis et al. (1999) setzen ein heuristisches Grenzkriterium von $d > 3$, was einer Überlappung der Verteilungen von zwei Gruppen zu 5% entspricht, d.h. zum Beispiel lediglich 5% der Verteilung von Testwerten einer klinischen Gruppe überlappt sich mit der Verteilung der Testwerte einer gesunden Kontrollgruppe. Dieses Grenzkriterium von $d > 3$ wurde in der Meta-Analyse für keine der kognitiven Domänen getroffen. Die deutlichste Gruppentrennung liess sich mit einer mittleren Effektstärke von $d = 1.39$ im Bereich ‚delayed recall‘ nachweisen. In diesem am stärksten gestörten Bereich lassen sich damit ca. 32% der Patienten und gesunden Kontrollprobanden nicht eindeutig aufgrund ihrer kognitiven Leistung trennen. Im Bereich ‚verbal skill‘, der am wenigsten gestört war (mittleres $d = 0.89$), überlappten sich die Verteilungen der Patienten mit denen der Kontrollprobanden sogar zu etwa 50%. Aber auch Testverfahren zur Untersuchung von Domänen wie ‚attention/ concentration‘ oder ‚cognitive flexibility/ abstraction‘, die relativ häufig in der neueren Literatur als selektiv gestört diskutiert werden, trennten gesunde Kontrollprobanden im Mittel nur schlecht von schizophrenen Patienten.

Heinrich und Zakzanis (1998) interpretieren diese Ergebnisse über ein Kontinuum in der Ausprägung der kognitiven Störungen innerhalb der Patientenpopulation. Eine wesentliche Anzahl der Patienten kann demnach neuropsychologisch unauffällig sein, während gleichzeitig bei vielen Patienten eine signifikante Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen auftritt.

Die Ergebnisse sprechen insgesamt für eine wenig sensitive Trennung in den erfassten kognitiven Domänen durch die Anwendung psychometrischer Testverfahren.

Durch die Zusammenstellung der Stichproben sind jedoch verschiedene Störfaktoren denkbar, die zu einer schlechten Trennung der Gruppen in der Meta-Analyse von Zakzanis et al. (1999) beigetragen haben könnten. So wurden, z.B. die Auswirkungen der Erkrankungsdauer (vgl. 1.2.5), des aktuellen psychopathologischen Zustandsbildes oder die antipsychotischen Medikationen sowie Komedikationen zur Behandlung von Nebenwirkungen nicht berücksichtigt. In den in der Meta-Analyse zusammen ausgewerteten Studien waren z.B. 78% der Patienten zum Zeitpunkt der kognitiven

Messung mediziert und grösstenteils chronisch erkrankt, jedoch mit beträchtlicher Abweichung der Erkrankungsdauer (12.8 +/- 7.5 Jahre).

Am Beispiel der am stärksten betroffenen Funktionen im Bereich ‚delayed recall‘ stellt sich dabei die Frage, ob diese nicht zumindest zum Teil auf die Effekte anticholinergischer Begleitmedikation zurückgeführt werden können. Von Anticholinergika ist bekannt, dass sie zu Beeinträchtigungen von Gedächtnisleistungen führen können (Spohn und Strauss 1989).

Ausserdem kann auch das Ausmass der extrapyramidal-motorischen Symptomatik als Nebenwirkung von Neuroleptika einen Einfluss auf die motorische Ausführung der Aufgaben haben. Dies ist besonders zu erwarten, wenn motorische Geschicklichkeit verlangt wird.

Hier kommt der Untersuchung von kognitiven Funktionen bei unmedizierten Patienten, während der ersten psychotischen Episode eine wichtige Bedeutung zu. Damit könnten in einer homogenen Stichprobe die erwähnten Störeinflüsse wie Medikation oder Erkrankungsdauer minimiert werden. Diese Subgruppe schizophrener Patienten findet jedoch bei Zakzanis et al. (1999) keine getrennte Auswertung.

Um differentielle kognitive Defizite von einer generalisierten kognitiven Störung abzugrenzen, werden häufig psychometrische Testverfahren zu klinischen Testbatterien zusammengefasst. Dabei werden signifikante Abweichungen vom Testprofil in bestimmten kognitiven Domänen als Indiz für gestörte Funktionen in diesen Bereichen gewertet. Neurokognitive Testbatterien könnten - besonders bei einer weitgehend homogenen Stichprobe - eine grössere Aussagekraft haben als eine getrennte Auswertung von neuropsychologischen Tests. So wäre zu erwarten, dass Studien, die umfangreiche klinische Testbatterien zur Erfassung von kognitiven Leistungen bei unmedizierten ersterkrankten Patienten verwenden, zu ähnlichen Ergebnissen kommen. Dennoch gibt es auch hier unterschiedliche Resultate (Saykin et al. 1994, Mohamed et al. 1999).

Saykin et al. (1994) fanden signifikante Unterschiede zwischen ersterkrankten Patienten und gesunden Kontrollprobanden in fast allen kognitiven Bereichen einer Testbatterie. Bei den Patienten zeichneten sich im neuropsychologischen Testprofil jedoch signifikante Abweichungen vom Testprofil der gesunden Kontrollprobanden in einzelnen kognitiven Domänen ab. Die Abweichungen waren im Bereich ‚verbales Gedächtnis und Lernen‘ am deutlichsten ausgeprägt – diese kognitive Domäne wurde als ein primär gestörter Bereich selektiv vor anderen Funktionen von den Autoren diskutiert.

Auch Mohamed et al. (1999) fanden signifikante Unterschiede zwischen ersterkrankten Patienten und gesunden Kontrollprobanden in fast allen gemessenen Bereichen einer

Testbatterie. Trotz stärkerer relativer Abweichungen der Patienten in einigen Subskalen konnte eine Zuordnung der Beeinträchtigung zu einer bestimmten kognitiven Domäne gegenüber einer generalisierten Funktionsstörung nicht getroffen werden.

Dabei ist zu erwähnen, dass in beiden Studien unterschiedliche neuropsychologische Testbatterien eingesetzt wurden, was möglicherweise zu diskrepanten Ergebnissen beigetragen haben könnte. Die Patienten waren in beiden Studien unmediziert. Jedoch untersuchte Saykin et al. (1994) nur unmedizierte Neuroleptika-naive Patienten, während in der 94 erkrankten Patienten umfassenden Stichprobe bei Mohamed et al. (1999) 73 der Patienten Neuroleptika-naiv waren und die restlichen 21 weniger als zwei Wochen unter neuroleptischen Behandlung.

Goldberg und Gold (1995) diskutieren bei der Anwendung der gegenwärtig gängigen Testbatterien die Problematik, spezifische kognitive Störungen gegenüber generalisierten Beeinträchtigungen abzugrenzen. Durch den unterschiedlichen Schwierigkeitsgrad der einzelnen neuropsychologischen Aufgaben, deren unterschiedliche Reliabilität und Streuung der Testwerte sei ein direkter Vergleich zwischen den Aufgaben innerhalb der Testbatterie häufig nicht möglich. Um eine Vergleichsbasis zwischen den Aufgaben zu schaffen, müssten unter diesem Aspekt die einzelnen Aufgaben vorher getestet und angeglichen (matched) werden, bevor sie für die Testbatterie zusammengestellt werden.

Das Grundprinzip dieser von Chapman und Chapman (1978) vorgeschlagenen „matched pairs“- Methode zielt darauf ab, einer experimentellen Aufgabe, die einen spezifischen kognitiven Bereich erfassen sollte, eine Kontrollaufgabe gegenüberzustellen. Diese Kontrollaufgabe sollte den untersuchten kognitiven Bereich nicht erfassen, jedoch vom Schwierigkeitsgrad vergleichbar sein.

Dieses Prinzip sei, so Goldberg und Gold (1995), bei den gängigen Testbatterien bis heute kaum umgesetzt worden.

Aufgrund der angesprochenen Probleme erweist es sich als schwierig, mit den heute gängigen Testverfahren zu unterscheiden, ob es sich bei den vorgefundenen kognitiven Störungen um ein globales Defizit oder die Beeinträchtigung spezifischer Funktionen handelt.

Einige Evidenz spricht dennoch dafür, dass das Bild gestörter kognitiver Funktionen bei Schizophrenie von dem einer globalen Störung abweicht.

Schatz (1997) untersuchte in einem regressionsanalytischen Ansatz die Reaktionszeiten aus 40 experimentalpsychologischen Studien. Das Ziel der Auswertung war es zu ermitteln, in welchem Ausmass die kognitiven Prozesse bei schizophrenen Patienten

durch eine generalisierte Verlangsamung oder durch Verlangsamung in bestimmten kognitiven Bereichen bedingt sind. Eine generalisierte Verlangsamung wird bei Alterungsprozessen beobachtet. Diese ist eher unabhängig vom Inhalt der Aufgaben und variiert lediglich mit deren Komplexitätsgrad (Cerella 1985).

Dieser Ansatz wurde in Kontrast zu Reaktionszeiten in Aufgaben, die inhaltlich verschiedenen Bereichen zugeordnet werden konnten, bei Schizophrenen gestellt (Schatz 1997). Zumindest ein Teil der Varianz konnte hier nicht direkt mit einer generalisierten Verlangsamung in Zusammenhang gebracht werden. Dies führte den Autor zu der Annahme, dass sich Störungen der Informationsverarbeitung bei Schizophrenie durch ein differenziertes Muster auszeichnen und nicht allein über eine generalisierte Verlangsamung zu erklären sind.

Mit den heute häufig eingesetzten psychometrischen Testverfahren ist es schwierig zu beurteilen, welche spezifischen kognitiven Funktionen bei Schizophrenie gestört sind. Neben den angesprochenen methodischen Problemen bei der Zusammenstellung von psychometrischen Tests zu Testbatterien, gilt es zu berücksichtigen, dass diese Tests besonders gut dazu geeignet sind, Personen entlang eines Kontinuums einzuordnen. Standardisierte psychometrische Testverfahren (z.B. WAIS, Wechsler 1958) können individuelle Unterschiede aufzeigen und werden oft gezielt zu diesem Zweck - z.B. als Eignungstests - entwickelt und eingesetzt. Ihre Ergebnisse haben einen eher deskriptiven Charakter und können nicht erklären, warum jemand eine schlechtere Leistung zeigt. Interessant für die Forschung an kognitiven Störungen bei Schizophrenie sind jedoch die spezifischen Muster der kognitiven Störungen und weniger die Erfassung von individuellen Fähigkeiten innerhalb einer (erkrankten) Population.

Neuropsychologische und klinische Testverfahren, die häufig zur Untersuchung von spezifischen kognitiven Funktionen eingesetzt werden, beanspruchen eine Reihe von elementaren kognitiven Subfunktionen. Es kann sich um gestörte Subfunktionen handeln, die bereits in relativ wenig komplexen Aufgaben, wie z.B. in Einfachreaktions-Aufgaben beansprucht werden. Andererseits könnten auch Subfunktionen gestört sein, wie z.B. Prozesse des Arbeitsgedächtnisses, die relevant für die Bearbeitung von komplexeren kognitiven Aufgaben sind.

Ohne eine getrennte Untersuchung dieser Subfunktionen, lassen sich Aussagen über eine spezifische Störung in einer der kognitiven Domänen möglicherweise nicht eindeutig treffen. Eine schlechtere Leistung in einem Testverfahren, das spezifisch die Funktion einer kognitiven Domäne messen sollte, lässt sich zumindest nicht eindeutig

interpretieren, wenn Störungen anderer in der Aufgabe beanspruchter Subfunktionen ebenfalls konkurrierend in Frage kommen.

Einen alternativen Ansatz bietet die allgemeine bzw. experimentelle Kognitionspsychologie mit ihrem Modell der kognitiven Teilprozesse.

1.3.1 Das Modell der kognitiven Teilprozesse

Der Gegenstand der experimentellen Kognitionspsychologie ist die empirische Erfassung der kognitiven Vorgänge anhand von Paradigmen, die auf konzeptuellen Systemen basieren.

Neisser (1974) verwendet den Begriff ‚Kognition‘ zur Beschreibung für „all jene Prozesse, durch die der sensorische Input umgesetzt und reduziert, weiter verarbeitet, gespeichert, wieder hervorgeholt und schliesslich benutzt wird.“ (Neisser 1974, S. 19)

Dieses Verständnis der kognitiven Vorgänge, das in der Kognitionspsychologie Verbreitung fand, ist angelehnt an die Informationsverarbeitungstheorie. Im Ansatz der Informationsverarbeitungstheorie wird davon ausgegangen, dass Informationen von einem System aufgenommen, abhängig vom Systemzustand transformiert und wieder abgegeben werden. Dabei kommt es in biologischen Systemen gleichzeitig zu Änderungen des Systemzustandes durch die Informationsverarbeitung. Die Wissensbasis in der Informationsverarbeitung beim Menschen kann als Systemzustand verstanden werden, da ein ständiger Abgleich zwischen dem aufgenommenen Input und dem vorhandenen Wissen abläuft. Während die Informationsverarbeitung abhängig vom bereits erworbenen Wissen stattfindet, wird die Wissensbasis gleichzeitig durch neue Informationen ergänzt. Diese Abgleichsprozesse bilden eine wichtige Grundlage für die Anpassung an die Vorgänge in der Umwelt. Das System ist flexibel gegenüber den Veränderungen in der Umgebung: es ist adaptiv.

Krieger et al. (2001b) definieren daher Kognition als wissensbasierte, adaptive Informationsverarbeitung. Diese Definition ähnelt derjenigen von Neisser (1974), stellt jedoch die durch Informationsaufnahme sich ständig verändernde Basis an intern repräsentierten Abbildungen von Vorgängen aus der Umwelt in den Vordergrund der kognitiven Verarbeitung.

Eine weitere Grundannahme der Kognitionspsychologie ist die Auffassung der Kognition als eine Folge von Teilprozessen, die voneinander diskriminierbar sind und eine spezifische Funktion im Gesamtsystem ausüben.

Jeder Teilprozess beansprucht einen Zeitbedarf und ist damit quantitativ über Reaktionszeitmessung erfassbar. Die einzelnen Teilprozesse können seriell oder parallel in Modellen angeordnet sein.

Sanders (1980) geht von mindestens sechs Teilprozessen aus, die für die Bearbeitung von Wahlreaktionsaufgaben relevant sind. Ähnliche Unterteilung der Teilprozesse findet sich auch bei Massaro (1990):

1. Reizübertragung
2. Merkmalerkennung, -registrierung, -integration
3. Musterklassifikation
4. Antwortselektion (Percept-Action-Translation)
5. Programmierung/ Vorbereitung der motorischen Antwort
6. Ausführung der Bewegung

Sanders (1980) unterscheidet in seiner Aufteilung der Teilprozesse zwischen perzeptuellen Stufen der Informationsverarbeitung und motorischen Stufen.

Ausgehend von der Definition Neissers (1974) können die Prozesse der Wahrnehmung oder perzeptuelle Prozesse als Analyse durch Synthese beschrieben werden. Diese Prozesse umschließen die Vorgänge von der sensorischen Reizaufnahme über die Sinnesorgane, die Registrierung und Integration der Stimuli, sowie die Extraktion der Merkmale der aufgenommenen Reize und ihre Zuordnung zu bekannten Mustern. Die Wahrnehmung ist somit abhängig vom sensorischen Input und seiner Verarbeitung anhand von bereits bekannten intern repräsentierten Mustern bei der Identifikation und Klassifizierung der aufgenommenen Reize.

Die motorischen Prozesse umfassen die Auswahl der motorischen Handlung, die Programmierung der motorischen Bewegung und ihre Ausführung.

Diese Teilprozesse werden in einer Vielzahl von Aufgaben beansprucht und sind von verschiedenen Variablen abhängig. In der experimentellen Kognitionspsychologie können kognitive Teilprozesse und ihre Variablen innerhalb einer Aufgabe kontrolliert, bzw. manipuliert werden.

Bei komplexeren Aufgaben werden wahrscheinlich zusätzliche Teilprozesse beansprucht oder die einzelnen Teilprozesse in einer Schleife wiederholt (Krieger et al. 2001b, "loops of subprocesses"). Dabei wird angenommen, dass das komplexe Handlungsziel in mehrere Unterziele gespalten und die Schleife so oft wiederholt wird, bis das gewünschte Handlungsziel erreicht ist (vgl. Miller et al. 1960 "TOTE (Test-Operate-Test-Exit)"). Die Unterziele werden vermutlich im Arbeitsgedächtnis zwischengespeichert (Baddeley 1986).

Unter der Annahme, dass kognitive Prozesse über die Reaktionszeit messbar sind und in einzelne Subprozesse zerlegbar, entstanden bereits im 19. Jahrhundert Ansätze zur Reaktionszeiterlegung (Donders 1868). Von den Teilprozessen wird angenommen, dass sie in ihrer Dauer jeweils einen bestimmten Anteil an der gesamten Reaktionszeit einer Aufgabe beanspruchen.

Für die Schizophrenieforschung bei der Suche nach selektiv gestörten kognitiven Teilprozessen ergibt sich hier die Frage, ob sich durch Anwendung von Ansätzen zur Reaktionszeiterlegung selektiv gestörte Teilprozesse identifizieren lassen.

1.3.2 Untersuchungsansätze zu kognitiven Teilprozessen

Das Prinzip der Untersuchung von dynamischen kognitiven Vorgängen mit experimentellen Verfahren, wobei das Verhalten der Probanden in Paradigmen über die Reaktionszeitmessung und andere Verhaltensvariablen erfasst wird, wird häufig als mentale Chronometrie bezeichnet (Posner 1978). Die Anfänge für diese Vorgehensweise bei der Untersuchung von kognitiven Funktionen reichen bereits ins 19. Jahrhundert zurück. 1868 legte Donders die Grundlagen für die Methode der Reaktionszeiterlegung. Die von ihm entwickelte s.g. Subtraktionsmethode sollte eine Untersuchung der kognitiven Teilprozesse erlauben.

Donders (1868) geht von einem seriellen Verarbeitungsmodus in Schritten oder Stufen aus. Damit sind mentale Prozesse gemeint, die weitgehend unabhängig voneinander verarbeitet werden. Diese werden von Posner (1978) auch als funktionell isolierbare Subprozesse bezeichnet. Bei einer seriellen Anordnung werden die einzelnen Subprozesse in Folge abgearbeitet, d.h. der nächste Subprozess erst anfangen, wenn der Verarbeitungsprozess auf der vorhergehenden Stufe abgeschlossen ist. Dies wird unter Unabhängigkeit der Teilprozesse verstanden. Innerhalb der Stufen können Prozesse auch parallel ablaufen oder zeitlich überlappen - wobei die Abläufe innerhalb der Stufen weitgehend unabhängig von anderen Stufen beschrieben werden können.

Im seriellen Stufenmodell von Donders (1868) verhalten sich die Reaktionszeiten der unabhängigen Teilprozesse additiv. Die gesamte Reaktionszeit einer Aufgabe steigt so, angefangen mit der Reizpräsentation, mit jedem folgenden Teilprozess kontinuierlich bis zur motorischen Antwort an. Das Prinzip der Methode zur Isolierung der einzelnen Subprozesse liegt darin, mehrere Aufgaben in einer Reihe zu präsentieren, wobei jede weitere in Folge präsentierte Aufgabe um einen Subprozess ergänzt wird, den die

vorhergehende Aufgabe nicht enthielt. Zum Beispiel wird die erste Aufgabe so konstruiert, dass ein bestimmter, interessierender Teilprozess nicht beansprucht wird. Die folgende Aufgabe wird durch diesen Teilprozess ergänzt und beinhaltet ansonsten alle anderen Teilprozesse der vorhergehenden Aufgabe. Beide Aufgaben werden von derselben Probandengruppe ausgeführt. Die Reaktionszeiten beider Aufgaben werden anschliessend voneinander subtrahiert, um die Dauer des zusätzlichen Teilprozesses zu ermitteln.

Problematisch an der Subtraktionsmethode schien in ihrer Anfangszeit u.a. die fehlende Evidenz für die Unabhängigkeit der einzelnen Teilprozesse und die fehlende stochastische Möglichkeiten zur Überprüfung dieser Problematik. Die stochastische Unabhängigkeit bildet nach Sternberg (1969) eine wichtige Voraussetzung für additive Operationen an den Reaktionszeiten der Teilprozesse.

Sternberg (1969) verfeinerte die Donders'sche Subtraktionsmethode in der Methode der additiven Faktoren. Dabei wird der Einfluss von unabhängigen Variablen auf die kognitiven Teilprozesse untersucht. Wenn sich die Reaktionszeiten von zwei angenommenen Teilprozessen in einem zweifaktoriellen Versuchsdesign additiv verhalten, kann man davon ausgehen, dass die Teilprozesse unabhängig voneinander sind. Kommt es dagegen zu Interaktionen, wird von einer funktionalen Abhängigkeit dieser Subprozesse ausgegangen. Die Methode der additiven Faktoren wird zur Untersuchung von unbekanntem Teilprozessen angewandt, um eventuell neue funktionelle Stufen zu finden und Aussagen über ihre Eigenschaften und Beziehungen zueinander zu treffen.

Neben der Subtraktionsmethode bildet die Methode der additiven Faktoren heute die Grundlage für die Differenzierung von funktionell isolierbaren Teilprozessen, wie z.B. bei Sanders (1980) und wurde auch zur Identifizierung von selektiv gestörten Subprozessen bei schizophrenen Patienten angewandt (z.B. Krieger et al. 2001b).

Der Ansatz der Reaktionszeiterlegung nach Donders (1868) erlaubt es unter Annahme der Unabhängigkeit der zugrunde liegenden Teilprozesse, in experimentellen Paradigmen selektive Störungen von globalen Beeinträchtigungen bei bestimmten Krankheitsprozessen zu differenzieren.

In der Abb. 1 ist schematisch dargestellt, wie sich eine globale (Abb.1b), respektiv eine selektive (Abb.1c) Störung in einem Teilprozess bei einer Patientenpopulation auf die Reaktionszeiten der einzelnen Teilprozesse auswirken würde (s. Krieger et al. 2003):

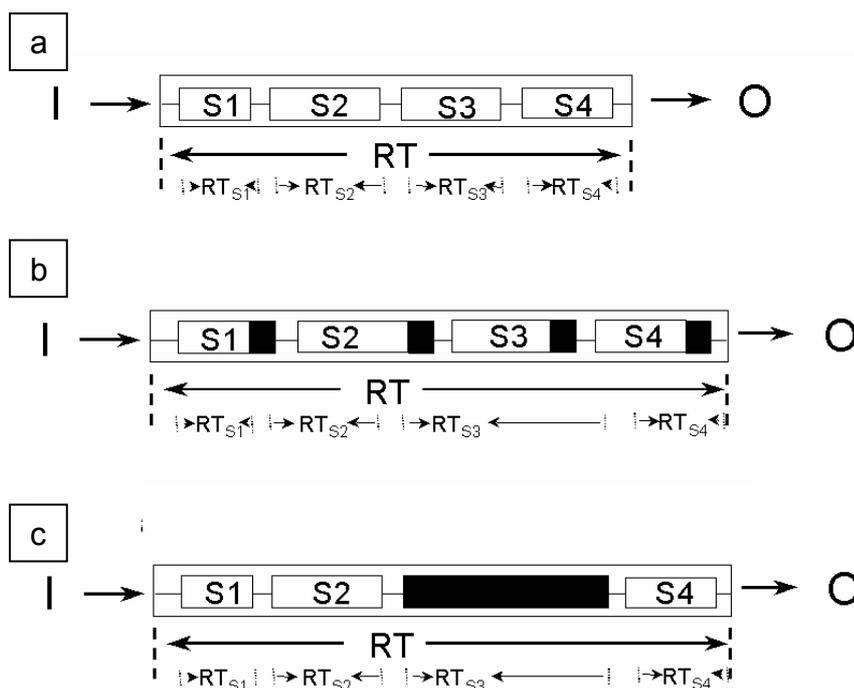


Abb. 1: Hypothetische Zerlegung der Reaktionszeit (RT) in Laufzeiten einzelner für eine Aufgabenlösung benötigter Sub-Prozesse (RT_{Si} für den Subprozess i mit $i=1-4$ involvierten Subprozessen, I =input, O =output, die Länge der Kästchen symbolisiert die für seinen Ablauf benötigte Zeit).

a. Beispiel für den ungestörten Ablauf der Teilprozesse z.B. im Falle eines gesunden Kontrollprobanden: Die Gesamt-Reaktionszeit ergibt sich aus der Summe der Laufzeiten für die einzelnen Teilprozesse.

b. Beispiel für eine globale Störung mit einer Verlängerung der Laufzeiten jedes einzelnen Subprozesses: Die verlängerte Gesamt-Reaktionszeit lässt sich auf eine Verlangsamung aller involvierten Teilprozesse zurückführen (schraffiert: Zunahme in der Verarbeitungszeit).

c. Beispiel für eine spezifische Störung des Subprozesses: Die verlängerte Gesamt-Reaktionszeit lässt sich auf eine selektive Verlangsamung im Subprozess S3 zurückführen (schraffiert: Zunahme in der Verarbeitungszeit).

Abb. 1a zeigt die Reaktionszeit zerlegt in die Laufzeiten der einzelnen Subprozesse für den Fall einer ungestörten Verarbeitung, wie sie z.B. für gesunde Kontrollprobanden angenommen werden könnte. Diese Zeiten dienen als Referenzwerte für die Dauer der Teilprozesse in einer Patientengruppe.

Eine globale Störung bei Patienten wäre über eine Verlängerung der Reaktionszeiten in jedem der Teilprozesse (RT_{S1} - RT_{S4}) gegenüber den Kontrollprobanden erfassbar. Dies würde einem Faktor entsprechen, der sich auf alle Teilprozesse auswirkt. Solche

Faktoren sind meistens unspezifisch, wie z.B. Ermüdung, mangelnde Motivation, emotionale Zustände wie Angst oder Anspannung u.a.. Diese Faktoren können in bestimmten Situationen bei gesunden Personen beobachtet werden. Sie treten jedoch häufiger und meist Situations-stabiler in einer Vielzahl von verschiedenen Erkrankungen auf und können nicht spezifisch einem bestimmten Krankheitsprozess zugeordnet werden.

Bei einer selektiven Störung in einem Teilprozess wäre die Verlängerung der gesamten Reaktionszeit einer Aufgabe über eine Verlängerung der Reaktionszeit in einem bestimmten gestörten Teilprozess (z.B. RT_{s3}) erklärbar. Die Reaktionszeiten der anderen Teilprozesse (RT_{s1} , RT_{s2} , RT_{s4}) wären gegenüber der Dauer der entsprechenden Teilprozesse bei Kontrollprobanden nicht signifikant verlängert. Dies würde für einen spezifischen Faktor sprechen, der selektiv auf einen Teilprozess einwirkt. Dieser Faktor könnte krankheitsspezifisch sein.

Ohne eine Zerlegung der Reaktionszeit einer Aufgabe in die einzelnen zeitlichen Komponenten kann eine selektive Störung von einer globalen unspezifischen Störung über die Messung der gesamten Reaktionszeit in einer Aufgabe vermutlich nicht differenziert werden.

Die Methode der Reaktionszeiterlegung nach Donders (1868) folgt im weiteren Sinn dem Prinzip von Chapman und Chapman (1978), indem einer Kontrollaufgabe eine experimentelle Aufgabe gegenübergestellt wird, die durch einen bestimmten interessierenden kognitiven Teilprozess ergänzt wurde. Die Überprüfung der Annahme, ob eine für den Krankheitsprozess spezifische Störung in diesem Teilprozess vorliegt, ist bei erhaltener Vergleichbarkeit der Aufgabenpaare gegeben (vgl. 1.3).

1.3.3 Selektiv gestörte Teilprozesse bei Schizophrenie

Aus der Literatur ergeben sich als potentielle Kandidaten für gestörte Subfunktionen der kognitiven Verarbeitung bei Schizophrenie einerseits Prozesse der Response-Selektion und andererseits Arbeitsgedächtnisfunktionen. Beide Funktionen werden in einer Vielzahl von Aufgaben beansprucht. Damit könnte eine Störung dieser Prozesse möglicherweise zu einem schlechten Testergebnis in einer Vielzahl von verschiedenen Testverfahren führen und damit eine globale Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen vortäuschen.

1.3.3.1 Response-Selektion als selektiv gestörter Teilprozess

1.3.3.1.1 Definition der Response-Selektion

Einer der von Sanders (1980) postulierten elementaren Teilprozesse der Informationsverarbeitung ist die Response-Selektion. Bei diesem Prozess wird eine motorische Antwort basierend auf dem Output der vorhergehenden perceptiven Verarbeitung ausgewählt. Der Begriff Response-Selektion impliziert, dass dieser Teilprozess beansprucht wird, wenn mindestens zwei Antwortmöglichkeiten zur Auswahl stehen.

Zugleich liegt dem Prozess der Response-Selektion die Funktion einer Verbindung zwischen den Perzept-abhängigen Prozessen und den Prozessen, die relevant für den Handlungsablauf sind, zugrunde. Massaro (1990) spricht in diesem Zusammenhang von einer Umsetzung der Perzeption in eine Handlung (Percept-Act-Translation) auf der Stufe, die dem Prozess der Response-Selektion bei Sanders (1980) entspricht.

Dieser Prozess wird in einer Vielzahl von neuropsychologischen Verfahren in unterschiedlichem Ausmass beansprucht - immer dann, wenn für die Aufgabenlösung eine Wahlreaktion notwendig ist.

Eine adaequate Verbindung von Perzepten mit motorischen Handlungen ist essentiell für die Bewältigung der täglichen Anforderungen. Dies ist besonders relevant in Situationen, in denen zwischen Handlungsalternativen gewählt werden soll.

1.3.3.1.2 Ergebnisse bei Schizophrenie

Beeinträchtigungen des kognitiven Subprozesses der Response-Selektion konnten bei ersterkrankten schizophrenen Patienten vor Beginn der neuroleptischen Medikation nachgewiesen werden. Krieger et al. (2001a) verwendeten dazu ein Paradigma, das stark an die ursprünglich von Donders (1868) entwickelte Untersuchungsanordnung angelehnt ist.

Das Paradigma umfasst drei verschiedene Aufgaben. Der Ablauf der hypothetisch involvierten Teilprozesse in den drei Aufgaben ist in der Abb.2 abgebildet (vgl. Krieger et al. 2001):

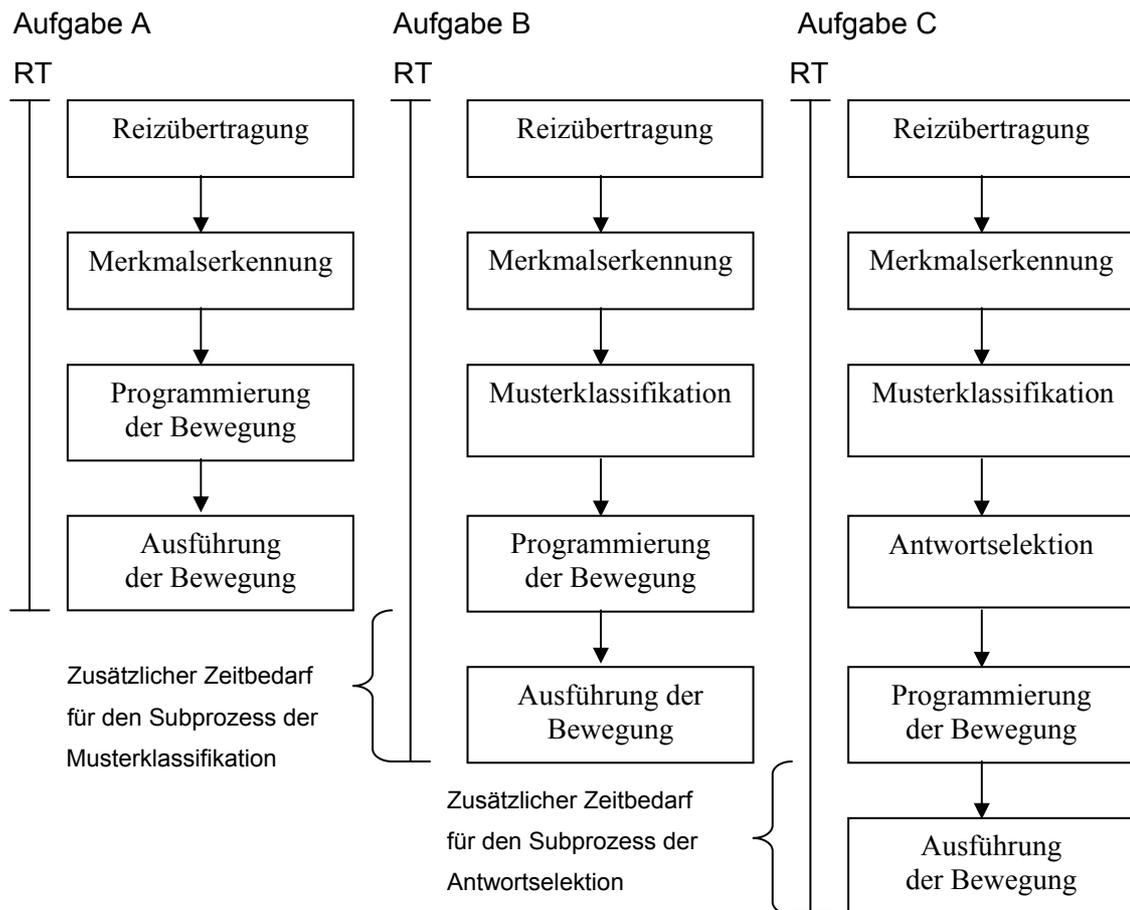


Abb.2: Die drei Aufgaben des Reaktionszeitzerlegungsparadigmas mit den hypothetisch involvierten Teilprozessen (a. Einfachreaktionsaufgabe, b. Stimulus-Diskrimination-Aufgabe, c. Wahlreaktionsaufgabe, s. Krieger et al. 2001a, 2003)

Die erste Aufgabe (A) ist eine Einfachreaktionsaufgabe. Im Display erscheinen 2 verschiedene Reiztypen (Quadrate und Dreiecke). Der Proband wird angewiesen, auf jeden Stimulus so schnell wie möglich zu antworten. Für die Lösung von Einfachreaktions-Aufgaben werden vermutlich die Teilprozesse 1, 2, 5 und 6 nach Sanders (1980) (Reizübertragung, Merkmalserkennung, -registrierung und -integration, Programmierung und Vorbereitung der motorischen Reaktion, vgl. 1.3.1) beansprucht.

Die zweite Aufgabe bildet eine Stimulusdiskrimination-Aufgabe. Wiederum erscheinen 2 Reiztypen (Dreiecke und Quadrate). Diesmal soll der Proband jedoch nur auf die Dreiecke reagieren. Somit wird als zusätzlicher kognitiver Teilprozess eine Diskrimination der beiden Reiztypen notwendig. Dieser zusätzliche Subprozess führt zu einer Verlängerung der Verarbeitungszeit, gemessen als Reaktionszeit. Durch Subtraktion der Reaktionszeiten zwischen der Stimulusdiskrimination- und der Einfachreaktion-Aufgabe lässt sich der Zeitverbrauch des Teilprozesses ‚Stimulusdiskrimination‘ schätzen.

In der dritten Aufgabe ist eine Wahlreaktion enthalten. Die Probanden sollen in dieser Aufgabe die beiden Stimulustypen zwei verschiedenen Zielfeldern (die von der Form den beiden Stimulustypen entsprechen) zuordnen, d.h. beim Erscheinen eines Stimulus muss das entsprechende Zielfeld ausgewählt und angefahren werden. Hier wird die Stufe der Antwortselektion (Stufe 4 nach Sanders 1980, bzw. der Perzept-Akt-Translation nach Massaro 1990) zusätzlich beansprucht. Die Dauer der Response-Selektion wird analog dem Vorgehen bei der Schätzung des Zeitbedarfes der Stimulusdiskrimination ermittelt: Bei der Subtraktion der Reaktionszeiten der Stimulusdiskrimination-Aufgabe von der Wahlreaktionsaufgabe erhält man die geschätzte Dauer für den Teilprozess der Antwortselektion.

Bei der Untersuchung ersterkrankter, Neuroleptika-naiver paranoid schizophrener Patienten zeigte sich eine selektive Beeinträchtigung des Subprozesses der Antwortselektion: Die Patienten unterschieden sich bei der Lösung der Einfachreaktionsaufgabe nicht von den Gesunden. Daraus wurde gefolgert, dass die Teilprozesse der Reizübertragung, Merkmalserkennung, der Programmierung und Ausführung der Bewegung in dieser Patientengruppe nicht beeinträchtigt waren. Die Differenz der Reaktionszeiten zwischen Stimulusdiskrimination- und Einfachreaktion-Aufgabe ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dies wurde als Hinweis gewertet, dass der Prozess der Merkmalsklassifikation bei den untersuchten Patienten ebenso unbeeinträchtigt war. Eine signifikante Differenz ergab sich erst beim Subtrahieren der Reaktionszeiten der Stimulusdiskrimination- von der Wahlreaktion-Aufgabe.

Anhand dieser Ergebnisse diskutieren Krieger et al. (2001a) für die homogene Gruppe Neuroleptika-naiver, ersterkrankter paranoid schizophrener Patienten ein selektives Defizit auf der Stufe der Response-Selektion, da für andere Subprozesse der Informationsverarbeitung in diesem Paradigma keine Beeinträchtigungen nachgewiesen werden konnten.

Eine Störung der Response-Selektion lässt sich auch bei chronisch erkrankten schizophrenen Patienten beobachten, wenn sie für ein längeres Intervall nicht neuroleptisch behandelt wurden (Krieger et al. 2001c).

Bei Behandlung mit Neuroleptika zeigen sich - abhängig von der verwendeten Substanz - in unterschiedlichem Ausmass Verbesserungen dieses Defizits, wobei es z.T. zur Störung des Ablaufes anderer Teilprozesse kommt. Bei ersterkrankten Patienten konnte die Störung der Response-Selektion in einer gemischten, mit unterschiedlichen

Neuroleptika medizierten Gruppe völlig behoben werden. Es kam jedoch zu einer Verlängerung der Einfach-Reaktionszeit.

Bei chronisch erkrankten Patienten liegen Daten zu Veränderungen der Reaktionszeiten unter verschiedenen neuroleptischen Substanzen vor. Hier zeigte sich, dass die verschiedenen Substanzen in unterschiedlichem Ausmass das Response-Choice-Defizit beeinflussen. Alle Substanzen führten bei chronischen Patienten auch zu einer Störung anderer Teilprozesse, was sich in der Verlängerung der Reaktionszeiten in der Einfachreaktionsaufgabe zeigte - entsprechend der bei medizierten ersterkrankten Patienten beobachteten Verlangsamung der Einfachreaktion. Bei chronischen Patienten waren die Reaktionszeiten in der Einfachreaktionsaufgabe jedoch bereits in unmediziertem Zustand verlängert und stiegen unter neuroleptischer Medikation zusätzlich an (Krieger et al. 2001c).

1.3.3.2 Arbeitsgedächtnis als selektiv gestörter Teilprozess

1.3.3.2.1 Definition Arbeitsgedächtnis

Der Begriff ‚Arbeitsgedächtnis‘ (working memory) bezeichnet das Konzept, Informationen vor dem „inneren Auge“ festzuhalten und miteinander zu kombinieren. Dabei findet ein ständiger Abgleich der Informationen, die zeitlich begrenzt online gehalten und verarbeitet werden, entsprechend den momentanen Anforderungen aus der Umwelt statt. In diesem Sinne definiert Baddeley (1992) das Arbeitsgedächtnis als den Prozess der aktiven ‚online‘- Haltung von Informationen und deren Manipulation im Dienst der Steuerung von Handlungen.

In der aktuellen Schizophrenie-Forschung steht das Arbeitsgedächtnis in vielen Studien im Zentrum des Interesses. Eine Störung dieser Funktionen wird häufig in Rahmen der kognitiv gestörten Prozesse bei Schizophrenie beschrieben.

Das Arbeitsgedächtnis ist in eine Vielzahl von Aufgaben involviert, so dass ein Defizit hier in einer Reihe von Aufgaben zu schlechten Ergebnissen führen kann und damit ein globales Defizit vortäuschen könnte.

Die Bedeutung einer intakten Funktion des Arbeitsgedächtnisses wird weiter deutlich, wenn man von seiner zentralen Rolle bei der bewussten Verarbeitung von Informationen ausgeht. In Modellen des Arbeitsgedächtnisses (z.B. Baddeley 2000, Cowan 1995) wird angenommen, dass das Bewusstsein an die Funktion des Arbeitsgedächtnisses gebunden ist.

1.3.3.2.2 Konzepte des Arbeitsgedächtnisses

Es existieren verschiedene Modellvorstellungen zum Arbeitsgedächtnis. Während lange Zeit - ausgelöst durch die erste Modellformulierung von Baddeley und Hitch (1974) - ein domänen-spezifischer Ansatz dominierte, gewinnt in den letzten Jahren zunehmend eine eher Prozess-orientierte Sichtweise an Bedeutung.

Beim Modell von Baddeley (2000) handelt es sich um eine „aktualisierte“ Version des Arbeitsgedächtnismodells von Baddeley und Hitch (1974), das vor allem versucht, die modulare Struktur des Arbeitsgedächtnisses aufzuklären. Währenddessen werden in neueren Modellen wie bei Cowan (1995) vor allem die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses in den Vordergrund gestellt.

1.3.3.2.2.1 Arbeitsgedächtnis- Domänen orientierte Konzepte

Baddeley und Hitch formulierten 1974 als erste ein modulares Modell des Arbeitsgedächtnisses. Sie postulierten in ihrem Konzept eines „aktiven“ Kurzzeitspeicher-Systems mit begrenzter Kapazität drei Komponenten: den ‚phonological loop‘ (phonologische Schleife) und das ‚visuospatial scratchpad‘ (visuell-räumlicher Notizblock) als aktive Speicher und die ‚central executive‘ (zentrale Exekutive), ein Steuerelement ohne eigene Speicherkapazität. Die drei Komponenten wurden unter der Bezeichnung ‚working memory‘ als System zusammengefasst. Das System sollte in der Lage sein, aufgenommene Informationen zwischenspeichern, kontrolliert zu verarbeiten und in die Handlung einfließen zu lassen.

Die beiden Subsysteme sollen den sensorischen Input systemspezifisch kodieren und verarbeiten, sowie die Informationen untereinander nach einer Übersetzung in den Code des anderen Subsystems austauschen können. Dabei hängt vom zu behaltenden Material ab, welches Speichersystem benutzt wird. Akustische Reize werden im Phonological Loop gespeichert, dagegen visuell-räumliche Informationen im Visuospatial Scratchpad. Aber auch verbale Reize, die visuell präsentiert werden (z.B. Wörter, Buchstaben) oder visuelle Reize, die einfach zu benennen sind (z.B. bekannte, nicht-abstrakte Objekte), sollen nach der primären Speicherung im Visuospatial Scratchpad in den verbalen Code übersetzt werden, um in den Phonological Loop überzugehen. Über subvokale Artikulation können im Phonological Loop sequentiell dargebotene visuelle oder akustische Reize vor dem Zerfall der Gedächtnisspur nach wenigen Sekunden bewahrt werden.

Die beiden Speicher-Subsysteme stehen unter der Kontrolle des Steuerungselementes miteinander in Verbindung. Die zentrale Exekutive koordiniert den Austausch von Information zwischen den Subsystemen und anderen Quellen. Über die zentrale Exekutive sind Informationen aus dem Langzeitgedächtnis und dem sensorischen Input den Speicher-Subsystemen zugänglich und können in die komplexen kognitiven Verarbeitungsvorgänge einfließen.

Bei steigenden Anforderungen einer Aufgabe kann das Steuerungselement, das ebenso wie die beiden unterstützenden Subsysteme über eine begrenzte Kapazität verfügt, in den Verarbeitungsprozess eingreifen. Dies wird bei Aufgaben notwendig, die Handlungsplanung erfordern, wie z.B. das Aufteilen eines komplexen Handlungszieles in mehrere Unterziele. Dabei werden die Unterziele in eine Reihenfolge gebracht und nacheinander abgearbeitet, um ein komplexes Handlungsziel zu erreichen. Besonders bei nicht-routinierten Prozessen, bei neuen oder inadäquat erlernten Handlungsketten soll die zentrale Exekutive eingreifen oder generell bei Aufgaben, die als schwierig eingeschätzt werden. Darüber hinaus soll diese dazu dienen, starke habituelle Reaktionen zu unterdrücken, um eine adäquate Handlung in Gang zu setzen.

Eine Reihe dieser Funktionen wurde aus dem Modell des überwachenden Aufmerksamkeitssystem (supervisory attentional system) von Norman und Shallice (1986) abgeleitet. In dem zugrunde liegenden Modell wird von der kontrollierenden Funktion der Aufmerksamkeit auf die Handlungssteuerung ausgegangen. Die Aufmerksamkeitskontrolle wird erforderlich, um eine effiziente Antwortselektion zu erreichen, wenn habituelle oder automatisierte Handlungen für eine Reaktion inadäquat oder unzureichend sind (Norman und Shallice 1986).

Neben anderen Funktionen dient die zentrale Exekutive somit als ein überwachendes Kontrollsystem der Aufmerksamkeit. Sie verteilt Verarbeitungsprioritäten in unerwartet eingetretenen Situationen, überwacht nicht-routinierte Prozesse und unterbricht gegebenenfalls ablaufende Routineprozesse (Baddeley 1986).

Das ursprüngliche Modell des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley und Hitch (1974) wurde im Laufe der Jahre regelmässig weiterentwickelt, verändert und an die aktuellen Forschungsergebnisse angepasst.

Zuletzt wurde das Modell um eine neue Komponente, den episodischen Speicher, ergänzt (Baddeley 2000). Es handelt sich dabei um einen weiteren aktiven Kurzzeitspeicher, der unter der Kontrolle der zentralen Exekutive steht. Die zentrale Exekutive fügt dabei Informationen aus verschiedenen Quellen zu Episoden zusammen, die als bewusste Sequenzen im episodischen Speicher ‚online‘ gehalten werden. Es wurde postuliert, dass die zentrale Exekutive in diesem Speicher Informationen in einem

multi-dimensionalen Code zu Episoden zusammenfügt – demnach zu bewusst erlebten Sequenzen, die sowohl räumlich, als auch zeitlich integriert sind. Verbale, räumlich-visuell oder anders sensorisch kodierte Informationen werden somit als Episoden vor dem inneren Auge festgehalten. Über die zentrale Exekutive können Informationen direkt aus dem sensorischen Input, den beiden Subsystemen oder dem Langzeitgedächtnis in den Inhalt der Episoden einfließen. Diese werden im episodischen Speicher modelliert und können in den Langzeitspeicher übergehen und darüber wieder aufgerufen werden.

1.3.3.2.2 Prozess- orientierte Konzepte des Arbeitsgedächtnisses

Während sich die Forschungsarbeit von Baddeley vordergründig auf die Struktur des Arbeitsgedächtnisses konzentriert, tendiert die Forschung in den letzten Jahren eher dazu, das Arbeitsgedächtnis aus der Perspektive der Funktionen zu erklären.

Einer der neueren Ansätze, der den Aspekt der Funktion in den Vordergrund stellt, ist das Modell von Cowan (1995). Hier umfasst das Arbeitsgedächtnis all diejenigen Prozesse, die dazu beitragen, dass Information in einem ausserordentlich gut zugänglichem Zustand im Gedächtnis gehalten wird. Dieser Zustand wird über die Aktivierung der Gedächtniselemente erreicht und ist eher zeitlich- als Kapazitätsbegrenzt. Somit können alle aktivierten Gedächtniselemente leichter für die Lösung einer Aufgabe genutzt werden. Dies umfasst auch diejenigen Elemente, die sich zu einem bestimmten Zeitpunkt ausserhalb des Fokus der Aufmerksamkeit befinden. Innerhalb des Aufmerksamkeitsfokus, der Kapazitäts-limitiert ist, werden die Vorgänge bewusst wahrgenommen und verarbeitet. Die aktivierten Elemente ausserhalb des Fokus bleiben ebenfalls leicht zugänglich, um in kognitive Prozesse einzufließen. Die Lenkung des Aufmerksamkeitsfokus - gesteuert von der zentralen Exekutive - führt zur Aktivierung von Gedächtniselementen. Dabei kann die Aufmerksamkeit entweder nach innen gelenkt werden und zu einer Aktivierung im Langzeitgedächtnis führen oder nach aussen. Es wird angenommen, dass über den Vorgang einer Orientierungsreaktion die Aufmerksamkeit auf exogene Vorgänge gelenkt werden kann. Dies führt zu einer Aktivierung der entsprechenden Repräsentationen der äusseren Zustände, die als ehemals gespeicherte Gedächtniselemente vorliegen. Auf diese Weise kann der Input zur Aktivierung von Gedächtniselementen führen, die mit anderen für die Aufgabe relevanten gespeicherten Informationen kombiniert werden können.

Die Lenkung der Aufmerksamkeit ist aber keine Voraussetzung für einen aktivierten Zustand der Gedächtniselemente, da auch unbewusst bestimmte Gedächtnisinhalte

aktiviert werden können, wenn auch deren Verarbeitung ausserhalb des Fokus der Aufmerksamkeit eher fragmentarisch bleibt.

Die Modularität des Arbeitsgedächtnisses spielt im Modell von Cowan (1995) eine untergeordnete Rolle. Es wird akzeptiert, dass Interferenzen zwischen verschiedenen Modalitäten seltener auftreten, wenn die entsprechenden Prozesse und Informationen räumlich unterschiedlich in den neuronalen Netzwerken und über die Gehirnstrukturen vertreten sind. Somit ist das Modell in Übereinstimmung mit dem Aspekt, dass akustische und visuelle Reize seltener interferieren als Reize, die in der gleichen Modalität präsentiert werden.

Die Arbeitsgedächtnis-Funktionen sind das Thema vieler Bildgebungsstudien, wobei versucht wird, die Funktionen bestimmten Hirnstrukturen zuzuordnen. Hier orientiert man sich bei der Untersuchung der Funktionen meistens weniger an einem spezifischen zugrundeliegenden Modell des Arbeitsgedächtnisses. Vielmehr werden die Arbeitsgedächtnis-Prozesse oft in Prozesse für die Aufrechterhaltung der Informationen („maintenance“) und diejenigen für die Manipulation („manipulation“) von Informationen unterteilt (D'Esposito und Postle 2002).

Diese Auslegung schliesst an das Verständnis des Arbeitsgedächtnisses in seiner Funktion als einer Fähigkeit, die uns erlaubt, bestimmte aus der Umwelt aufgenommenen Informationen kurzzeitig festzuhalten, miteinander zu kombinieren und dabei auch auf ehemals gespeicherte Informationen zurückzugreifen.

Ausgehend von den beiden relevanten Prozessen der Aufrechterhaltung und der Manipulation der Information zielen die Aufgaben zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses auf beide Funktionen im unterschiedlichen Ausmass ab. Manoach (2003) definiert dabei den Prozess der Aufrechterhaltung als online-Halten der Information vor dem „mentalen Auge“ in Abwesenheit von externen Stimuli. Unter Manipulation werden die Operationen verstanden, die an dem online-gehaltenen Material durchgeführt werden.

1.3.3.2.3 Untersuchungsansätze

Aufgrund der Vielfalt an Funktionen, die dem Arbeitsgedächtnis in den verschiedenen Konzepten zugeschrieben werden, wurden eine Reihe von Aufgaben entwickelt, die deren Untersuchung dienen sollen. Teilweise wurden jedoch auch bereits existierende standardisierte psychometrische und neuropsychologische Messverfahren zur Erfassung

der Arbeitsgedächtnisfunktionen eingesetzt. Keefe (2000) führt einige Studien auf, die auf diese Weise vorgefundenen Defizite bei schizophrenen Patienten als Störungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses beschreiben. Zwar involvieren die in diesen Studien verwendeten Aufgaben bei ihrer Bearbeitung in einem bestimmten Umfang auch das Arbeitsgedächtnis, jedoch wurden sie häufig als Tests zur Untersuchung anderer Funktionen entwickelt.

Ein Beispiel ist der Continuous Performance Test (CPT). Er wird meist zur Messung der Vigilanz - definiert als Prozess der Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit über längere Zeit („sustained attention“, Van Zomeren und Brouwer 1994) – eingesetzt. Jedoch wurde er auch zur Messung von Arbeitsgedächtnisfunktionen verwendet (Javitt et al. 1995).

Auch der Stroop Interferenz Test wurde als Messinstrument des Arbeitsgedächtnisses angewandt (Schooler et al. 1997). In diesem Verfahren werden Farbwörter (z.B. „grün“) in neutraler (schwarz) oder farbiger Schrift präsentiert. Die Farbe der Schrift ist dabei inkongruent zu der Bedeutung des Farbwortes (z.B. „grün“ gedruckt in roter Schrift). Bei der Benennung der Druckfarbe muss eine habituelle Reaktion auf ein präsentiertes Wort, das inkongruent mit der präsentierten Farbe ist (das Lesen des Farbwortes), unterdrückt werden. Dieser Test, auch bekannt als Farbe-Wort-Interferenz-Test (Bäumler 1985), wurde ursprünglich zur Messung von Aufmerksamkeitsprozessen entwickelt.

Keefe (2000) beschreibt diese Vorgehensweise als problematisch, da auf diese Weise einerseits die Bedeutung einer Störung des Arbeitsgedächtnisses bei Erkrankungen, bei denen diese häufig diskutiert wird – wie bei Schizophrenie (vgl. 1.3.3.2.5) - überschätzt werden könnte. Auf der anderen Seite könnten in Pharmastudien mit diesen Messinstrumenten gefundene Besserungen oder Verschlechterungen möglicherweise auf Veränderungen anderer kognitiver Funktionen als die des Arbeitsgedächtnisses zurückgeführt werden müssen.

Auch Messverfahren, die komplexe Problemlösungsstrategien erfordern, wie beispielsweise der Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Heaton 1981) wurden als Instrument zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses vorgeschlagen (Fleming et al. 1994).

Jedoch scheinen so komplexe Aufgaben wie WCST schwierig zu interpretieren, da unterschiedliche Prozesse für die Aufgabenlösung notwendig sind. Die Gewichtung der Prozesse der Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen neben anderen beteiligten Funktionen wie der Vigilanz, der Erstellung von Konzepten oder dem Wechseln kognitiver Einstellungen im WCST bleibt ungeklärt (Manoach 2003).

Die Verfahren lassen sich auch danach unterteilen, inwieweit das Aufrechterhalten oder die Manipulation der Informationen betont sind.

Zu den Aufgaben, die im wesentlichen auf das Aufrechterhalten abzielen, kann beispielsweise das Sternberg Item Recognition Paradigma (Sternberg 1966) gerechnet werden. Hierbei wird ein Set aus mehreren Stimuli präsentiert, das der Proband im Gedächtnis behalten soll. Dieses wird für wenige Sekunden entfernt. Anschliessend wird ein Reiz präsentiert, bei welchem der Proband entscheiden soll, ob dieser zum zuvor präsentierten Set gehört. Auch die zeitverzögerten Vergleichsaufgaben (delayed-matching-to-sample-task), eine Abwandlung der zeitverzögerten Antwortaufgaben (delayed-response-task), die im Tierexperiment Anwendung finden, können zu Aufgaben gerechnet werden, die vor allem auf die Aufrechterhaltung der Information abzielen.

Diejenigen Aufgaben, bei welchen die Prozesse der Manipulation der Informationen für die Aufgabenlösung stärker beansprucht werden, können in Anlehnung an Fletcher und Henson (2001) grob in fünf Gruppen unterteilt werden. Dazu werden die Wieder-Anordnung- (reordering-tasks), Generierungs- (generation-tasks), Doppelbelastungs- (dual-tasks), Planungs- (planning-tasks) und die n-back-Aufgaben gezählt.

Zu den Vertretern der Wieder-Anordnung-Aufgaben kann die von D'Esposito und Postle (1999) angewandte zeitverzögerte Alphabetisierung-Aufgabe gerechnet werden. Nach einer simultan präsentierten Sequenz von fünf Buchstaben erscheint in dieser Aufgabe die Anweisung ‚forward‘ oder ‚alphabetize‘, gefolgt von einer Verzögerung von 8 sec. Danach erscheint eine Probe aus dem Stimulus-Set und eine Zahl. Die Probanden sollen bei der ‚forward‘-Anweisung entscheiden, ob die Zahl der Reihenfolge des Buchstaben in der zuvor präsentierten Buchstaben-Reihe entspricht. In der ‚alphabetize‘-Version ist es für die korrekte Aufgabenlösung erforderlich, die präsentierte Buchstabenreihe zunächst in die alphabetische Reihenfolge zu bringen. Anschliessend soll der Proband entscheiden, ob die Zahl die alphabetische Reihenfolge der Probe in der Buchstabensequenz wiedergibt.

Als eine weniger komplexe Variante dieser Aufgaben-Art, bei der eine Sequenz von Stimuli in eine andere Reihenfolge gebracht werden soll, kann die rückwärts-Version des Zahlennachsprechen (Digit Span backward) gesehen werden. Bei dieser Aufgabe sollen sequentiell dargebotene Zahlen-Stimuli in der umgekehrten Reihenfolge wiedergegeben werden.

Bei den Generierungsaufgaben soll beispielsweise - wie in der von Petrides und Milner (1982) entwickelten sequentiellen Zeigeaufgabe (self-ordered-pointing-task) - aus einem begrenzten Stimulus-Set in einer Serie von Versuchen jeweils auf unterschiedliche Stimuli gedeutet werden. Die Stimuli finden sich bei jedem Versuch in unterschiedlicher

räumlicher Anordnung. Ein bereits einmal ausgewähltes Objekt darf in den Folgedurchgängen nicht wiederholt ausgewählt werden.

Zu den Generierungsaufgaben, die ein viel grösseres internes Antwort-Set beinhalten, zählen Tests der verbalen Flüssigkeit (verbal fluency). Hier wird die Generierung von Objekten einer bestimmten Kategorie (z.B. Tiere) oder von Wörtern mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben ohne wiederholte Auswahl verlangt. Letztendlich existieren auch Aufgaben, die eine freie Generierung von Zufallszahlen (Baddeley 1966) aus einem unbegrenzten Set erfordern, die bis auf die Kontrolle für die bereits zuvor genannten Zahlen keine weiteren Regeln beinhalten.

In den Doppelbelastungsaufgaben sollen zwei Handlungen simultan ausgeführt werden. Diese Aufgaben zielen auf die Koordination der Aufmerksamkeit über die zentrale Exekutive als überwachendes Aufmerksamkeitsystem ab (Fleming et al. 1994). Es wird angenommen, dass während der simultanen Ausführung beider Aufgaben ein Wechsel zwischen den für die jeweilige Aufgabe angemessenen Informationen stattfindet (Baddeley 1986). Als Beispiel für eine klassische Doppelbelastung-Aufgabe führt Keefe (2000) die simultane laute Wiederholung einer Wortliste während der Durchführung eines visuellen CPT auf.

Unter Planen wird das Generieren neuer Handlungssequenzen durch versuchsweise Rekombination von Teilhandlungen und „mentale Simulation“ solcher Handlungssequenzen als inneres Probehandeln verstanden (Muesseler 2001). Eine Aufgabe, die häufig zur Untersuchung der Planungsprozesse angewandt wird, ist (neben anderen Versionen der ‚Tower‘-Aufgaben) die von Shallice (1982) entwickelte ‚Tower of London‘-Aufgabe. In diesem Paradigma sollen auf Stäben unterschiedlicher Höhe aufgereichte Scheiben (meistens drei Stäbe und bis zu drei Scheiben) in möglichst wenigen Zügen von einer Ausgangskonfiguration in eine Zielkonfiguration überführt werden.

Die letzte von Fletcher und Henson (2001) definierte Aufgabengruppe bilden die s.g. n-back-Aufgaben.

1.3.3.2.3.1 N- back-Aufgaben: Continuous-Matching-Tasks (CMT) und Continuous-Delayed-Response-Tasks (CDRT)

N-back-Aufgaben wurden v.a. in der Schizophrenieforschung in den letzten Jahren besonders häufig zur Untersuchung der Arbeitsgedächtnisfunktionen eingesetzt. Das Prinzip dieser Aufgaben liegt darin, dass eine Serie von reaktionsrelevanten Reizen

präsentiert wird. Dabei wird die Reaktion nicht (allein) durch den aktuellen, sondern den Reiz n-back in der Sequenz bestimmt.

Die n-back-Aufgaben erlauben eine parametrische Abstufung in der Versuchsanordnung, wobei diese Möglichkeit jedoch in den verschiedenen Studien häufig nicht genutzt wird. Meistens wird der Versuchsreihe eine Kontrollaufgabe als 0-back-Aufgabe vorangestellt, die einer Wahlreaktionsaufgabe entspricht. In der 1-back Kondition soll der Proband auf einen Stimulus reagieren, der zuvor präsentiert wurde, in 2-back auf den Stimulus der zwei Reize zuvor und in der 3-back Kondition entsprechend drei Reize vor dem aktuellen Reiz präsentiert wurde. Das Paradigma erfordert es, die Handlung nicht allein aufgrund der gerade verfügbaren Informationen auszuwählen, sondern dabei die Repräsentationen zuvor präsentierter Reize zu verwenden. Durch die kontinuierliche Reizdarbietung und die gleichzeitig geforderte Reaktion auf n-zuvor präsentierte Stimuli wird neben dem Aufrechterhalten der aktuellen Information auch die kontinuierliche Aktualisierung der Inhalte im Arbeitsgedächtnis erforderlich. Die Aufgaben beanspruchen demnach auch die Prozesse der Manipulation - definiert als Operationen an den online gehaltenen Informationen (Manoach 2003).

Obwohl auch die n-back-Aufgaben neben Prozessen des Arbeitsgedächtnisses zahlreiche andere kognitive Funktionen wie z. B. die Encodierung der Reize oder die Vorbereitung und Exekution von motorischen Reaktionen erfordern, erscheinen sie im Vergleich zu den anderen dargestellten Gruppen von Arbeitsgedächtnis-Aufgaben weniger komplex bezüglich der zusätzlich zum Arbeitsgedächtnis eingesetzten kognitiven Funktionen. Vor allem ist eine Variation der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses (working memory load) unter Konstanthaltung anderer Charakteristika der Aufgabe möglich. Neben diesem Vorteil einer parametrischen Abstufung des ‚working memory load‘ erlaubt ein derartiges Vorgehen auch die Analyse von Funktionen zwischen dem ‚working memory load‘ und den gemessenen abhängigen Variablen wie Reaktionszeiten oder Messungen der Hirnaktivität.

In der Literatur finden sich zwei unterschiedliche Versionen von n-back-Aufgaben, die in den letzten Jahren zur Untersuchung der Arbeitsgedächtnisfunktionen entwickelt wurden. Entsprechend den geforderten Operationen lassen sich die ‚continuous matching tasks‘ (CMT, kontinuierliche Vergleichsaufgaben) von den ‚continuous delayed response tasks‘ (CDRT, kontinuierliche verzögerte Antwortaufgaben) abgrenzen. Beide Aufgabentypen werden von unterschiedlichen Forschergruppen eingesetzt und unterscheiden sich in verschiedenen Aspekten der Versuchsanordnungen und in den durch die Instruktion geforderten kognitiven Prozessen.

Die ‚continuous matching task‘ (CMT) wurde 1990 von Gevins und Mitarbeitern eingeführt. Seitdem wurde sie in vielen Studien angewandt (Gevins et al. 1997, Awh et al. 1996, Owen et al. 1998, Braver et al. 1997). Die CMT basiert auf der sequentiellen Darbietung von Reizen, die sich in den verschiedenen Studien je nach Fragestellung unterscheiden. In der n-back Bedingung sollen die Probanden den aktuell präsentierten Stimulus mit dem n-Stimuli zuvor präsentierten vergleichen (s. Abb.3, 1-back-CMT). Das Ergebnis dieses Vergleichsprozesses (Übereinstimmung/ fehlende Übereinstimmung) soll durch einen Tastendruck signalisiert werden.

So werden, z.B. in der Versuchsanordnung von Braver et al. (1997) Konsonanten als Gross- oder Kleinbuchstaben in gemischten Reihenfolge in einer Sequenz gezeigt. Stimmt der aktuell präsentierte Buchstabe - unabhängig von der Gross- oder Kleinschreibung - mit dem je nach Anweisung n Buchstaben zuvor präsentierten überein, dann soll über Knopfdruck eine positive Übereinstimmung bestätigt werden. Bei fehlender Übereinstimmung soll entsprechend eine alternative Antwort per Knopfdruck signalisiert werden (Gevins et al. 1997, Braver et al. 1997, Perlstein et al. 2003). In einigen Studien wurde die CMT jedoch auch als eine s.g. go-/ no-go-Aufgabe präsentiert, d.h. eine Antwort wird nur bei positiver Übereinstimmung erwartet. Hingegen verlangt eine fehlende Übereinstimmung in dieser Versuchsanordnung keine motorische Reaktion (Carter et al. 1998, Kammer et al. 1997).

Da das Versuchsdesign einen kontinuierlichen Vergleich der Stimuli verlangt, wurde dieses Paradigma als ‚continuous matching task‘ bezeichnet (Gevins et al. 1997).

Meistens wird in den Studien der n-back-Aufgabe eine Kontrollaufgabe vorangestellt. In den Kontrollaufgaben, die als Wahlreaktionsaufgaben konzipiert sind, soll im CMT entweder der erste Stimulus als Vergleichsstandard gemerkt werden oder es wird alternativ ein Stimulus-Typ als Vergleichsstandard vorgegeben (s. Abb.3, 0-back). Während der sequentiellen Darbietung der Reize soll eine Entscheidung getroffen werden, ob der aktuelle Reiz mit dem Vergleichsstandard übereinstimmt oder nicht und die Antwort über das Drücken des entsprechenden Knopfes signalisiert werden.

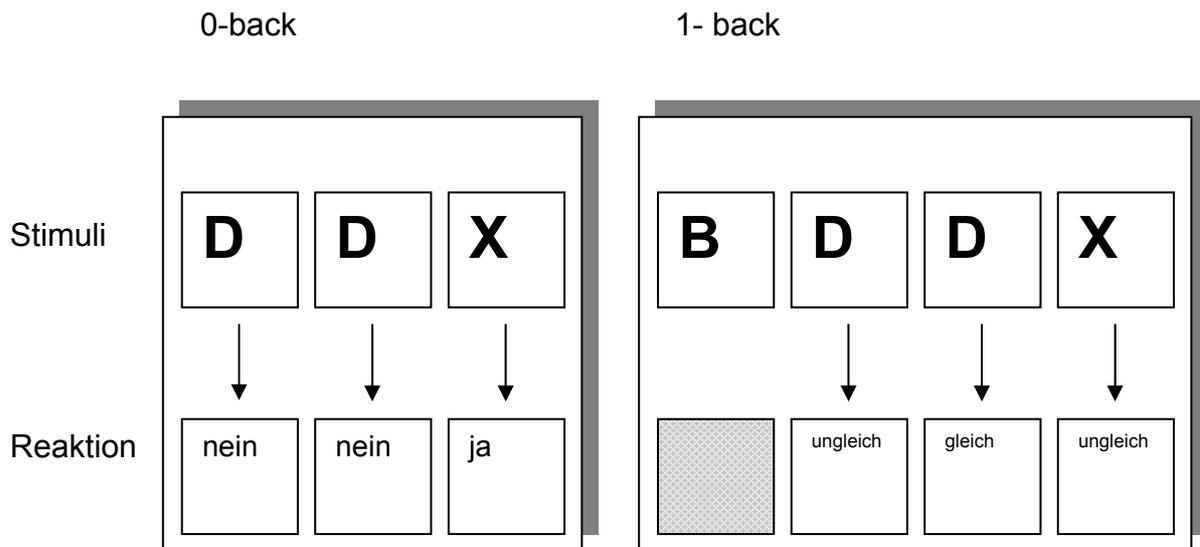


Abb.3: Beispiel für präsentierte Stimuli und die geforderten Reaktionen in einer 1-back- CMT-Aufgabe zusammen mit der 0-back-Kontrollaufgabe (in Anlehnung an die verwendete Untersuchungsabordnung der Arbeitsgruppe um J. Cohen, vgl. Perlstein et al. 2003)

Weinberger und Mitarbeiter (Callicott et al. 1999) modifizierten die n-back-Aufgaben zu einem Aufgabentyp, der sich als ‚continuous delayed response task‘ (CDRT) bezeichnen läßt und wandten diese Aufgabe in verschiedenen Studien an (Callicott et al. 1999, 2000, Meyer-Lindenberg et al. 2001).

In der CDRT erscheinen die Reize (Zahlen von 1-4) sequenziell auf einem rautenförmigen Feld in einem jeweils für eine bestimmte Zahl prädefinierten Kreis in einer Ecke der Raute. Entsprechend wurde die Antwortbox mit vier Knöpfen gestaltet, so daß die präsentierten Zahlen in der gleichen Konfiguration auf der Antwortbox wie auf dem Display wiedergegeben sind (s. Abb.4, 1-back). Die Antwort erfolgt in der CDRT nicht wie in der CMT basierend auf der Entscheidung, ob eine Übereinstimmung, bzw. keine Übereinstimmung des aktuellen Stimulus mit einem n-back präsentierten Reiz vorliegt, sondern als direkte Antwort, welche Zahl n-Stimuli zuvor auf dem Display zu sehen war.

Auch hier wurde in den Studien der Präsentation der n-back Kondition eine Kontrollaufgabe vorangestellt. Die Probanden erhielten dabei die Anweisung, die aktuell auf dem Display sichtbare Zahl (eine der Zahlen von 1-4) per Knopfdruck wiederzugeben (s. Abb.4, 0-back).

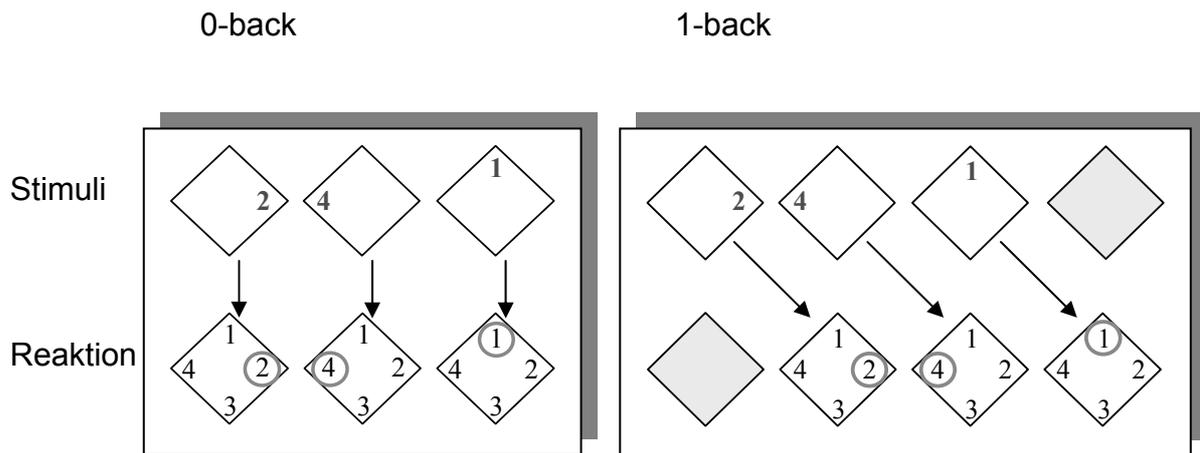


Abb.4: Beispiel für präsentierte Stimuli und die geforderten Reaktionen in einer 1-back-CDRT zusammen mit der 0-back-Kontrollaufgabe (in Anlehnung an die verwendete Untersuchungsanordnung der Arbeitsgruppe um D. Weinberger, vgl. Callicott et al. 1999)

D'Esposito und Postle (2002) beschreiben eine Reihe von Prozessen, die während der Ausführung der ‚continuous matching task‘ (CMT) beansprucht werden:

1. Speicherung des Stimulus
2. Aufrechterhalten der gespeicherten Repräsentation unter Abschirmung von Interferenzen durch sequentiell präsentierte Reize
3. Lenkung der Aufmerksamkeit zurück zur Repräsentation, sobald dies in der Aufgabe erforderlich wird (beim Wiederaufrufen der Repräsentation)
4. Vergleich zwischen der Repräsentation und dem aktuell präsentierten Reiz
5. Steuerung der Handlung anhand des Resultates des Vergleichs
6. Aktive Aussortierung dieser Repräsentation, um Interferenzen zu vermeiden

Einige dieser Prozesse werden bei höherem ‚working memory load‘ ($n > 1$) vermutlich stärker beansprucht. Dies gilt besonders für diejenigen Prozesse, die mit der Aktualisierung von Speicherinhalten und der Abschirmung durch Interferenzen zusammenhängen.

Dabei steigt mit zunehmender Verzögerung der Reaktion und damit der Anzahl der für die zukünftige Reaktion notwendigen aufrechterhaltenen Stimuli die Auslastung der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses – häufig bezeichnet als ‚working memory load‘ (Braver et al. 1997, Callicott et al. 1999). Es wurde angenommen, dass von der 1-back zu der 2-back Bedingung, ebenso wie von der 2-back zur 3-back Kondition die Kapazitätsressourcen sowohl für die Prozesse der Aufrechterhaltung als auch für die Prozesse der Manipulation ansteigen (Braver et al. 1997).

Callicott et al. (1999) vermuten, dass in der ‚continuous delayed response task‘ vergleichbare Prozesse beansprucht werden wie in der CMT. Jedoch nehmen sie an, dass die verschiedenen n-back-Aufgaben (unterschiedliche CMT-Versionen, CDRT) sich im relativen Ausmass der Beanspruchung von einer Vielzahl von Prozessen unterscheiden (z.B. der Speicherprozesse, dem Wiedererkennen, Prozessen der Manipulation, der Inhibition und des Löschens).

Bei der Ausführung der CMT, werden wahrscheinlich die Prozesse für das Wiedererkennen (recognition) der Reize in einem höheren Grad beansprucht. Während dessen würde in der CDRT eher der aktive Abruf (recall) der Informationen als das Wiedererkennen der Stimuli für eine adäquate Reaktion erforderlich sein. Über die stärkere Akzentuierung der Prozesse für einen aktiven Abruf der Informationen in der CDRT wäre eine erhöhte Beanspruchung der Speicherleistung anzunehmen. Speziell der Ablauf der Speicherprozesse (encoding) und das Löschen der nicht mehr benötigten Informationen wäre demnach aufgrund des aktiven Abrufs des Speicherinhaltes in der CDRT erschwert.

Darüber hinaus entspricht der Versuchsaufbau der CMT in einigen Studien einer ‚go-/no-go‘-Aufgabe. Diese erfordert eine motorische Antwort lediglich bei positiver Übereinstimmung des aktuell präsentierten Reizes mit einem n-Stimuli zuvor präsentierten Reiz. Im Gegensatz dazu erfordern andere n-back-Aufgaben, wie z.B. auch die CDRT, eine motorische Antwort auf jeden einzelnen Reiz. Daraus erfolgt ein Anteil von etwa 30% reaktionsrelevanter Reize an der Gesamtzahl aller Stimuli in der ‚go-/no-go‘-CMT-Version gegenüber 100% in der CDRT. Schliesslich unterscheiden sich auch die Kontrollaufgaben der CMT und der CDRT in den Anforderungen an die kognitive Leistung.

Neben den von Callicott et al. (1999) beschriebenen Unterschieden zwischen den Tasks sollte der Einsatz von Vergleichsprozessen in der CMT mit einer erhöhten Beanspruchung der manipulativen Prozesse gegenüber der CDRT einhergehen. In der CDRT fehlt die Beanspruchung der Vergleichsprozesse. Diese werden in der CMT als zusätzlicher Prozess involviert, wenn zwischen dem aktuell präsentierten und einem zuvor dargebotenen Stimulus für eine adäquate Reaktion die Entscheidung erforderlich wird, ob es sich um gleiche oder verschiedene Stimuli handelt. Aufgrund der Unterschiede zwischen den in den Studien präsentierten Aufgaben (u.a. Anzahl und Art der Stimuli, Anzahl der Targets) ist die Einschätzung der Auswirkung dieses Teilprozesses allein aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse jedoch nicht möglich.

Unabhängig von der Art der n-back-Aufgabe liegt ihr Vorteil vor allem darin, dass die Anforderungen an die sensorische Reizaufnahme und die motorische Ausführung zwischen der Kontrollaufgabe und den 1-back bis 3-back Konditionen relativ konstant gehalten werden. Dies ermöglicht eine weitgehend isolierte Untersuchung der Funktionen des Arbeitsgedächtnisses. Aus diesem Grund werden diese Aufgaben gehäuft unter gleichzeitiger Abbildung der Hirnstrukturen über bildgebende Verfahren wie funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronenemissionstomographie (PET) oder Elektroenzephalographie (EEG) angewandt. Über die konventionelle Methode der Subtraktion werden Unterschiede zwischen den Hirnbildern während der Ausführung von Wahlreaktionsaufgaben und den 1-back bis 3-back Konditionen als neuronale Korrelate der psychologischen Zustände gedeutet, die spezifisch für die Arbeitsgedächtnisfunktionen sein sollen (vgl. Meyer-Lindenberg 2002).

In den letzten Jahren wurden durch die zunehmende Anwendung von bildgebenden Verfahren während der Ausführung von n-back-Aufgaben und anderen Arbeitsgedächtnis-Aufgaben neue Erkenntnisse über die verschiedenen Funktionen des Arbeitsgedächtnisses und ihre neurophysiologischen Korrelate gewonnen.

1.3.3.2.4 Arbeitsgedächtnis und Hirnprozesse

Über die hirnanatomische Lokalisation von Funktionen des Working Memory existieren relativ präzise Vorstellungen, die heute auf einer Vielzahl empirischer Studien basieren. Schon Baddeley (1986) vermutete, dass der präfrontale Cortex als Ort der zentralen Exekutive perzeptuelle, kognitive und motorische Prozesse im Dienste übergeordneter Handlungsziele steuert.

In den letzten Jahren beschäftigen sich zahlreiche Studien mit dem Zusammenhang zwischen dem Working Memory und dem präfrontalen Cortex.

Der präfrontale Cortex (PFC), als vorderer Anteil des Frontallappens, lässt sich grob in den anterioren (prä)frontalen Cortex und in laterale Anteile gliedern. Der laterale präfrontale Cortex (IPFC) wird wiederum von einigen Autoren in einen dorsalen (dIPFC) und einen ventralen (vIPFC) Anteil unterteilt. In der Literatur wird als Trennungslinie zwischen den dorsalen und ventralen Anteilen des lateralen PFC häufig der Sulcus frontalis inferior angegeben. Damit korrespondieren die dorsalen lateralen Anteile in etwa mit dem Gyrus frontalis medialis und superior oder Brodman Arealen 9 und 46. Die ventralen lateralen Anteile des PFC beim Menschen werden hingegen häufig dem

Gebiet des Gyrus frontalis inferior zugeordnet, bzw. den Brodman Arealen 47, 44 und 45 (D'Esposito und Postle 2002).

Untersuchungen zum Arbeitsgedächtnis legen nahe, dass den lateralen Anteilen des präfrontalen Cortex eine wesentliche Beteiligung bei der Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen zukommt. Die Evidenz dafür stammt aus tierexperimentellen Studien, neuropsychologischen Untersuchungen bei Patienten mit Frontalhirnläsionen, sowie zunehmend aus Studien bei Gesunden unter Anwendung von funktionellen Bildgebungsverfahren (vgl. Stuss und Knight 2002). Im letzten Fall wird häufig eine erhöhte Aktivität in den dorsolateralen und ventrolateralen Anteilen des präfrontalen Cortex im PET oder fMRT bei der Lösung von Aufgaben, die Arbeitsgedächtnisfunktionen beanspruchen, gemessen. Bei den Messungen wird oft die Aktivität der Hirnregionen im Ruhezustand von der Aktivität während der Aufgabenlösung nach der Donder'schen Methode (Donders 1868) subtrahiert. Der Anstieg der Aktivität in bestimmten Hirnregionen wird mit der Funktion dieser Regionen in Verbindung gebracht. Es zeigt sich jedoch eine gewisse Divergenz in den Ergebnissen der Studien je nach den Anforderungen der neuropsychologischen Aufgabe und dem zugrundeliegenden Konzept des Arbeitsgedächtnisses.

Ausgehend von den aktuellen Konzepten des Arbeitsgedächtnisses werden Domänen-spezifische oder Funktions-spezifische Theorien auf das kortikale Verteilungsmuster von Prozessen des Arbeitsgedächtnisses bezogen (Smith und Jonides 1999, Gevins et al. 1997). In einigen Bildgebungsstudien bei gesunden Personen fand sich auch eine gewisse Bestätigung für eine Stimulus-Domänen-spezifische Verteilung des Arbeitsgedächtnisses im PFC. Die Studien wurden von der Hypothese von Ungerleider und Mishkin (1982) gestützt, wonach die visuelle Verarbeitung strukturell über zwei getrennte Stränge vermittelt wird: ein ventraler Strang für die Objekt-bezogenen Informationen und ein dorsaler Strang für die Verarbeitung räumlicher Informationen. Jedoch hat die Unterteilung des lateralen präfrontalen Cortex in ‚what‘ (Aufrechterhalten der Information über Form und Farbe des Stimulus im ventralen PFC) versus ‚where‘ (Aufrechterhalten der Information über räumliche Lokalisation des Stimulus im dorsalen PFC) in einer Metastudie wenig Konsistenz gezeigt (D'Esposito und Postle 2002).

1.3.3.2.4.1 ‚What/ Where‘ - vs. ‚Maintenance/ Manipulation‘- Konzepte über die Organisation des Arbeitsgedächtnisses im präfrontalen Cortex

Einige tierexperimentelle Studien bei Primaten führten zum Ergebnis, dass der ventrale laterale präfrontale (vlPFC) Cortex wesentlich für die Aufrechterhaltung der Information über die Form und Farbe des Stimulus sein könnte. Der dorsale laterale präfrontale Cortex (dlPFC) sollte dagegen die Information für die Stimulus-Lokalisation aufrechterhalten. Ausgehend von diesen Untersuchungen schlägt Goldman-Rakic (1998) vor, dass die Informations-(Stimulus-)spezifische Verteilung des Arbeitsgedächtnisses zwischen dem vlPFC und dem dlPFC das Substrat für alle Operationen des Arbeitsgedächtnisses bietet. Die Methode für diese Untersuchungen basiert auf elektrophysiologischen Ableitungen während der Lösung von zeitverzögerten Vergleichsaufgaben („delayed-matching-task“, vgl. 1.3.3.2.3). Von einigen Autoren wurde kritisiert, dass diese Aufgaben vor allem die Zwischenspeicherung der Information erfordern, dagegen kaum Anforderungen an Prozesse der Manipulation von Informationen stellen.

Alternativ wurde von Petrides (1995) die Theorie präsentiert, wonach die Prozesse des Arbeitsgedächtnisses unterschiedlich im dlPFC und vlPFC lokalisiert sind. So sollen manipulative Prozesse v.a. mit der Aktivierung der dorsalen Anteile des lateralen PFC verbunden sein. Hierzu hat Petrides eine Aufgabe angewandt, die neben der aktiven Aufrechterhaltung von Informationen auch deren Aktualisierung erfordert (Self-ordered-pointing-task). Läsionen im dlPFC bei Primaten führten in dieser Aufgabe zu Defiziten, während jedoch in „delayed-matching-tasks“ keine Beeinträchtigungen nachgewiesen werden konnten. Ähnliche Probleme in „self-ordering-tasks“ wurden bereits in einer früheren Studie bei Patienten mit Frontallhirläsionen - typischerweise unter der Beteiligung des dlPFC - gefunden (Petrides und Milner 1982). Diese Befunde werden weiter von den Arbeiten von D’Esposito und Mitarbeitern (1999, 2002) gestützt. Unter Anwendung von Bildgebungsverfahren bei gesunden Personen wurde eine Zunahme der Aktivierung im dlPFC bei erhöhten Anforderungen an die Prozesse der Manipulation bestätigt (D’Esposito et al. 1999). D’Esposito et al. (1999) berichten, dass der vlPFC zwar während Aufgaben, die eine aktive Aufrechterhaltung von Informationen erfordern, ebenso wie der dlPFC aktiviert wird. Jedoch konnte bei Aufgaben, die stärker Prozesse der Manipulation beanspruchen, im Vergleich zum vlPFC eine signifikant höhere Aktivierung für den dlPFC gezeigt werden. Dies wurde als Hinweis für die zusätzliche Rekrutierung der neuronalen Strukturen im dlPFC (jedoch nicht im vlPFC) bei erhöhten Anforderungen an die Prozesse der Manipulation interpretiert.

Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass verschiedene Studien auch eine Aktivierung des dlPFC zeigen, wenn Prozesse der Aufrechterhaltung von Informationen besonders stark angesprochen werden. So lässt sich eine Aktivierung des dlPFC bei gesunden Probanden während der Durchführung von Aufgaben zeigen, die typischerweise die Aufrechterhaltung der Informationen erfordern (beispielsweise angelehnt an die ‚Sternberg-Item-Recognition-Task‘, Manoach et al. 1999). Desweiteren wird in einer Studie aufgeführt, dass mit steigender Anzahl von Items, die aktiv aufrechterhalten werden müssen und damit den ‚working memory load‘ erhöhen, die Ausdehnung der Aktivierung über den vlPFC hinaus auf den dlPFC erfolgt (Rypma et al. 1999).

1.3.3.2.4.2 Domänen- vs Prozess-orientierte Konzepte über das kortikale Verteilungsmuster des Arbeitsgedächtnisses

In einigen Studien wurde wiederholt die Frage nach einer Domänen-spezifischen Organisation der Hirnstrukturen aufgeworfen. Einige Autoren setzten die n-back-Aufgaben als 2-back oder 3-back Bedingungen in Kombination mit unterschiedlichen Kontrollaufgaben zur Untersuchung dieser Problematik ein. Die Ergebnisse einiger Studien weisen dabei auf ein bestimmtes kortikales Verteilungsmuster hin, das mit dem Arbeitsgedächtnis-Modell von Baddeley (2000) als Domänen-spezifisches Konzept vereinbar ist. Während die exekutiven- und rehearsal-Prozesse mit dem lateralen präfrontalen Cortex und dem prämotorischen Cortex in Verbindung gebracht werden, sollen die Prozesse des passiven Speicherns mit der Aktivierung des parietalen Cortex einhergehen (Awh et al. 1996, Smith und Jonides 1999).

Neben zahlreichen Studien, die die Hirnaktivierung mit Hilfe des fMRT erfassten, finden sich auch Studien, die das EEG als alternative Messtechnik einsetzten. So registrierten Gevins et al. (1997) über das EEG-Mapping die Verteilung der tonischen Hirnaktivität während der Durchführung von n-back-Aufgaben. In der Studie wurde aus dem Aktivierungsmuster auf die Rekrutierung der neuronalen Netzwerke in den zentralen Anteilen des parietalen Cortex bei einer erhöhten mentalen Anstrengung in der 3-back Kondition gegenüber der 0-back-Kontrollaufgabe geschlossen. Es wurde angenommen, dass dies über eine simultane Aktivierung des anterioren Cingulären Cortex (ACC) vermittelt wird. Diese Region ist vermutlich in die Prozesse der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über die gesamte Dauer der Bearbeitung von komplexen Aufgaben involviert - unabhängig vom Typus des verarbeiteten Materials. Im Unterschied zu den

unspezifischen, tonischen Aktivierungsmustern im parietalen Cortex und ACC diskutiert. Gevins auch die Prozess-spezifische phasische Aktivierung im dlPFC. Diese scheine mit vorübergehenden Aufmerksamkeitsprozessen verbunden zu sein und reflektiere Prozesse der Überprüfung und Aktualisierung von Gedächtnisinhalten.

Obwohl von Gevins et al. (1997) nicht in Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnismodell von Cowan (1995) diskutiert, scheinen die Ergebnisse in einer weitläufiger Auslegung mit diesem Konzept übereinzustimmen. Die über das Gehirn verteilten und bei den kognitiven Operationen rekrutierten neuronalen Netzwerke können somit aktiv an den Prozessen des Arbeitsgedächtnisses teilnehmen – im Gegensatz zu der Annahme, dass die Strukturen die Funktion eines passiven Speichers innehaben. Der präfrontale Cortex erfüllt dabei die Funktion eines aktiven Knoten. Strukturen wie der dlPFC, die spezifisch die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses repräsentieren, werden aktiviert, während gleichzeitig auch andere neuronale Netzwerke die Informationen verarbeiten. Verschiedene Typen von Informationen wie sensorische, motorische und höhergeordnete Informationen könnten so über unterschiedliche neuronalen Netzwerke vermittelt werden.

Fletcher und Henson (2001) versuchen die Domänen- und Prozess-spezifischen Theorien anhand der Ergebnisse verschiedener Studien zu integrieren. Hinsichtlich der Domänen-spezifischen Verteilung im Frontalhirn finden sie einige Evidenz für die Lateralisation von verbalem und spatialem Material, die vermutlich v.a. bei den Prozessen der aktiven Aufrechterhaltung erkennbar wird. Aus einigen Studien geht hervor, dass der linke vlPFC speziell in die Aufrechterhaltung der verbalen Informationen involviert sein könnte, hingegen der rechte vlPFC in die Aufrechterhaltung der räumlichen Informationen (Rypma et al. 1999, Jonides et al. 1993). Bezüglich des dlPFC bleibt eine Lateralisation eher fraglich, während die Beteiligung dieser Region an den Prozessen der Manipulation von Informationen in vielen Studien bestätigt wird.

Die Aufteilung der Arbeitsgedächtnisfunktionen in Prozesse der aktiven Aufrechterhaltung und Manipulation hinsichtlich ihrer Lokalisation im lateralen präfrontalen Cortex wird so durch die Ergebnisse bildgebender Verfahren gestützt. Dennoch werden während der Lösung von Aufgaben, die diese Prozesse beanspruchen, neben dem PFC auch andere Hirnstrukturen, wie z.B. der Parietalkortex aktiviert.

1.3.3.2.4.3 Bildgebungsstudien mit parametrischer Abstufung von n-back-Aufgaben bei gesunden Personen

Die n-back-Aufgaben wurden in den letzten Jahren häufig eingesetzt, um die Beteiligung unterschiedlicher Hirnregionen an den Funktionen des Arbeitsgedächtnisses zu untersuchen. Eine wesentliche Stärke von n-back-Aufgaben ist die Möglichkeit, die Belastung des Arbeitsgedächtnisses über eine parametrischen Abstufung von 1-back bis 3-back zunehmend zu steigern und diese experimentelle Manipulation mit Änderungen in der Aktivierung der Hirnareale in Beziehung zu setzen.

In die Bearbeitung von n-back-Aufgaben sind neben den Prozessen der Aufrechterhaltung auch die Prozesse der Manipulation von Informationen involviert. Es wird angenommen, dass mit steigendem n, d.h. mit dem steigenden ‚working memory load‘, beide Arten von Prozessen zunehmend beansprucht werden (Braver et al. 1997, Callicott et al. 1999).

Zur Untersuchung der Hirnaktivierung bei gesunden Personen wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen beide Versionen der n-back-Aufgaben (CMT und CDRT) in parametrischer Abstufung angewandt. Beide Typen von Aufgaben involvieren vermutlich verschiedene kognitive Funktionen – nicht zuletzt auch Funktionen des Arbeitsgedächtnisses – in unterschiedlichem Ausmass (vgl. 1.3.3.2.3.1). Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass bildgebende Verfahren unter Anwendung der beiden Typen von n-back-Aufgaben unterschiedliche Aktivierung einzelner Hirnregionen in verschiedenen Studien aufgezeigt haben.

In einer parametrischen Versuchsanordnung der CMT-Aufgaben gingen Braver et al. (1997) der Fragestellung nach, welche Hirnregionen mit steigendem ‚working memory load‘ eine monotone Zunahme in der Aktivierung im fMRT von 0-back bis 3-back zeigen. Die Steigerung des ‚working memory load‘ führte in dieser Studie zu einer Verlängerung der Verarbeitungszeiten - erfasst über die Reaktionszeitmessung. Die Reaktionszeiten verhielten sich proportional zur Hirnaktivierung. Dabei liess sich die höchste Konsistenz dieses Zusammenhanges in Regionen beobachten, die auch die stärkste Abhängigkeit vom ‚working memory load‘ zeigten.

Besonders ausgeprägte Abhängigkeit der Aktivität vom ‚working memory load‘ wurde beidseitig im lateralen präfrontalen Cortex (dlPFC und Brocca Areal) und beidseitig im Parietalcortex gemessen.¹

¹ Neben dem dlPFC steigerten auch andere Regionen die Aktivität bei Steigerung der Arbeitsgedächtnisbelastung von 0-back zur 2-back-Kondition. Hierzu zählten der prämotorische Cortex, das supplementär-motorische Areal (SMA), der anteriore cinguläre Cortex (ACC), die Basalganglien, der Thalamus und der Parietalcortex. Diese Regionen wurden als ‚working-memory-load‘ - sensitiv bezeichnet.

Abweichende Ergebnisse zeigt eine fMRT-Studie von Callicott et al. (1999), die die ‚continuous-delayed-response-task‘-Version der n-back-Aufgaben (CDRT) bei gesunden Probanden einsetzte. Als Verhaltensvariable wurde in dieser Studie lediglich die Genauigkeit der Aufgabenlösung, jedoch keine Reaktionszeiten, erfasst. Eine parametrische Steigerung des ‚working memory load‘ von 1-back auf 2-back führte auch hier zu einem Anstieg der Aktivität in vielen Arealen des Cortex - darunter auch im dIPFC.¹

Wurde der ‚WM-load‘ (‚working memory load‘) jedoch weiter von 2-back auf 3-back gesteigert, liess sich ein anderes Muster als in der Studie von Braver et al. (1997) beobachten. Bei der Mehrzahl der Probanden zeigten viele der s.g. ‚WM-load-sensitiven‘ Regionen einen Abfall in der Aktivierung. Dies war im dIPFC besonders einheitlich ausgeprägt. Die Aktivierung des DLPFC zeichnete sich bei steigenden Kapazitätsanforderungen als ein invertiertes-U ab. Regionen wie das SMA und der ACC liessen dagegen einen kontinuierlichen Anstieg der Aktivität zwischen 2-back und 3-back erkennen. Andere Regionen reagierten weniger homogen. Gleichzeitig sank die Genauigkeit der Aufgabenlösung kontinuierlich zwischen 1-back und 2-back, sowie 2-back und 3-back. Den Abfall in der Aktivierungskurve im DLPFC (und anderen Hirnregionen) bei hohem ‚WM-load‘ führen Callicott et al. (1999) auf die erreichte Grenze der Arbeitsgedächtnis-Kapazität zurück. Ein Übersteigen der Kapazität zeichnete sich demnach durch den Abstieg der neuronalen Aktivität bei verminderter, jedoch noch relativ gut erhaltener Performance.

Als eine mögliche Ursache für den fehlenden Abfall der Aktivierungskurve bei hohem ‚working memory load‘ in Studien, die CMT angewandt haben, vermuten Callicott et al. (1999) die Involvierung anderer Prozesse als in der CDRT, die im Vergleich zur CMT zu einer höheren oder zumindest unterschiedlichen Belastung der Prozessressourcen führen könnte (vgl. 1.3.3.2.3.1).

1.3.3.2.5 Störungen der Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Schizophrenie

Eine umfangreiche Literatur aus dem Bereich der Neuropsychologie belegt schlechtere Leistungen von schizophrenen Patienten in Tests, in denen das Arbeitsgedächtnis involviert ist (vgl. Keefe 2000, Fleming et al. 1994). Die vorgefundenen Störungen

¹ Neben dem dIPFC steigerten auch andere Regionen die Aktivität bei Steigerung der Arbeitsgedächtnisbelastung von 0-back zur 2-back-Kondition. Hierzu zählten der prämotorische Cortex, das supplementär-motorische Areal (SMA), der anteriore cinguläre Cortex (ACC), die Basalganglien, der Thalamus und der Parietalcortex. Diese Regionen wurden als ‚working-memory-load‘ - sensitiv bezeichnet.

werden uneinheitlich von den Autoren der Studien auf eine globale Störung des Arbeitsgedächtnisses oder häufig auf Defizite der einzelnen Komponenten, bzw. Funktionen des Arbeitsgedächtnisses zurückgeführt. Häufig werden in den Studien Aufgaben angewandt, die zwar die Arbeitsgedächtnis-relevanten Prozesse der Aufrechterhaltung und der Manipulation von Informationen enthalten, jedoch keine Einschätzung der Intaktheit anderer ebenfalls in die Aufgabenlösung involvierter Prozesse erlauben (vgl. 1.3.3.2.3). Dies, neben den unterschiedlichen in den Studien zugrundegelegten Konzepten des Arbeitsgedächtnisses, erschwert die Beurteilung des Grades und der Art der Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie.

In den letzten Jahren erfolgt die Untersuchung des Verhaltens in neuropsychologischen Tests zunehmend unter simultaner Anwendung von bildgebenden Verfahren. Das Interesse an Störungen der Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Schizophrenie leitet sich nicht zuletzt aus klinischer Beobachtung von Frontalhirn-geschädigten Patienten ab, für die bereits in früheren Studien Einbussen des Arbeitsgedächtnisses aus neuropsychologischen Tests (z.B. Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST, Heaton 1981), Tower of London, Tests der verbalen Flüssigkeit) gezeigt worden sind (vgl. Muesseler 2001). Einzelne Aspekte aus der klinischen Beobachtung bei dieser Patientengruppe erscheinen verlockend, um einen Bezug zur Psychopathologie bei Schizophrenie, insbesondere zur Negativsymptomatik, anzunehmen (vgl. Meyer- Lindenber 2002). Neben den Negativsymptomen wird eine Störung des Arbeitsgedächtnisses auch als Basis für andere klinische Symptome wie formale Denkstörungen und Positivsymptomatik diskutiert (Keefe 2000).

In bildgebenden Studien wurden bereits in Ruhe häufig Anomalien im präfrontalen Cortex bei Schizophrenie beobachtet. Diese wurden zunächst als Hypofrontalität beschrieben. Sie erwiesen sich jedoch in Folgestudien als inkonsistent (vgl. Weinberger und Berman 1996).

Während der Durchführung von kognitiven Aufgaben wie z.B. dem WCST, fanden Weinberger und andere Autoren konsistentere Ergebnisse hinsichtlich einer verminderten Aktivierung des präfrontalen Cortex bei Schizophrenie. Derartige Aufgaben sind zwar sehr komplex in Bezug auf die involvierten kognitiven Prozesse, schliessen jedoch Arbeitsgedächtnisfunktionen ein. Bei gesunden Probanden wird in Kontrast zu schizophrenen Patienten meistens während der Durchführung von komplexen kognitiven Aufgaben wie dem WCST eine gesteigerte Durchblutung des präfrontalen Cortex im PET gegenüber der Ruhephase beobachtet. Es erscheint jedoch sinnvoller, anstatt der Ruhephase eine Kontrollaufgabe zu verwenden, um den Aktivierungszustand während

dieser als Kontrollbild von dem Zustand während der Durchführung der Arbeitsgedächtnis-Aufgabe zu subtrahieren. Die Kontrollaufgabe sollte die gleichen visuellen Informationen und motorische Antworten enthalten wie die Arbeitsgedächtnis-Aufgabe, jedoch keine Arbeitsgedächtnisfunktionen. Dieser Anforderung werden z. B. die n-back-Aufgaben mit ihrer 0-back Kontrollbedingung gerecht.

Beide Versionen der n-back-Aufgaben, die CMT und die CDRT, wurden bei schizophrenen Patienten zur Untersuchung der Arbeitsgedächtnis-Funktionen angewandt. Viele Ergebnisse aus Studien mit funktionellen bildgebenden Verfahren unter Anwendung der n-back-Aufgaben konnten die häufig diskutierten Störungen der Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Schizophrenie bestätigen.

Jedoch zeichnen sich auch hier Unterschiede in den Ergebnissen der Studien in der Aktivierung der Hirnareale und den Verhaltensvariablen, abhängig von der Version der n-back-Aufgabe und des bildgebenden Verfahrens.

Carter et al. (1998) beschreiben eine verminderte Aktivierung des rechten DLPFC und des rechten posterioren parietalen Cortex im PET während der 2-back Kondition der CMT bei Schizophrenen im Vergleich zur 0-back-Kontrollaufgabe. Der rechte DLPFC wurde bereits während der Kontrollaufgabe vermindert aktiviert, jedoch nicht der posteriore Parietalcortex. Die Reaktionszeiten der Patienten waren unter beiden Bedingungen gegenüber den Reaktionszeiten der Kontrollprobanden verlängert. Beide Gruppen waren unter der Belastung des Arbeitsgedächtnisses vergleichbar langsamer als in der Kontrollaufgabe. Diese Ergebnisse wurden als Hinweis auf das Vorliegen einer Störung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie interpretiert. Dies erscheint jedoch nicht eindeutig, da sich von den Verhaltensvariablen lediglich in der Genauigkeit der Aufgabenlösung unter der Arbeitsgedächtnisbelastung ein signifikanter Anstieg der Differenz zwischen beiden Gruppen beobachten liess, während sich der Zeitbedarf in beiden Gruppen im vergleichbaren Ausmass verlängerte. Eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses wird in dieser Studie insbesondere mit einem geringeren Anstieg der Durchblutung jener Hirnregionen begründet, die bei gesunden Probanden unter der Arbeitsgedächtnis-Belastung verstärkt aktiviert werden.

Ein geringerer Anstieg der Aktivierung im rechten dIPFC bei Schizophrenen beim hohen ‚working memory load‘ konnte auch in einer Studie von Perlstein et al. (2003) in einer parametrischen Abstufung der CMT unter fMRT-Messung nachgewiesen werden. Unter Arbeitsgedächtnisbelastung (von 0-back nach 1-back) wies der rechte dIPFC bei schizophrenen Patienten einen Anstieg der Aktivität auf, der mit dem Anstieg bei Kontrollprobanden vergleichbar war. Bei weiterer Erhöhung der

Arbeitsgedächtnisbelastung (von 1-back nach 2-back) zeigte jedoch die Patientengruppe im Gegensatz zu den Kontrollprobanden keinen weiteren Anstieg der Aktivierung mehr. Dies deutet darauf hin, dass nicht die Involvierung von Arbeitsgedächtnisfunktionen an sich, sondern erst ihre zunehmende Beanspruchung (respektive möglicherweise die Involvierung zusätzlicher Prozesse in der 2-back Kondition), die Defizite bei den schizophrenen Patienten evident macht. Dies steht in Einklang mit den Verhaltensdaten zur Akkuratheit der Aufgabenbearbeitung: Auch die Fehlerrate der schizophrenen Patienten war lediglich in der 2-back Kondition signifikant höher als bei Gesunden. Im Gegensatz zu den Fehlerraten zeigten sich in den Verarbeitungszeiten beider Gruppen keine Unterschiede: Die Reaktionszeiten stiegen mit steigendem ‚working memory load‘ bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden in vergleichbarem Ausmass an.

Eine verminderte Aktivierung des dIPFC in Verbindung mit einer erhöhten Fehlerquote unter hohem ‚WM-load‘ in der CMT zeigt Hinweise für eine Spezifität für die Schizophrenie. Dafür spricht eine Studie von Barch et al. (2003). Auch hier aktivierten schizophrene Patienten in einer 2-back CMT unter fMRT-Messung vermindert den rechten dIPFC. Dies stand im Kontrast zur Aktivierung dieser Hirnregion bei Patienten mit einer Major Depression, die keine Differenz im Vergleich zu gesunden Probanden aufwies. Auch die Qualität der Aufgabenlösung der schizophrenen Patienten war im Vergleich zu akut erkrankten, nicht-stationären, grösstenteils unmedizierten depressiven Probanden und gesunden Probanden herabgesetzt. Schizophrene Patienten machten mehr Fehler, jedoch wurden auch hier vergleichbare Verarbeitungszeiten (RTs) relativ zu den beiden Vergleichsgruppen erzielt.

Auch für die CDRT wurde eine gestörte Aktivierung des dIPFC bei schizophrenen Patienten während der Aufgabenlösung in bildgebenden Verfahren gezeigt.

In einer parametrischen Versuchsanordnung der CDRT von 0-back bis 2-back wurde bei schizophrenen Patienten in einer fMRT-Studie von Callicott et al. (2000) eine verstärkte Aktivierung des rechten dIPFC, des rechten parietalen Lappen und des anterioren Cingulums gefunden. Schizophrene Patienten aktivierten diese Regionen im Vergleich zu gesunden Probanden kontinuierlich stärker von 0-back bis 2-back bei signifikant schlechterer Qualität der Aufgabenbearbeitung in der 1- und 2-back-Bedingung.

Die Qualität der Aufgabenlösung bei gesunden Probanden korrelierte positiv mit der Aktivierung des rechten dorsalen PFC: je höher die Aktivierung dieser Hirnregion, desto besser war die Qualität der Aufgabenlösung. Im Gegensatz dazu war die Aktivierung dieser Region in der Gruppe der Schizophrenen negativ mit der Leistung korreliert: je stärker die schizophrenen Patienten diese Region aktivierten, desto mehr Fehler

machten sie bei der Aufgabenbearbeitung. Dies spricht für eine abnorme Aktivierung des rechten dlPFC bei Schizophrenie, der bei gesunden Kontrollprobanden bei Überschreitung der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses mit sinkender Performance zunehmend deaktiviert wird (Callicott et al. 1999).

Im Vergleich zum dlPFC zeigte sich im ventralen PFC für beide Probandengruppen ein vergleichbarer Zusammenhang zwischen der Qualität der Aufgabenlösung und der Aktivierung. Beide Messgrößen waren hier positiv korreliert: je besser die Leistung, desto stärker die Aktivierung. Auch andere Hirnregionen neben dem vlPFC zeigten in der Gruppe der Schizophrenen eine stärkere Zunahme der Aktivierung bei besserer Performance. Dies wurde als kompensatorische Rekrutierung von zusätzlichen Hirnarealen bei ineffizienter Funktion des dlPFC interpretiert.

Obwohl in der Studie keine Hypoaktivierung des dlPFC gezeigt wurde, nehmen die Autoren an, dass die abnorme Aktivierung des dlPFC einen anderen Aspekt der gleichen neuronalen Störung abbildet. Diese sei ein wichtiger pathologischer Faktor für die Manifestation einer Dysfunktion des Arbeitsgedächtnisses, die über die herabgesetzte Performance beim hohen ‚WM-load‘ auf eine verminderte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie schliessen lässt.

Auch Manoach (2003) nimmt an, dass Schizophrene über eine eingeschränkte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses verfügen. Sie vermutet darin auch eine mögliche Ursache für die abweichenden Ergebnisse von Studien in der Frage nach einer Hypo- vs. Hyperaktivierung des dlPFC bei schizophrenen Patienten. Demnach könnte die dlPFC-Aktivität auch bei Schizophrenie ähnlich der Verlaufsform bei gesunden Probanden (Callicott et al. 1999) in einer invertierten U-Form als Funktion des steigenden ‚working memory load‘ verlaufen. Bei einer geringeren Kapazität des Arbeitsgedächtnisses sei jedoch ein früherer Anstieg, früherer Peak und früherer Abfall der Aktivierung des dlPFC zu erwarten. Da die Aktivierung des dlPFC meistens im Vergleich zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden untersucht wird, könnten die Ergebnisse abhängig von der Beanspruchung der Kapazitäten des Arbeitsgedächtnisses in einem bestimmten Paradigma auf einer bestimmten Position der invertierten-U-Funktion angesiedelt sein und damit bei einem bestimmten ‚WM-load‘ eine Hypo-, Hyper- oder vergleichbare Aktivität zeigen.

Neben dem dlPFC fanden Callicott et al. (2000) Hinweise für Störungen der Aktivierung auch in anderen Hirnarealen. So wurden z.B. der Hippokampus und das Kleinhirn weniger aktiviert als bei Gesunden. Der präfrontale Cortex verfügt über zahlreiche Verbindungen zu anderen Hirnregionen und wird während der Durchführung der

Aufgabe als eine Komponente im Gesamtnetzwerk aktiviert. Es wurde angenommen, dass eine gestörte Funktion des dlPFC allein möglicherweise nicht ausreichend ist, um das Arbeitsgedächtnis-Defizit auszulösen.

Meyer-Lindenberg et al. (2001) untersuchten die zeitliche Relation der Aktivierung verschiedener Hirnregionen in PET, was unter dem Begriff der s.g. funktionellen Konnektivität definiert wird. Damit wollten die Autoren überprüfen, ob Störungen der Kooperation zwischen verschiedenen Hirnarealen bei Schizophrenie vorliegen und inwiefern diese spezifisch auf das Aktivierungsmuster während der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses zurückzuführen sind. Hierzu werteten Meyer-Lindenberg et al. (2001) die Ergebnisse der 0-back- und der 2-back-Kondition der CDRT über ein varianzanalytisches Verfahren bei schizophrenen Patienten nach einer zweiwöchigen Medikations-Pause aus. Unabhängig von der Art der Aufgabe, bzw. des kognitiven Aktivierungszustandes, konnte ein Hirnbild identifiziert werden, das Schizophrene von gesunden Probanden trennte und 50% der gesamten Varianz erklärte. Die gesunden Probanden aktivierten insbesondere den dlPFC und das anteriore Zingulum, während schizophrene Patienten insbesondere durch Aktivierung der hippokampalen Strukturen und des Zerebellums auffielen. Dies wurde als eine Störung der Verbindung zwischen dem dlPFC und dem Zingulum auf der einen Seite und einer gestörten Konnektivität zwischen dem Hippokampus und dem Zerebellum auf der anderen interpretiert - eine Störung, die unter dem Begriff der „fronto-temporalen Diskonnektion“ diskutiert wird. 19% der gesamten Varianz entfiel auf das Aktivierungsmuster aus dem Vergleich zwischen der 0-back- und der 2-back-Bedingung, d.h. auf den Einfluss von zusätzlich involvierten Funktionen des Arbeitsgedächtnisses. Hier zeigten Patienten insbesondere eine hohe Variabilität des Aktivierungsmusters, gedeutet als Schwierigkeit, unter der Arbeitsgedächtnisbelastung ein aufgabenadaequates Netzwerk zu rekrutieren und aktiviert zu halten.

2. Fragestellung

Kognitive Störungen werden als ein wichtiges Merkmal schizophrener Erkrankungen betrachtet. Sie bestehen vermutlich schon vor dem Einsetzen der ersten klinischen Symptome und sind möglicherweise für das Auftreten und die Ausprägung der Symptomatik (mit)verantwortlich (vgl. 1.2.1, 1.2.2). Inwieweit sich die Schwere oder Art der kognitiven Störungen im Verlauf der Erkrankung verändern, ist bis jetzt nicht eindeutig geklärt (vgl. 1.2.4, 1.2.5). Jedoch besteht einige Evidenz, dass sich die Stärke ihrer Beeinträchtigungen gerade zu Anfang der Erkrankung akzentuiert. Das Auftreten von Exazerbationen nimmt vermutlich einen negativen Einfluss auf kognitive Funktionen (vgl. 1.2.6). Kognitive Störungen lassen sich zum Teil durch neuroleptische Medikation positiv beeinflussen, jedoch geht dies zumindest bei einem Teil der antipsychotischen Substanzen auch mit dem Auftreten anderer kognitiver Defizite einher (vgl. 1.2.6). Diese können sowohl als unmittelbarer Effekt der neuroleptischen Substanzen auf kognitive Prozesse auftreten. Andererseits können sie aber auch als Folge von aufgrund von Nebenwirkungen wie EPS (extrapyramidal-motorischen Störungen) notwendigen Komedikationen induziert werden. Die Veränderungen der kognitiven Defizite unter der Medikamenteneinnahme kann die Einstellung der Patienten zu der Medikation beeinflussen. Dies kann negative oder positive Folgen für die Compliance der Patienten und damit verbunden für den klinischen und funktionalen Outcome haben (vgl. 1.2.7).

Die exakte Natur der kognitiven Störungen schizophrener Patienten ist trotz heftiger Forschungsbemühungen noch immer umstritten (vgl. 1.3). Eine nicht beantwortete Kernfrage ist hier, ob die Beeinträchtigungen eher einer generalisierten, d.h. alle Bereiche kognitiver Funktionen betreffende Störung entspricht, oder ob sie sich auf einzelne Funktionen oder Funktionsbereiche eingrenzen lässt. Eine Ursache für widerstreitende Forschungsergebnisse mag dabei in der hohen Heterogenität der untersuchten Patientenstichproben liegen. So variieren die untersuchten Patienten in den verschiedenen Studien hinsichtlich ihrer aktuellen Psychopathologie, der Dauer ihrer Erkrankung, ihres Medikationsstatus etc., d.h. hinsichtlich einer Vielzahl von Grössen, die potentiell Einfluss auf die Ausprägung einer kognitiven Störung nehmen könnten (vgl.1.2).

Darüber hinaus stellt sich auch die Frage nach der Eignung der zur Erfassung kognitiver Störungen eingesetzter Messinstrumente. Viele Aufgaben erlauben zwar die globale Einschätzung der Schwere kognitiver Störungen entlang eines Kontinuums, jedoch keine Aussage darüber, welche kognitiven Funktionen im einzelnen betroffen sind (vgl. 1.3).

Geht man vom Modell kognitiver Teilprozesse aus, erfordert jede Aufgabe unabhängig von ihrer Komplexität eine Vielzahl elementarer Teilprozesse, die bei einzelnen Aufgaben in unterschiedlicher Weise beansprucht und miteinander verknüpft sein können. Dabei kann man davon ausgehen, dass zumindest eine Reihe von Teilprozessen in die Lösung nahezu jeder Aufgabe involviert sind. Ist ein derartig basaler Teilprozess gestört, würde sich seine Dysfunktionalität in der Leistung bei der Bearbeitung der meisten kognitiven Aufgaben auswirken. Dies könnte eine generalisierte Störung vortäuschen.

Bei der Suche nach selektiv gestörten Teilfunktionen im Bereich kognitiver Anomalien bei schizophrenen Patienten wird in den letzten Jahren verstärkt die Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses diskutiert (vgl. 1.3.3.2.5). Die Fähigkeit, die für eine Aufgabenlösung benötigten Informationen online zu halten und zu manipulieren, gilt bei schizophren erkrankten Personen als besonders deutlich beeinträchtigt. Da diese Funktionen zur Bewältigung zahlreicher Aufgabentypen benötigt werden, könnte eine derartige Störung eine generalisierte Störung vortäuschen. Ein v.a. in der Schizophrenieforschung gut etabliertes Verfahren zur Untersuchung von Funktionen des Working Memory sind die n-back-Aufgaben (vgl. 1.3.3.2.3.1). Die Ergebnisse der Studien mit n-back-Aufgaben bei schizophrenen Patienten stützen die Annahme von Störungen von Arbeitsgedächtnisprozessen bei Schizophrenie. Jedoch liefern verschiedene Studien auch bei Verwendung dieses Subtyps von Arbeitsgedächtnisaufgaben uneinheitliche Ergebnisse (vgl. 1.3.3.2.3.1). Diskrepanzen manifestieren sich dabei sowohl im Verhalten der Probanden als auch in den Alterationen kortikalen Aktivierungsmustern, die während der Aufgabenlösung bei schizophrenen Patienten beobachtet werden konnten (vgl. 1.3.3.2.5). Zum Teil mag dies darauf zurückzuführen sein, dass unter dem Label „n-back-task“ zwei unterschiedliche Realisationen von Aufgaben zu finden sind: die „continuous delayed response task“ (CDRT) und die „continuous matching task“ (CMT). Während die CDRT eine verzögerte Reaktion auf den Stimulus n-back in der Sequenz verlangt, erfordert die CMT einen Vergleich zwischen aktuell dargebotenem und n-back präsentiertem Stimulus. Dies impliziert in der CMT eine zusätzliche Manipulation an den online-gehaltenen Informationen in Form eines Vergleichsprozesses. Aufgrund dieses Unterschiedes sollten sich Defizite bedingt durch Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten in der CMT im Vergleich zur CDRT akzentuieren. Ein direkter Vergleich zwischen den Ergebnissen der beiden Aufgabentypen ist bis jetzt jedoch nicht möglich, da sich beide Untersuchungsanordnungen hinsichtlich einer Vielzahl von

experimentellen Details unterscheiden und unterschiedliche Messparameter schon auf der Verhaltensebene verwendet werden (vgl. 1.3.3.2.3.1, 1.3.3.2.5).

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit besteht deshalb darin, beide Typen von n-back-Aufgaben in einem experimentellen Setting zu untersuchen, das einen direkten Vergleich der beiden Aufgabentypen zulässt. Dabei wird vermutet, dass sich Unterschiede zwischen gesunden und schizophren erkrankten Personen in der CMT-Aufgabe im Vergleich zur CDRT-Aufgabe akzentuieren, da diese eine zusätzliche Manipulation in Form eines Vergleichsprozesses auf dem online-gehaltenen Material erfordert und damit Working Memory Funktionen in stärkerem Ausmass beansprucht werden.

N-back-Aufgaben bieten durch Variation des n die Möglichkeit zur parametrischen Abstufung des ‚working memory load‘ (vgl.1.3.3.2.3). Durch die mit Erhöhung des n steigende Anzahl der online-gehaltenen Informationen und die zeitliche Verzögerung der Antwort auf die zuvor in der Sequenz präsentierte Stimuli wird sowohl in CDRT wie auch CMT eine zunehmende Belastung der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses angenommen (Callicott et al. 1999, Braver et al. 1997). Dabei werden vermutlich bei einem höheren ‚working memory load‘ sowohl Prozesse der Aufrechterhaltung durch die Zunahme der zu speichernden Informationen wie auch Prozesse der Manipulation für die Aktualisierung der Gedächtnisinhalte und die Abschirmung dieser gegenüber Interferenzen vermehrt beansprucht. In der vorliegenden Arbeit soll der Vorteil der Möglichkeit einer parametrischen Abstufung des ‚working memory load‘ genutzt werden, um Prozesse des Working Memory in zunehmender Stärke zu beanspruchen. Bei Vorliegen von Beeinträchtigungen von Arbeitsgedächtnisprozessen in der Gruppe der schizophrenen Patienten, sollten sich die Defizite bei der Aufgabenlösung in der Patientengruppe bei höherem ‚working memory load‘ (2-back im Vergleich zu 1-back) verstärken.

Die unterschiedlichen experimentellen Settings in CDRT und CMT Aufgaben führen vermutlich auch zu Unterschieden bei der Nutzung elementarer kognitiver Teilprozesse, die zusätzlich zu Funktionen des Arbeitsgedächtnisses in die Aufgabenlösung involviert sind. Darunter werden Prozesse für die perzeptive Verarbeitung, Antwortselektion, bzw. die Umsetzung des Perzeptes in eine Handlung, sowie andere Handlungs-relevante Prozesse verstanden (Sanders 1980). So verlangen n-back-Aufgaben die Auswahl einer von mehreren möglichen motorischen Reaktionen. Damit erfordern sie den elementaren Teilprozess der Response-Selektion, d.h. die Umsetzung eines Perzeptes in eine von mehreren möglichen Antworten. Dieser elementare Teilprozess wird vermutlich in den beiden Typen von n-back-Aufgaben aufgrund der Unterschiede in den experimentellen

Anordnungen bezüglich der Anzahl von Antwortalternativen in unterschiedlicher Weise beansprucht. So erfordern beispielsweise die n-back-Aufgaben der CDRT-Version von Weinberger und Mitarbeitern (Callicott et al. 1999, 2000, Meyer-Lindenberg et al. 2001) die Auswahl aus einem Antwort-Set von vier potentiellen Antwort-Möglichkeiten. Die von Gevins (1997) ebenso wie von Braver et al. (1997) angewandte CMT-Version der n-back-Aufgaben beinhaltet dagegen nur zwei Antwortmöglichkeiten.

Vom Teilprozess der Response-Selektion ist bekannt, dass er bei ersterkrankten Neuroleptika-naiven schizophrenen Patienten bereits während der ersten Manifestation der klinischen Symptomatik beeinträchtigt ist (Krieger et al. 2001a) und auch bei chronisch erkrankten, unmedizierten schizophrenen Patienten in seinem Zeitbedarf verlängert ist (Krieger et al. 2001c).

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit besteht daher darin zu untersuchen, inwieweit die bei schizophrenen Patienten in n-back-Aufgaben vorgefundene Defizite auf Beeinträchtigungen des Response-Selektions-Teilprozesses zurückgeführt werden können, d.h. eine Störung in einem isolierbaren elementaren Teilprozess eine Störung des Arbeitsgedächtnisses vortäuscht. Obwohl die Auswirkungen der Beanspruchung zusätzlich involvierter elementarer Teilprozesse auf die Aufgabenlösung schizophrener Patienten bisher nicht explizit untersucht wurde, finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass die Defizite in n-back-Aufgaben - zumindest zum Teil – durch Defizite im Response-Selektions-Prozess erklärt werden können. So ist in CMT-Aufgaben bereits in der 0-back Kontrollaufgabe eine Verlangsamung der Patienten nachweisbar (Carter et al. 1998). Dabei beinhaltet die 0-back-Kontrollaufgabe diejenigen elementaren Teilprozesse, die auch in den Arbeitsgedächtnisaufgaben beansprucht werden, jedoch keine Arbeitsgedächtnisprozesse. Werden zusätzlich Arbeitsgedächtnisfunktionen in der 1-back Bedingung beansprucht, sind die Patienten in der Lage, sie mit einem Zeituwachs durchzuführen, der dem gesunder Kontrollprobanden entspricht. Dies bedeutet, dass bereits in der 0-back-Aufgabe eine Beeinträchtigung in den kognitiven Prozessen schizophrener Patienten vorliegt, die sich in gleicher Weise auch bei der Lösung der Arbeitsgedächtnisaufgaben abbildet, ohne dass sich eine zusätzlich mit Prozessen des Arbeitsgedächtnisses in Verbindung zu bringende Verlangsamung nachweisen lässt. Auf die Erhebung der Reaktionszeitdaten in den CDRT-Aufgaben wurde zunächst verzichtet (Callicott et al. 1999, 2000). Erst in der neueren Literatur finden sich hierzu Angaben, die jedoch auf keinerlei Unterschiede zwischen den schizophrenen und gesunden Probanden schliessen lassen (Callicott et al. 2003).

Eine Analyse der Fehlerzahlen spricht dagegen eher dafür, dass Beeinträchtigungen von Arbeitsgedächtnisfunktionen vorliegen, die nicht allein durch ein Response-Selektions-

Defizit erklärbar sind. So lassen sich sowohl in der CMT und auch in der CDRT in der 1-back Bedingung im Vergleich zur 0-back-Kontrollaufgabe bei schizophrenen Patienten mehr Fehler nachweisen als bei gesunden Personen. Es stellt sich hier jedoch die Frage, ob nicht das Vorliegen eines Defizits in einem elementaren Teilprozess bei der Lösung komplexerer Aufgaben dazu führen kann, dass sich hier stärkere Beeinträchtigungen manifestieren. So wäre denkbar, dass eine zeitliche Verzögerung eines Verarbeitungsschrittes den fehlerfreien Ablauf anderer im Prinzip ungestörter Verarbeitungsschritte beeinträchtigt. Dabei wäre es durchaus möglich, dass eine Störung in einem elementaren Teilprozess unter relativ einfachen Versuchsbedingungen noch weitgehend kompensiert werden kann, bis die Komplexität der Aufgabe diese Kompensationsmöglichkeiten überfordert. In diesem Fall wäre eine Störung dieser Funktion über einen Abfall in der Qualität der Aufgabenlösung erst dann zu erfassen, wenn der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe relativ hoch ist und könnte - sollte die Aufgabe zur Messung anderer Prozesse verwendet werden - eine Störung in anderen Prozessen vortäuschen. Als Beispiel könnte die Vorstellung dienen, wie sich mangelnde Sprachkenntnisse in einer Fremdsprache auf das Verständnis eines komplizierten in der Fremdsprache verfassten Textes auswirken würden. Während der Umgang mit einfachen Alltagsformulierungen noch weitgehend gut bewältigt werden könnte, wäre das Verständnis eines komplizierten in der Fremdsprache verfassten Textes eine Aufgabe, die zwangsläufig mit einem Abfall in der Qualität bei der Wiedergabe der im Text geschilderten Zusammenhänge einherginge. Jedoch wäre hieraus nicht die mangelnde Fähigkeit zum Verständnis von komplexen Zusammenhängen im allgemeinen aus dem Leistungsabfall abzuleiten, sondern die schlechten Sprachkenntnisse, die sich erst unter schwierigen Aufgabenbedingungen manifestierten. In der vorliegenden Arbeit interessiert deshalb auch, inwieweit die höheren Fehlerraten in n-back-Aufgaben durch einen verlängerten Zeitbedarf von Response-Selektionsprozessen erklärt werden können.

Um die Fragen der vorliegenden Arbeit zu klären, werden beide Typen von n-back-Aufgaben in einem experimentellen Setting untersucht, das einen direkten Vergleich der beiden Aufgabentypen zulässt und eine Einschätzung erlaubt, inwieweit sich die in n-back-Aufgaben zu beobachtenden Defizite auf Beeinträchtigungen in anderen elementaren kognitiven Teilprozessen zurückführen lassen. Dazu wird der klassische Ansatz der Reaktionszeitdekomposition von Donders (1886) in einer bereits von Krieger et al. (2001a, 2001c) zur Untersuchung kognitiver Teilprozesse bei schizophrenen Patienten verwendeten Untersuchungsanordnung eingesetzt (vgl. 1.3.3.1.2). Dabei wird der klassische Ansatz mit den drei Aufgaben Einfachreaktion, Stimulusdiskrimination

und Wahlreaktion um 1- und 2-back-Aufgaben vom CMT- und CDRT-Typ erweitert. Die einzelnen Aufgaben des Paradigmas sind dadurch gekennzeichnet, dass sie – mit Ausnahme des jeweils interessierenden kognitiven Teilprozesses – identische Teilprozesse für ihre Aufgabenlösung verlangen, d.h. perzeptive und motorische Prozesse durch die Verwendung einer vergleichbaren experimentellen Anordnung in gleicher Art gefordert werden. Entsprechend dieses Ansatzes sollte die Beanspruchung zusätzlicher Teilprozesse zu einer Verlängerung der Verarbeitungszeiten im Vergleich zu der jeweiligen Kontrollaufgabe führen, d.h. bei Beanspruchung von Working Memory-Prozessen in der CDRT sollte der Zeitbedarf im Vergleich zu einer Wahlreaktionsaufgabe steigen. Durch den in der CMT zusätzlich geforderten Vergleichsprozess sollte die Verarbeitungszeit im Vergleich zur CDRT weiter ansteigen. Liegen bei schizophrenen Patienten Defizite dieser Funktionen vor, sollte der Anstieg in den Reaktionszeiten in der Patientengruppe dabei stärker ausgeprägt sein als in einer Gruppe gesunden Kontrollprobanden.

Für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit sollen ersterkrankte Neuroleptika-naive schizophrene Patienten untersucht werden. Sie bilden ein relativ homogenes Patientenkollektiv. Dies ist für die Erfassung spezifischer kognitiver Defizite einer heterogenen Patientenstichprobe vorzuziehen, da kognitive Störungen in Abhängigkeit von vielen Faktoren wie dem Medikationsstatus oder der Dauer der Erkrankung variieren und so zusätzliche Streuung in den Messdaten erzeugen. Obwohl es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass auch bei ersterkrankten, Neuroleptika-naiven Patienten Störungen von Arbeitsgedächtnisfunktionen vorliegen, existieren bis jetzt keine Studien mit n-back-Aufgaben bei dieser Substichprobe. Das Gros der in den meisten Studien mit n-back-Aufgaben untersuchten Patienten bilden chronisch erkrankte, medizierte Patienten. Nur in wenigen Studien (Meyer-Lindenberg et al. 2001, Abi-Dargham et al. 2002, Bertolino et al. 2000) wurde die Behandlung mit Neuroleptika vor den Untersuchungen für etwa zwei Wochen unterbrochen. Die Ergebnisse dieser Studien unterscheiden sich zwar nicht von denjenigen, die medizierte Patienten eingeschlossen haben. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass sekundäre Einflüsse auf die Kognition, verursacht durch den langjährigen Krankheitsverlauf oder den pharmakologischen Status, auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden können (vgl. Honey et al. 2002).

Daher ist ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit zu überprüfen, ob sich die in der Literatur beschriebenen Arbeitsgedächtnis-Defizite in n-back-Aufgaben auch für die Substichprobe ersterkrankter, Neuroleptika-naiver Schizophrenen nachweisen lassen.

Dies würde für Beeinträchtigungen von Arbeitsgedächtnisfunktionen als ein primäres kognitives Defizit bei Schizophrenen sprechen.

Die Fragen, die in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden sollen, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1) Lassen sich für die Gruppe erkrankter, Neuroleptika-naiver schizophrener Patienten Beeinträchtigungen in Zeitbedarf und Qualität bei der Lösung von n-back-Aufgaben nachweisen? Dabei wird vermutet, dass sich Störungen des Arbeitsgedächtnisses bereits früh im Krankheitsverlauf, d.h. bereits bei der ersten Exazerbation, nachweisen lassen.

2) Lassen sich beobachtete Beeinträchtigungen bei schizophrenen Patienten in n-back-Aufgaben als Defizite in Funktionen des Arbeitsgedächtnisses interpretieren ?

Wenn ja,

- sollten sich die Unterschiede zwischen den Gruppen akzentuieren, wenn in der CMT im Vergleich zur CDRT ein zusätzlicher Vergleichsprozess mit den online gehaltenen Informationen gefordert wird
- sollten sich die Unterschiede in beiden Typen von n-back-Aufgaben zwischen den Gruppen akzentuieren, wenn der ‚working memory load‘ von 1-back auf 2-back gesteigert wird
- sollte der Unterschied zwischen den Gruppen über das vermutlich in der Wahlreaktionsaufgabe bei der schizophrenen Probandengruppe auftretende Response-Selektions-Defizit hinausgehen.

Im Falle des Zeitbedarfes sollte sein Anstieg bei der Lösung von n-back-Aufgaben im Vergleich zur 0-back Kontrollaufgabe (Wahlreaktionsaufgabe) in der schizophrenen Gruppe stärker sein als in der gesunden Kontrollstichprobe.

Im Falle der Qualität sollte sich kein Zusammenhang zwischen dem erhöhten Zeitbedarf der Patienten in Wahlreaktionsaufgaben und der zu erwartenden niedrigeren Qualität der Aufgabenlösung in den n-back-Aufgaben zeigen, d.h. die Aussage: „je stärker die Defizite in der Wahlreaktionsaufgabe, desto deutlicher der Abfall der Qualität“ sollte sich nicht erfüllen.

3. Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurde die Akkuratheit und der Zeitverbrauch bei der Bearbeitung verschiedener Reaktionszeit-Aufgaben bei ersterkrankten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht.

3.1 Unabhängige Variablen

3.1.1 Unabhängige Variable 1: Gruppenzugehörigkeit

Es wurden je 12 schizophrene Patienten und 12 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die Zugehörigkeit zu den beiden Gruppen bildet die erste unabhängige Variable.

Die Gruppe der schizophrenen Patienten bestand aus 12 Neuroleptika-naiven Probanden, die wegen ihrer ersten schizophrenen oder schizophreniformen Episode als Patienten des Zentrums für Psychiatrie der Justus-Liebig-Universität, Giessen, aufgenommen wurden. Die Diagnosestellung erfolgte nach den DSM-IV Kriterien (APA 1998). Die Diagnose stützte sich neben einer ausführlichen Anamnese mit den Patienten auf zusätzlich erhältliche Angaben aus der Fremdanamnese, z. B. von Familienangehörigen und durch weitere Beobachtung auf der Station. Schliesslich wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen aus deren weiterem Krankheitsverlauf die Klassifikation entsprechend den DSM-IV Kriterien zu 295.1 oder 295.3 erfolgte. Die Patienten wurden innerhalb der ersten zwei Tage nach Aufnahme in die Klinik vor Beginn der pharmakologischen Behandlung untersucht, d.h. alle Probanden waren Neuroleptika-naiv.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung waren das aktuelle oder frühere Vorliegen neurologischer Erkrankungen, Verletzungen im Kopfbereich, Alkohol- oder Drogenabusus, sowie alle durch Medikamente oder Erkrankungen aus anderen Fachbereichen zu erklärende Zustände mit Auswirkung auf die ZNS-Funktionen.

Vor der Teilnahme an der Untersuchung wurden die Probanden durch den behandelnden Arzt über die Ziele der Untersuchung aufgeklärt und um ihre Einwilligung zu der Teilnahme gebeten. Sie wurden darauf hingewiesen, daß eine Verweigerung an der Untersuchung keine nachteiligen Folgen für sie haben würde und sie die Untersuchung jederzeit ohne Angaben von Gründen abbrechen könnten.

Der psychopathologische Zustand der Patienten wurde von erfahrenen Ärzten anhand der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay et al. 1987) bewertet. Die PANSS erfasst 3 psychopathologische Bereiche: positive Symptome wie Wahnideen, Halluzinationen, u.a. (in 7 Items mit einem Wertebereich von jeweils 1-7 pro Item, maximal erreichbarer Punktwert: 49), negative Symptome wie Affektverarmung, emotionaler Rückzug, u.a. (in 7 Items mit einem Wertebereich von jeweils 1-7, maximal erreichbarer Punktwert: 49) und allgemeine Symptome wie Angst, Depressivität, u.a. (in 16 Items mit einem Wertebereich von jeweils 1-7, maximal erreichbarer Punktwert: 112). In einem Gesamtscore kann die Schwere des psychopathologischen Zustandes ausgedrückt werden (maximal erreichbarer Punktwert: 210).

Neben diesem Fremdrating beurteilten die Patienten paranoide und depressive Symptome in einem Selbstrating, der Paranoid-Depressivitäts-Skala (PD-S, von Zerssen, 1976). In der PD-S liegt der maximal erreichbare Wert (maximales Beeinträchtigtsein) bei 64 für die Subskala „Paranoia“ und bei 64 für die Subskala „Depressivität“.

In der untersuchten Patientenstichprobe lag der Gesamt-PANSS-Score bei 88.6 (+/- 19.4 Standardabweichung (SD)). Dabei zeigten sich mittlere Punktwerte in den Subskalen von 20.7 (+/- 4.8 SD) für positive Symptome, 22.7 (+/- 8.3 SD) für negative Symptome und 45.2 (+/- 10.6 SD) für allgemeine Symptome.

In der Selbstbeurteilung mit der PD-S war der durchschnittliche Score für paranoide Symptome bei 15.1 (+/- 12.3 SD) und für depressive Symptome bei 16.0 (+/- 11.8 SD).

Für jeden der Patienten wurde ein gesunder Kontrollproband entsprechend dem Alter, dem Geschlecht und dem Bildungsgrad untersucht. Keiner der Kontrollprobanden hatte eine psychiatrische oder neurologische Erkrankung in der Eigen- oder Familienanamnese. Ebenso galten Verletzungen im Kopfbereich, Alkohol- oder Drogenabusus als Ausschlusskriterien.

Die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden setzte sich aus Personen zusammen, die über Aushänge für die Untersuchung angeworben wurden. Für die Teilnahme an der Untersuchung wurde ein geringer Betrag an die Kontrollprobanden entrichtet.

Beide Gruppen setzten sich aus 6 Frauen und 6 Männern zusammen. Alle Probanden waren Rechtshänder (Händigkeitsskala, Annett 1965).

Die schizophrenen Patienten waren im Durchschnitt 24,5 Jahre (+/- 5.8 SD) alt, die gesunden Kontrollprobanden 25.8 Jahre (+/- 6.2 SD). Beide Gruppen waren somit in bezug auf das Alter vergleichbar (unabhängiger t-test, zweiseitig: $t=0.48$, $p=0.633$).

3.1.2 Unabhängige Variable 2: Aufgabentypen

Während der Untersuchung bearbeiteten die Probanden verschiedene Aufgaben im Rahmen eines Reaktionszeiterlegung-Paradigmas. Die Aufgaben waren so konstruiert, dass jede einzelne Aufgabe im Vergleich zu einer weiteren (Kontroll-)Aufgabe bei ihrer Lösung einen zusätzlichen kognitiven Teilprozess beanspruchte (vgl. 1.3.2). Die Nutzung anderer für die Aufgabenlösung notwendigen Teilprozesse wurde dabei konstant gehalten. So wurden in allen Aufgaben die gleichen Stimuli verwendet und eine vergleichbare motorische Reaktion gefordert. Dagegen unterschieden sich die einzelnen Aufgaben in den Anweisungen, die die Probanden befolgen sollten. Durch Subtraktion der Reaktionszeiten zwischen den Aufgaben lässt sich der Zeitbedarf für den jeweils interessierenden kognitiven Subprozess schätzen.

3.1.2.1 Untersuchungsanordnung und Stimulusmaterial

Das visuelle Reizmaterial bestand in jeder Aufgabe aus zwei unterschiedlichen Stimulus-Typen (Dreiecke und Quadrate, 30 pro Aufgabe), die mit gleicher Wahrscheinlichkeit in zufälliger Reihenfolge auf dem Display präsentiert wurden. Die Darbietung der Reize erfolgte auf einem 17'' Computerbildschirm (800*600 Pixel, Abstand zwischen Proband und Bildschirm 1,5 m).

Zusätzlich zu den Stimuli erschien zu Beginn jeder Aufgabe ein Startfeld und ein Zielfeld, respektive 2 Zielfelder in Aufgaben, die die Auswahl einer von zwei möglichen Reaktionen erforderten (s. 3.1.2.2). Die Zielfelder waren in gleicher Entfernung zur Startfläche angeordnet. Die Probanden hatten die Aufgabe, nach Erscheinen eines Stimulus einen Cursor vom Startfeld auf das adäquate Zielfeld zu bewegen. Sie waren dabei instruiert, die Aufgabe präzise so schnell wie möglich auszuführen.

Zur Steuerung der Bewegungen des Cursors wurde ein Graphik-Tablett (WACOM, Ultrapad III, A3) verwendet, das vor dem Bildschirm angeordnet war (s. Abb. 3.1). Die Bewegungen des Stiftes auf dem Tablett wurden in Bewegungen des Cursors auf dem Bildschirm umgesetzt. Die Positionsänderungen im Raum wurden dabei als x- und y-Positionen mit einer Abtastrate von 200 Hz registriert.

Die Probanden konnten die Geschwindigkeit der Untersuchung ihren individuellen Fähigkeiten dadurch anpassen, daß die Präsentation des nächsten Stimulus jeweils erst erfolgte, wenn der Cursor auf dem Startfeld positioniert war. Nach einem variablen Intervall von 2-4 sec erschien daraufhin ein Stimulus innerhalb eines umrahmten Feldes. Die Antwort musste danach innerhalb der nächsten 4 sec initialisiert werden. Wurde

dieser Zeitrahmen nicht eingehalten, wurde die Antwort als falsch gewertet. Während der Stimulus für 50 ms auf dem Bildschirm zu sehen war, blieben der Cursor, das Startfeld und das Zielfeld, (bzw. die Zielfelder) kontinuierlich während der gesamten Aufgabe für den Probanden sichtbar.

Die Versuchsanordnung entspricht der von Krieger et al. (2001a, c) verwendeten.

Abb. 3.1: Untersuchungsanordnung

Stimulus-Material und Instruktionen

A)



SRT/ Einfachreaktion-Aufgabe

Anweisung: „Sie werden jetzt Dreiecke und Vierecke auf dem Bildschirm sehen. Jedes Mal, wenn ein Dreieck oder Viereck erscheint, sollen Sie den Cursor so schnell wie möglich von dem Startkreis zu einem Zielkreis fahren.“

SDT/ Stimulus-Diskrimination-Aufgabe

Anweisung: „Jetzt werden Sie wieder Dreiecke und Vierecke sehen. Diesmal sollen Sie aber nur dann, wenn ein Dreieck auftaucht, so schnell Sie können auf den Ziel-Kreis fahren. Bei einem Viereck bleiben Sie bitte auf dem Start-Kreis stehen.“

B)



CRT/ Wahlreaktion- Aufgabe

Anweisung: „Jetzt werden Sie noch einmal Dreiecke und Vierecke sehen. Diesmal gibt es jedoch nicht einen Ziel-Kreis, sondern zwei Zielfelder, eines für ‘Quadrat’, das andere für ‘Dreieck’. Wenn ein Dreieck auftaucht, sollen Sie nun so schnell wie möglich auf das Zielfeld für ‘Dreieck’ fahren. Taucht dagegen ein Quadrat auf, fahren Sie auf das Zielfeld für ‘Quadrat’.

C)

**1- back-CDRT**

Anweisung: „Diesmal werden Dreiecke und Vierecke und zwei Ziel-Kreise auf dem Bildschirm zu sehen sein. Wieder sollen Sie immer dann, wenn ein Dreieck oder ein Viereck erscheint, so schnell wie möglich reagieren. Jedoch sollen Sie diesmal auf den Ziel-Kreis fahren, der dem vorhergehenden Zeichen entspricht. Wenn das aktuelle Bild ein Dreieck war und das vorhergehende ein Quadrat, sollen Sie also auf den Kreis für 'Quadrat' fahren.“

2- back-CDRT

Anweisung: „Diese Aufgabe gleicht der vorhergehenden. Es gibt nur einen Unterschied: Sie sollen nun auf das Zielfeld fahren, das dem vorvorhergehenden Zeichen entspricht. Also nicht auf das vorhergehende Bild reagieren, sondern auf das davor.“

D)

**1- back-CMT**

Anweisung: „Wieder erscheinen Dreiecke und Quadrate auf dem Bildschirm. Aber es gibt zwei Zielkreise: für 'gleich' und 'ungleich'. Jedes Mal, wenn ein Bild erscheint, sollen Sie jetzt bestimmen, ob das aktuelle und das vorhergehende Bild gleich oder ungleich sind.“

2- back-CMT

Anweisung: „Die nächste Aufgabe ist fast wie die letzte. Es gibt nur einen Unterschied: Sie sollen nun das aktuelle Bild mit dem vorvorhergehenden vergleichen. Also nicht mit dem vorhergehenden, sondern mit dem davor.“

3.1.2.2 Aufgabentypen

Das Reaktionszeitzerlegung-Paradigma setzte sich aus fünf Aufgabentypen zusammen: einer Einfachreaktion-Aufgabe (simple reaction task= SRT), einer Stimulus-Diskriminationsaufgabe (stimulus discrimination task= SDT), einer Wahlreaktionsaufgabe (choice reaction task = CRT) sowie zwei n-back-Aufgaben: einer CDRT und einer CMT. Die beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben wurden parametrisch in zwei Stufen als 1-back und 2-back eingesetzt.

Die SRT, SDT und CRT werden analog der Arbeit von Krieger et al. (2001a, c) verwendet. Sie stellen die drei klassischen Aufgaben des Reaktionszeitdekompositionsansatzes dar, wie er von Donders (1868) zur Isolierung von elementaren Teilprozessen eingeführt wurde.

Dieser Ansatz wird um die beiden n-back-Aufgaben erweitert, die an die beiden Typen in der Literatur existierenden n-back-Aufgaben (vgl. 1.3.3.2.3.1) angelehnt konstruiert wurden.

Die in den einzelnen Aufgaben geforderten Reaktionen werden in Abbildung 3.2 exemplarisch für eine Sequenz von Stimuli veranschaulicht.

Einfachreaktion-Aufgabe (SRT)

In der Einfachreaktionsaufgabe wird der Proband instruiert, auf jeden Stimulus, unabhängig vom Typus, durch das Anfahren des Zielfeldes zu reagieren. Dabei beinhaltet die Einfachreaktion nach Sanders (1980) als Teilprozesse die Reizregistrierung, Merkmalserkennung, Vorbereitung der motorischen Bewegung und deren Ausführung.

Stimulusdiskrimination-Aufgabe (SDT)

In der zweiten Aufgabe, der Stimulusdiskrimination-Aufgabe, wird die Einfachreaktion-Aufgabe durch die Notwendigkeit eines Stimulusdiskriminations-Prozesses erweitert. Die Probanden haben hier die Aufgabe, nur bei Präsentation von Stimuli einer der zwei Stimulusklassen (Dreiecke) mit Anfahren der Zieltaste zu reagieren. Die andere Stimulusklasse (Quadrate) soll dagegen ignoriert werden, d.h. die Probanden sollen den Stift auf der Ruhetaste lassen und keine motorische Reaktion ausführen. Durch diese Anweisung muß der Proband für eine adäquate Reaktion die beiden Stimulustypen diskriminieren. Die Dauer des Subprozesses der Stimulusdiskrimination läßt sich durch Subtraktion der Verarbeitungszeiten zwischen SDT und SRT schätzen.

Wahlreaktionsaufgabe (CRT)

In der Wahlreaktionsaufgabe sollen Reize der beiden Stimulusklassen mit zwei unterschiedlichen motorischen Reaktionen beantwortet werden, d.h. mit dem Anfahren eines von zwei Zielfeldern entsprechend der zugeordneten Reizklasse. Im Vergleich zur SDT wird hier der Teilprozess der Antwortselektion notwendig. Durch die Subtraktion der Reaktionszeiten in der SDT von der CRT wird die Dauer des Teilprozesses der Antwortselektion geschätzt.

Die Wahlreaktionsaufgabe entspricht einer 0-back-Aufgabe.

1- back-Continuous Delayed Response Task (1-back-CDRT)

Die 1-back-Aufgabe als Continuous Delayed Response Task (CDRT) gleicht der CRT mit der Ausnahme, daß die Antwort sich auf den Stimulus, der vor dem aktuell präsentierten Reiz gezeigt wurde, beziehen soll (z. B. bei einem Dreieck, der aktuell auf dem Bildschirm erscheint und einem eins zuvor präsentierten Quadrat soll der Proband das Zielfeld, das dem Quadrat entspricht, ansteuern, s. Abb. 3.2). Über die Zeitdifferenz zwischen der CRT und 1-back-CDRT kann die Dauer der zusätzliche benötigten Prozesse des Arbeitsgedächtnisses geschätzt werden.

2- back-Continuous Delayed Response Task (2-back-CDRT)

In der 2-back-CDRT soll die Antwort auf den zwei Stimuli zuvor präsentierten Reiz erfolgen. Im Vergleich zur 1-back wird hier der ‚working memory load‘ (vgl. 1.3.3.2.3.1) erhöht. Im Vergleich zur 1-back-CDRT steigt die Anzahl der Informationen, die im Arbeitsgedächtnis unter Beibehaltung der zeitlichen Informationen bezüglich der Reihenfolge der Präsentation aufrechterhalten werden muss. Gleichzeitig zu erhöhten Anforderungen an die „maintenance“- Funktionen werden auch Prozesse der „manipulation“ stärker beansprucht, da bei der Aktualisierung des Arbeitsspeichers vermutlich mehr Informationen umsortiert werden müssen.

1- back-Continuous Matching Task (1-back-CMT)

In der 1-back-CMT haben die Probanden die Aufgabe, den aktuell präsentierten Stimulus mit dem 1-back, d.h. dem vorhergehenden, zu vergleichen. Durch Subtraktion zwischen 1-back-CMT und CRT lässt sich auch hier der Zeitbedarf für die im Vergleich zur einfachen Wahlreaktion geforderten Arbeitsgedächtnisprozesse schätzen. Die 1-back-CMT-erfordert im Vergleich zur 1-back-CDRT einen zusätzlichen Vergleichsprozess (Nickerson 1965). Die Dauer dieses Prozesses kann durch Subtraktion der 1-back-CDRT von der 1-back-CMT geschätzt werden. Die Zielfelder sind in dieser Aufgabe entsprechend dem geforderten gleich/ verschieden Urteil als „gleich“ und „ungleich“

gekennzeichnet. Die Probanden werden instruiert, bei Übereinstimmung des aktuellen Stimulus mit dem zuvor präsentierten das Zielfeld als „gleich“, bei fehlender Übereinstimmung das als „ungleich“ gekennzeichnete Zielfeld zu befahren. (Ist z.B. der aktuelle Reiz ein Dreieck und der davor präsentierte ein Quadrat, dann sollte das Zielfeld mit der Kennzeichnung „ungleich“ angesteuert werden. Sind dagegen beide Stimuli – der aktuelle und der zuvor präsentierte - vom gleichen Typ, z.B. Quadrate – sollte die Antwort auf das Zielfeld „gleich“ erfolgen). Das Stimulusmaterial wurde so konstruiert, daß geich und verschieden Urteile jeweils in 50% der Reaktionen die korrekte Antwort darstellen.

2- back-Continuous Matching Task (2-back-CMT)

Entsprechend der 2-back Bedingung in der CDRT wurde auch die CMT zusätzlich als 2-back präsentiert. Analog der 1-back-CMT war in der 2-back Anordnung die Übereinstimmung, respektive fehlende Übereinstimmung zwischen dem aktuellen Stimulus und dem zwei Stimuli zuvor präsentierten Reiz gefragt. Die in der 2-back-Aufgabe im Vergleich zur 1-back-Aufgabe zusätzlich involvierten Prozesse sollten denen entsprechen, die auch bei Erhöhung des ‚working memory load‘ von 1- auf 2-back in der CDRT-Aufgabe gefordert werden.

STIMULUS SEQUENCE	□ △ □ △ □ □ □ △ □ △ △ △
RESPONSE SEQUENCES	
SIMPLE REACTION	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
STIMULUS DISCRIMINATION	- ○ - ○ - - - ○ - ○ ○ ○
CHOICE REACTION (0-BACK)	□ △ □ △ □ □ □ △ □ △ △ △
1-BACK	- □ △ □ △ □ □ □ △ □ △ △
1-BACK + same/different judgement	- ≠ ≠ ≠ ≠ = = ≠ ≠ ≠ = =
2-BACK	- - □ △ □ △ □ □ □ △ □ △
2-BACK + same/different judgement	- - = = = ≠ = ≠ = = ≠ =

Abb. 3.2: Beispiele für präsentierte Stimuli und geforderte Reaktionen in den verschiedenen Aufgaben des erweiterten Reaktionszeit-Dekompositions-Ansatzes

3.2 Abhängige Variablen (AV)

Als abhängige Variablen wurden die Qualität und der Zeitbedarf der Aufgabenlösung erfasst. Die Qualität der Aufgabenlösung wurde als Prozentsatz der korrekten Antworten ausgedrückt.

Zusätzlich wurde die Geschwindigkeit durch die Messung der Reaktionszeit einer Aufgabe bestimmt. Die Reaktionszeit war definiert als die Zeit zwischen dem Erscheinen des Stimulus auf dem Display und dem Erreichen des Zielfeldes (Meßgenauigkeit 5 ms). Für jede der Aufgaben wurde der Median der Reaktionszeiten (RT) aus den korrekten Antworten der 30 Trials für jeden Probanden errechnet.

3.3 Versuchsplan

Aus den unabhängigen Variablen ergibt sich ein zweifaktorielles Untersuchungsdesign mit dem unabhängigen Faktor „Gruppe“ mit den 2 Stufen „Gesunde Kontrollprobanden“ und „Ersterkrankte, unmedizierte schizophrene Patienten“ und dem Messwiederholungsfaktor „Aufgabe“ (7 Stufen: SRT, SDT, CRT, 1-back-CDRT, 1-back-CMT, 2-back-CDRT, 2-back-CMT) (s. Tab. 3.1).

Tab. 3.1: Versuchsdesign

Faktor: Aufgabe	Faktor: Gruppe	
	Gesunde Kontrollen	Schizophrene Patienten
Einfach-Reaktionsaufgabe		
Stimulus-Diskriminations-Aufgabe		
Wahlreaktionsaufgabe		
1-back-CDRT		
2-back-CDRT		
1-back + Gleich/ Verschieden-Urteil (CMT)		
2-back + Gleich/ Verschieden-Urteil (CMT)		

3.4 Statistik

Vom ursprünglich geplanten statistischen Vergleich der 1-back- und 2-back Konditionen der CDRT- und CMT- Aufgaben (Gruppe x Aufgabe x n-back ANOVA) musste abgesehen werden, da 50% der schizophrenen Patienten die Fortführung der 2-back Kondition nach wenigen Versuchen verweigerten. Das experimentelle Design reduzierte sich damit von einem 2x7- Design zu einem 2x5- Design.

Der Prozentsatz der korrekten Antworten ebenso wie der Median der Reaktionszeiten wurde mit Hilfe einer 2x5 ANOVA mit dem unabhängigen Faktor „Gruppe“ und dem Meßwiederholungsfaktor „Aufgabe“ analysiert. Die Freiheitsgrade wurden nach Greenhouse und Geisser (1959) korrigiert.

Für eine weitere explorative Beschreibung der Unterschiede wurden Paarvergleiche zwischen den Gruppen respektive den einzelnen Aufgaben mit Hilfe unabhängiger, respektive abhängiger zweiseitiger t-Tests verwendet. Beim Vorliegen von Varianzhomogenität (Levene-Test) wurden die Freiheitsgrade angepaßt. Zusätzlich wurden Effektstärken (d , $d = t / \sqrt{((n_1 * n_2) / (n_1 + n_2))}$, Cohen 1969) berechnet, um die Bedeutung statistischer Unterschiede bezüglich einer Trennung der Patienten- und Kontrollstichprobe einschätzen zu können.

Darüber hinaus wurden - entsprechend dem klassischen Ansatz der Reaktionszeiterlegung nach Donders (1868) - die Differenzen der Reaktionszeiten zwischen den Aufgaben errechnet, um den Zeitbedarf für die hypothetisch zusätzlich in die Aufgabenlösung involvierten kognitiven Teilprozesse zu schätzen. Liessen sich auf einer Stufe der Aufgaben Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen, wurde dieser Unterschied bei der Analyse der Gruppenunterschiede in den folgenden Aufgaben durch Subtraktion der Verarbeitungszeiten berücksichtigt. Vom speziellen Interesse war hier die Auswirkung eines zu erwartenden Unterschiedes zwischen den Gruppen beim Prozess der Antwortselektion auf die Gruppenunterschiede in den Arbeitsgedächtnisaufgaben.

Um den Einfluss von zu erwartenden verlängerten Verarbeitungszeiten in Wahlreaktionsaufgaben auf den Ablauf von Prozessen des Arbeitsgedächtnisses und deren erwarteten Beeinträchtigungen in der Patientenstichprobe weiter zu untersuchen, wurden Korrelationen zwischen den Verarbeitungszeiten in der CRT und den Maßen der beiden n-back-Aufgaben bestimmt.

4. Ergebnisse

Während der Durchführung der Untersuchung stellte sich das Problem, daß im Gegensatz zu den Kontrollprobanden (0%) in der Gruppe der schizophrenen Patienten 50% der Probanden eine Durchführung der 2-back Versionen der Tasks verweigerten, da sie diese als zu schwierig erlebten. Von den 6 Patienten, die die 2-back-Aufgaben zu Ende gelöst haben, erreichten lediglich 2 Probanden Prozentsätze korrekter Antworten über der zu erwarteten zufälligen Quote.

Aus diesem Grund wird die Auswertung auf die 1-back Bedingung beschränkt. Fehlerraten und Reaktionszeiten der 2-back Bedingung werden jedoch für die gesunden Personen zu deskriptiven Zwecken mitberichtet.

4.1 Qualität der Aufgabenlösung

In Abbildung 4.1 sind die Prozentwerte der korrekten Antworten für die gesunden Kontrollprobanden (HC) und die schizophrenen Patienten (SC) für die 5 Aufgaben des Reaktionszeiterlegung- Paradigma dargestellt. Die Prozentsätze der korrekten Antworten in den 2-back Aufgaben sind ergänzend nur für die Gruppe der Kontrollprobanden angegeben (s.o.). Die Mittelwerte und die Standardabweichung in den einzelnen Aufgabentypen sind ergänzend in Tabelle 4.1 wiedergegeben.

In der 2x5-ANOVA sind signifikante Haupteffekte für die Faktoren „Gruppe“ und „Aufgabentyp“ nachweisbar (vgl. Tab. 4.2). Die Auswirkungen beider Faktoren sind jedoch voneinander abhängig - es ergab sich eine signifikante Interaktion: Der Unterschied in der Qualität der Aufgabenlösung zwischen gesunden Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten ist abhängig vom Aufgabentyp („Gruppe“ x „Aufgabe“ $F=17.24$, $p<.0001$).

Tab. 4.3 gibt die Ergebnisse der statistischen Vergleiche zwischen Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten für die einzelnen Aufgabentypen mit Hilfe von unabhängigen t-Tests zusammen mit den dazugehörigen Effektstärken an.

In den Prozentwerten der korrekten Antworten unterschieden sich die schizophrenen Patienten in den ersten drei Aufgaben des Paradigmas (Einfachreaktion-, Stimulus-Diskrimination- und Wahlreaktionsaufgabe) nicht von ihren gesunden Kontrollprobanden. Erst in den Aufgaben, die eine verzögerte Wiedergabe der Antworten erforderten, zeigte sich ein Abfall in der Qualität der Aufgabenlösung in der Gruppe der Schizophrenen gegenüber den Kontrollprobanden. In der 1-back-CDRT-Version fiel die Performance bei

schizophrenen Patienten gegenüber der Wahlreaktionsaufgabe deutlich ab (SC: 1-back-CDRT vs. CRT: $t=5.91$, $p=.00001$). Während dessen änderte sich die Performance bei gesunden Kontrollprobanden nicht signifikant (HC: 1-back-CDRT vs. CRT: $t=0.94$, $p=.365$).

Wenn Vergleichsprozesse in der CMT-Version der n-back-Aufgaben erforderlich waren, fiel die Genauigkeit der Aufgabenlösung bei gesunden Kontrollprobanden signifikant ab (HC: 1-back-CMT vs. 1-back-CDRT: $t= 2.66$, $p=.022$). Ein derartiger Leistungsabfall ließ sich jedoch bei schizophrenen Patienten nicht nachweisen (SC: 1-back-CMT vs. 1-back-CDRT: $t= -1.21$, $p=.253$). Dennoch waren die schizophrenen Patienten auch in der 1-back-CMT signifikant schlechter als die Gesunden (1-back-CMT: HC vs. SC: $t=3.50$, $p=.004$). Die beste Gruppentrennung für den prozentuellen Anteil der korrekten Antworten, ausgedrückt über die Effektstärke, wurde in der 1-back-CDRT erreicht ($d=2.27$). (Effektstärken in den anderen Aufgaben zum Vergleich: SRT: $d=0.23$, SDT: $d=0.07$, CRT; $d=0.19$, 1-back-CMT: $d=1.43$).

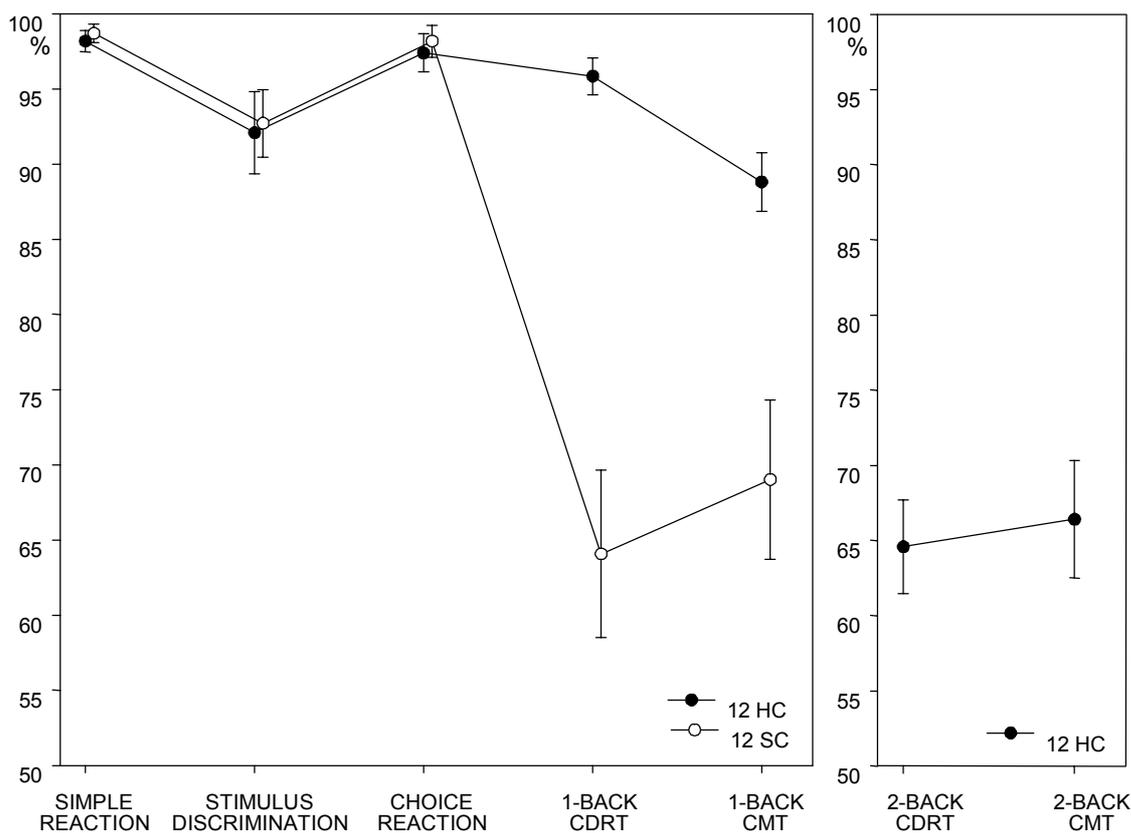


Abbildung 4.1: Prozent korrekter Antworten: Mittelwerte und Standardfehler für die Prozen-te korrekter Antworten in den Gruppen gesunder und schizophren erkrankter Personen für die 5 Aufgabentypen zusammen mit den Werten der gesunden Personen in der 2-back Version der beiden n-back-Aufgaben

Tabelle 4.1: Prozent korrekter Antworten: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Prozente korrekter Antworten in den Gruppen gesunder (HC) und schizophren erkrankter Personen (SC) für die 5 Aufgabentypen

	HC		SC			
	% CORRECT					
SRT	98.2	+/- 2.5	98.7	+/- 2.1		
SDT	92.1	+/- 9.5	92.7	+/- 7.8		
CRT	97.4	+/- 4.4	98.2	+/- 3.6		
1- back CDRT	95.8	+/- 4.3	64.1	+/- 19.3		
1- back CMT	88.8	+/- 6.7	69.0	+/- 18.4		
2- back CDRT	64.6	+/- 10.8		/		
2- back CMT	66.4	+/- 13.5		/		

Tab. 4.2: Prozent korrekter Antworten: Ergebnisse der 2x5-ANOVA mit dem 2-Stufen Faktor „Gruppe“ und dem 5- Stufen Meßwiederholungsfaktor „Aufgabe“ (Greenhouse-Geisser (1959) korrigiert)

	df ₁	df ₂	F	p
Gruppe	1	22	17.7	.0004
Aufgabentyp	2.1	45.5	27.3	<.00000001
Gruppe x Aufgabentyp	2.1	45.5	17.2	.000002

Tab. 4.3: Prozent korrekter Antworten: Ergebnisse der Gruppenvergleiche getrennt für die 5 Aufgabentypen (unabhängige t-test, zwei-seitig) mit den dazugehörigen Effektstärken d

	df	t	p		Effektstärke d
SRT	22	0.56	.583	ns	0.23
SDT	22	0.18	.861	ns	0.07
CRT	22	0.48	.640	ns	0.19
1-back-CDRT	12.1	5.57	.0001	***	2.27
1-back-CMT	13.9	3.50	.004	**	1.43

4.2 Zeitbedarf der Aufgabenlösung

Die Abb. 4.2a stellt die Reaktionszeiten für die schizophrenen Patienten und die gesunden Kontrollprobanden zusammen mit den Standardabweichungen in den fünf für beide Gruppen ausgewerteten Aufgaben des Reaktionszeitzerlegung-Paradigma dar. Analog der Darstellung der Prozentwerte der korrekten Antworten in der Abb. 4.1 werden auch hier die Reaktionszeiten der Kontrollprobanden für die 2-back-CDRT und die 2-back-CMT zu deskriptiven Zwecken abgebildet. Die Mittelwerte der Reaktionszeiten und die Standardfehler sind in Tab. 4.4 wiedergegeben.

Die 2x5-ANOVA zeigt einen signifikanten Haupteffekt des Faktors „Gruppe“ („Gruppe“: $F=28.21$, $p<.0001$, vgl. Tab. 4.5). Abb.4.2a zeigt, daß schizophrene Patienten in allen Aufgaben mehr Zeit für die Aufgabenlösung brauchen als ihre gesunden Kontrollen. Die Art der Aufgabe beeinflusst die Reaktionszeiten (Haupteffekt „Aufgabentyp“) und die Grösse des Unterschiedes zwischen den Gruppen („Gruppe“ x „Aufgabe“: $F=11.01$, $p<.0001$).

Tabelle 4.4: Reaktionszeiten: Mittelwerte und Standardabweichungen für die Reaktionszeiten in den Gruppen gesunder (HC) und schizophren erkrankter Personen (SC) für die 5 Aufgabentypen

	HC		SC	
	REAKTIONSZEIT			
SRT	384.8	+/- 68.1	471.5	+/- 122.6
SDT	545.8	+/- 79.2	648.8	+/- 116.6
CRT	579.8	+/- 32.6	744.7	+/- 138.7
1- back CDRT	600.9	+/- 129.3	1057.9	+/- 226.4
1- back CMT	868.3	+/- 108.8	1147.2	+/- 253.1
2- back CDRT	807.3	+/- 282.1		/
2- back CMT	1170.2	+/- 280.9		/

Tab. 4.5: Reaktionszeiten: Ergebnisse der 2x5-ANOVA mit dem 2-Stufen Faktor „Gruppe“ und dem 5- Stufen Meßwiederholungsfaktor „Aufgabe“ (Greenhouse-Geisser (1959) korrigiert)

	df ₁	df ₂	F	p
Gruppe	1	22	28.2	.000002
Aufgabentyp	2.4	52.9	92.3	<.00000001
Gruppe x Aufgabentyp	2.4	52.9	11.0	.00003

Tab. 4.6: Reaktionszeiten: Ergebnisse der Gruppenvergleiche getrennt für die fünf Aufgabentypen (unabhängige t-test, zweiseitig) mit den dazugehörigen Effektstärken d

	df	t	p		Effektstärke d
SRT	17.2	2.14	.047	*	0.87
SDT	22	2.53	.019	*	1.04
CRT	12.2	4.01	.001	**	1.64
1-back CDRT	22	6.07	.000004	****	2.48
1-back CMT	14.9	3.51	.003	**	1.43

Tab. 4.6 zeigt die Ergebnisse der statistischen Vergleiche zwischen den Gruppen getrennt für die einzelnen Aufgabentypen. Dabei zeigen sich in allen Aufgaben statistisch bedeutsame Unterschiede zwischen gesunden Personen und schizophrenen Patienten. Die Effektstärken weisen jedoch auf eine deutlich unterschiedliche Gruppentrennung in den verschiedenen Aufgabentypen.

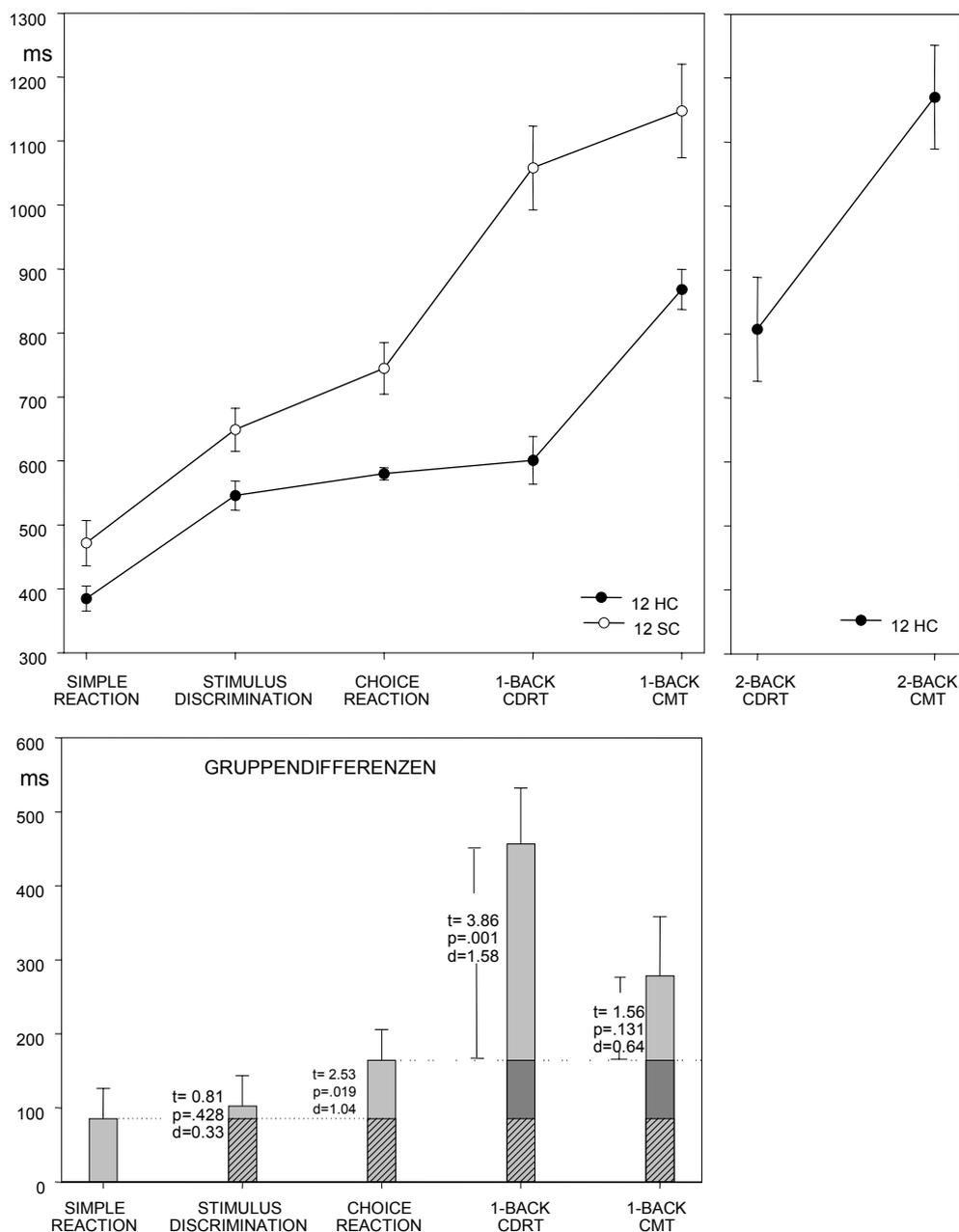


Abbildung 4.2

- a) Obere Graphik: Reaktionszeiten und Standardfehler in den 5 Aufgaben des erweiterten Reaktionszeitzerlegungsparadigmas für schizophrene (SC) und gesunde (HC) Probanden. Ausschliesslich Werte für gesunde Probanden in den 2-back Versionen der CDRT und der CMT.
- b) Untere Graphik: Unterschiede in den Reaktionszeiten zwischen den Gruppen der schizophren erkrankten Probanden und den gesunden Kontrollprobanden für die jeweils 5 Aufgaben des erweiterten Reaktionszeit-Dekompositionsansatzes. Die schraffierten Flächen geben die signifikanten Reaktionszeitdifferenzen wieder, die vermutlich durch den Einsatz von Prozessen bedingt sind, die bereits in weniger komplexen Aufgaben involviert sind. Es werden auch Werte aus unabhängigen t-Tests, das Signifikanzniveau und die Effektstärken für die zusätzliche RT- Differenz in der jeweils um einen zusätzlichen Prozess erweiterten Aufgabe angegeben.

Einfachreaktion-Aufgabe und Stimulus-Diskrimination-Aufgabe (SRT und SDT)

Bereits in der Einfachreaktion-Aufgabe sind schizophrene Patienten langsamer als ihre gesunden Kontrollprobanden ($t=2.14$, $p=.047$). Auch in der Stimulus-Diskrimination-Aufgabe ist eine signifikante Verlangsamung zu beobachten ($t=2.53$, $p=.019$). Berücksichtigt man jedoch die Differenz zwischen den Gruppen in der Einfachreaktionsaufgabe, so ist keine weitere Verlangsamung in der SDT im Vergleich zu der Einfachreaktionsaufgabe mehr nachweisbar ($t=0.81$, $p=.428$).

Abb. 4.2b veranschaulicht dieses Ergebnis. Sie zeigt die Reaktionszeitunterschiede zwischen den Gruppen getrennt für die einzelnen Aufgaben als Histogramme. Dabei ist in den einzelnen Aufgaben jeweils der Anteil des Gruppenunterschiedes markiert, der bereits in der/ den (Kontroll-)Aufgaben beobachtbar war. Für den verbleibenden, d.h. nicht durch die Kontrollaufgabe zu erklärenden Anteil des Gruppenunterschiedes sind die Ergebnisse der unabhängigen t-Tests zwischen den Gruppen mit den Effektstärken angegeben.

Wahlreaktionsaufgabe (CRT)

Im Gegensatz zur Stimulusdiskrimination-Aufgabe bleibt in der Wahlreaktionsaufgabe auch nach der Korrektur für die Differenz aus der Einfachreaktionsaufgabe ein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den Gruppen bestehen (nach Korrektur mit SRT: $t=2.53$, $p=.019$).

1-back-Continuous delayed response task

Wenn die motorische Antwort auf einen Stimulus in der 1-back-CDRT verzögert wird, ergibt sich ein deutlich ausgeprägter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($t=6.07$, $p<.0001$). Die Effektstärke von $d=2.48$ zeigt in dieser Aufgabe eine Gruppentrennung von 88%, d.h. für 88% der Reaktionszeitverteilungen von schizophrenen und gesunden Probanden lässt sich keine Überlappung der Messwerte beobachten. Dieser Unterschied erklärt sich einerseits durch einen drastischen Anstieg der Reaktionszeiten (ca. 313 ms) bei den schizophrenen Patienten von der CRT auf die 1-back-CDRT (SC: $t=4.76$, $p=.0005$). Im Gegensatz dazu benötigen die gesunden Kontrollprobanden für die Bearbeitung der 1-back-CDRT nicht mehr Zeit als für die Lösung der Wahlreaktionsaufgabe (HC: $t=.57$, $p=.582$).

In Abb. 4.3 sind die Mediane der Reaktionszeiten für die einzelnen Probanden beider Gruppen zwischen der Wahlreaktionsaufgabe (CRT), der 1-back-CDRT und der 1-back-CMT dargestellt.

Aus dem Vergleich der individuellen Daten der gesunden Probanden wird deutlich, daß die Kontrollprobanden (bis auf eine Ausnahme) nicht nur keinen RT-Zuwachs in der 1-

back- CDRT im Vergleich zur CRT zeigen, sondern 42% die 1-back-CDRT schneller lösen als die CRT. In der schizophrenen Gruppe dagegen zeigen die Probanden (mit Ausnahme von 3 Personen) von CRT auf 1-back-CDRT durchgängig einen deutlichen Anstieg der Reaktionszeiten. Der Unterschied zwischen den Gruppen bleibt auch dann noch deutlich, wenn die aus der bereits in der Wahlreaktionsaufgabe zu beobachtende Verlangsamung der Patienten in der 1-back-CDRT berücksichtigt wird (nach Korrektur 1-back-CDRT – CRT: $t= 3.86$, $p=.001$).

1-back-Continuous matching task

Wenn in der 1-back-CMT zuvor präsentierte Stimuli mit den aktuell präsentierten verglichen werden sollen, resultiert dies ebenfalls in einer Verlangsamung der Verarbeitungsprozesse bei schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Probanden ($t=3.51$, $p=.003$). Mit einer Effektstärke von $d=1.43$ zeigt sich eine Gruppentrennung von etwa 68%.

Für beide Gruppen lässt sich von CRT auf 1-back-CMT ein signifikanter Anstieg der Verarbeitungszeiten nachweisen (HC: $t=9.0$, $p<.0001$, SC: $t=6.2$, $p<.0001$).

Werden die Reaktionszeiten der 1-back-CMT um die bereits für die Wahlreaktion benötigten Reaktionszeiten korrigiert (vgl. Abb.4.2b), lassen sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede mehr zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden nachweisen (CMT nach Korrektur mit CRT: $t=1.56$, $p=.131$).

Abb. 4.3 zeigt deutlich, daß die gesunden Kontrollprobanden in der 1-back-CMT – anders als in der 1-back-CDRT – deutlich mehr Zeit für die Aufgabenlösung benötigen als in der Wahlreaktionsaufgabe (HC: $t=9.04$, $p=.000002$). Die Anstiege der individuellen Reaktionszeiten zeigen dabei ein nahezu homogenes Bild.

Analysiert man die Reaktionszeiten der einzelnen Personen zwischen den beiden Arten von n-back-Aufgaben, zeigt sich für die Gruppe der gesunden Kontrollen eine deutliche Verlängerung der Bearbeitungszeiten mit einer nahezu konstanten Zunahme der Reaktionszeiten von 267 ms (HC: $t=9.67$, $p=.000001$, s. Abb. 4.3).

In der Gruppe der schizophrenen Patienten dagegen zeichnet sich im Mittel eine Tendenz zur Verkürzung der Reaktionszeiten in der 1-back-CMT gegenüber der 1-back-CDRT ab (Abb. 4.2), die jedoch keine statistische Signifikanz erreicht ($t=-1.12$, $p=.289$).

Analysiert man die individuellen Messwerte der einzelnen Patienten, wird eine grosse Variabilität bezüglich der Veränderung der Reaktionszeiten zwischen den Aufgaben erkennbar. Dabei zeichnet sich die Bildung von Untergruppen innerhalb des Patientenkollektivs ab. Die meisten der Patienten reagierten auf die Anforderungen in

der 1-back-CDRT mit einem signifikanten Anstieg der Reaktionszeiten. Auf diesen folgt bei einem großen Teil der Patienten ein nur geringer Anstieg, bzw. ein Abfall der Reaktionszeiten in der 1-back-CMT. Jedoch gibt es zum einen auch Patienten, die ähnlich den Kontrollprobanden einen nur geringen Anstieg, bzw. Abfall der Reaktionszeiten in der 1-back-CDRT zeigen, gefolgt von einer Zunahme der Reaktionszeiten in der 1-back-CMT. Zum anderen zeichnet sich eine Untergruppe von Patienten ab, die trotz eines signifikanten Anstiegs der Reaktionszeiten in der 1-back-CDRT einen weiteren signifikanten Zuwachs in der 1-back-CMT aufweisen.

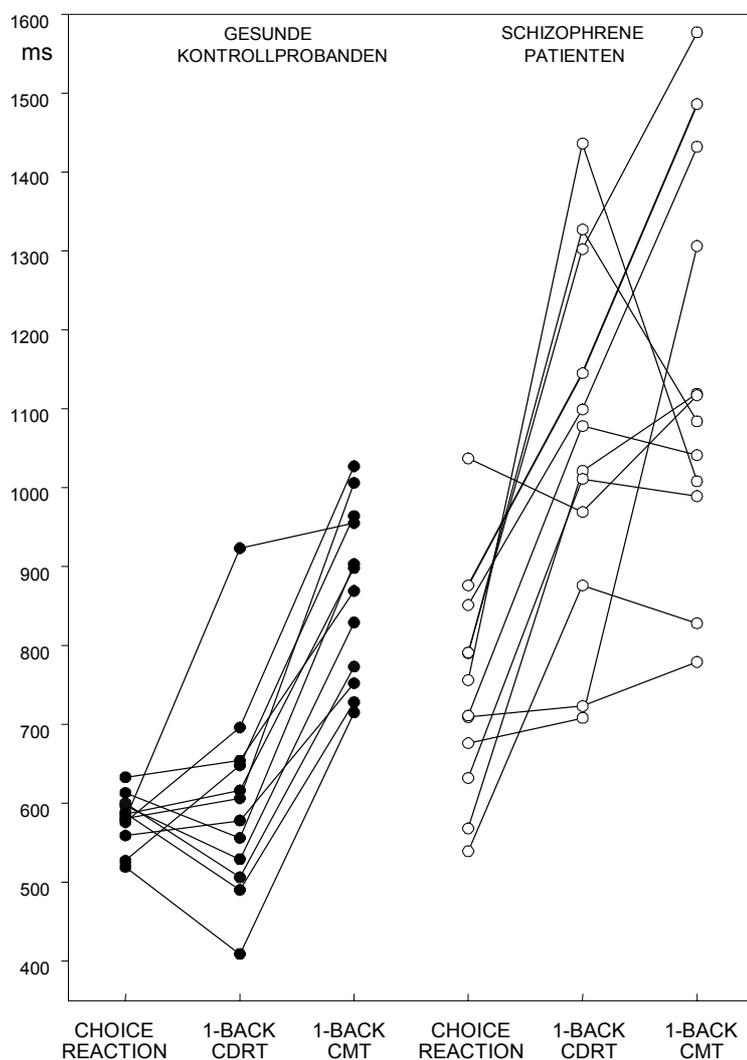


Abbildung 4.3: Mediane der individuellen Reaktionszeiten für die jeweils 12 gesunde und 12 schizophrene Probanden in der Wahlreaktionsaufgabe, der 1-back-CDRT und der 1-back-CMT.

4.3 Zusammenhang zwischen den Reaktionszeiten der Wahlreaktion- Aufgabe und der Qualität der Aufgabenlösung in n-back- Aufgaben

Abb. 4.4 (s. unten) zeigt die Streuung der Prozentwerte richtiger Antworten in den n-back-Aufgaben in Abhängigkeit von den Reaktionszeiten in der Wahlreaktionsaufgabe für gesunde und schizophrene Personen.

In der Gruppe schizophrener Patienten zeigte sich zwischen den Reaktionszeiten in der Wahlreaktionsaufgabe einerseits und den Prozentwerten korrekter Antworten andererseits ein unterschiedliches Bild für die beiden Typen von n-back-Aufgaben:

Für die 1-back-CMT lässt sich eine deutlich signifikante Korrelation ($r=.730$, $p=.007$) zeigen: Die Reaktionszeiten in der Wahlreaktionsaufgabe klären über 50% der Varianz in den Werten der Prozent korrekter Antworten auf. Für die 1-back-CDRT liegt der Anteil aufgeklärter Varianz mit 28% deutlich niedriger. Ein Zusammenhang ist mit einem $r = .533$ statistisch nur als Tendenz nachweisbar ($p=.074$).

In der Gruppe der gesunden Personen dagegen zeigte sich weder für die Prozentwerte korrekter Antworten in der 1-back-CDRT ($r=.170$, $p=.598$) noch in der CMT ($r=.241$, $p=.450$) ein Zusammenhang mit den Reaktionszeiten der Wahlreaktionsaufgabe.

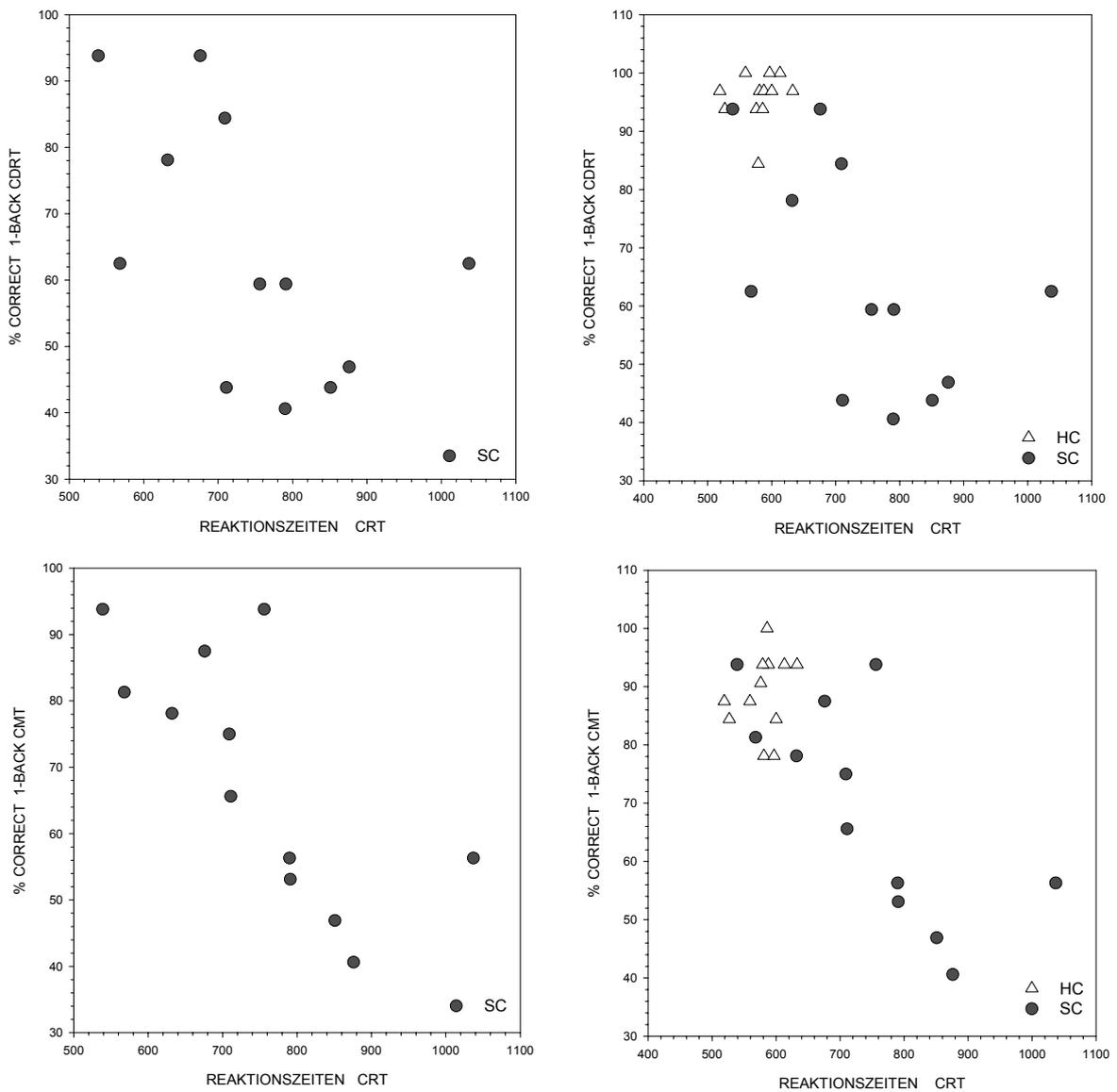


Abbildung 4.4: Streuung der Prozentwerte richtiger Antworten in der 1-back-CDRT und der 1-back-CMT jeweils in Abhängigkeit von den Reaktionszeiten in der Wahlreaktionsaufgabe für gesunde und schizophrene Personen.

Graphik links: Darstellung der Werte ausschliesslich für schizophrene Probanden (SC)

Graphik rechts: Darstellung der Werte für schizophrene Probanden (SC) und für Kontrollprobanden (HC)

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist zu untersuchen, ob sich die in der Literatur beschriebene Defizite schizophrener Patienten bei der Bearbeitung von n-back-Aufgaben bereits beim ersten Auftreten einer schizophrenen Episode nachweisen lassen. Darüber hinaus interessiert, ob sich die in der klinischen Stichprobe beobachteten Verhaltensanomalien als Defizite in Funktionen des Arbeitsgedächtnisses interpretieren lassen oder ob sie auf Störungen anderer, elementarer kognitiver Teilprozesse, die neben Prozessen des Arbeitsgedächtnisses bei der Bearbeitung von n-back-Aufgaben beansprucht werden, zurückzuführen sind. Zu diesem Zweck wurden die beiden in der Literatur verwendeten Typen von n-back-Aufgaben, die CMT (continuous matching task) und die CDRT (continuous delayed response task), in einem Reaktionszeitdekomposition-Paradigma bei ersterkrankten, Neuroleptika-naiven schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht, die nach Alter, Geschlecht und Schulbildung gematcht wurden.

5.1 Kognitive Störungen bei ersterkrankten Neuroleptika-naiven schizophrenen Patienten in n-back-Aufgaben

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine Störung der Informationsverarbeitung während der Lösung der n-back-Aufgaben bei ersterkrankten Neuroleptika-naiven Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Dies trifft für beide Arten von n-back-Aufgaben zu. Defizite konnten sowohl für die CDRT als auch für die CMT nachgewiesen werden. Eine gestörte Verarbeitung spiegelte sich sowohl in der Qualität als auch im Zeitbedarf für die Aufgabenlösung. Es ergab sich sowohl eine deutlich erhöhte Anzahl an Fehlern, als auch verlängerte Reaktionszeiten in der Gruppe der schizophrenen Patienten im Vergleich zu ihren gesunden Kontrollprobanden.

Damit konnte gezeigt werden, dass Störungen bei schizophrenen Patienten bei der Lösung von n-back-Aufgaben nicht alleine auf eine pharmakologische Behandlung (Medikationsstatus) oder eine langjährige Krankheitsgeschichte (Erkrankungsdauer, Dauer von Hospitalisierung etc.) zurückzuführen sind (vgl.1.3).

Dies steht in Übereinstimmung mit Studien, die n-back-Aufgaben bei Patienten angewandt haben, die für einen bestimmten Zeitraum (etwa zwei Wochen) vor der

Untersuchung die Medikation abgesetzt haben (Meyer-Lindenberg et al. 2001, Abi-Dargham et al. 2002). Auch hier liessen sich bei den unmedizierten Patienten Defizite beobachten. Allerdings bleibt bei Studien, in denen eine neuroleptische Medikation abgesetzt wurde, offen, ob eine Wash-Out-Phase von hinreichender Dauer gewesen ist. Dies scheint v.a. relevant, wenn man die relativ langen Halbwertszeiten neuroleptischer Substanzen berücksichtigt.

5.1.1 Auswirkungen der Erhöhung des ‚working memory load‘

Ein Vorteil von n-back-Aufgaben bei der Untersuchung von Arbeitsgedächtnisprozessen besteht in der Möglichkeit zu einer parametrischen Abstufung der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses. Mit zunehmender Verzögerung der Reaktion (n des n-back) und damit der Anzahl der für zukünftige Reaktionen aufrecht zu erhaltenen Stimuli steigt die Auslastung der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses – häufig bezeichnet als ‚working memory load‘ (Braver et al. 1997, Callicott et al. 1999). Dabei werden vermutlich v.a. diejenigen Prozesse, die mit der Aktualisierung von Speicherinhalten und der Abschirmung dieser von Interferenzen zusammenhängen, vermehrt beansprucht (vgl. 1.3.3.2.3.1).

Unter der Annahme, dass die Defizite schizophrener Patienten in n-back-Aufgaben auf Dysfunktionen des Arbeitsgedächtnisses zurückgeführt werden können, wurde in der vorliegenden Arbeit vermutet, dass sich die Unterschiede in der Aufgabenbearbeitung zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten bei steigendem ‚working memory load‘ (1-back auf 2-back) akzentuieren sollten.

Der Einfluss eines steigenden ‚working memory load‘ auf die Fehlerraten und die Verarbeitungszeiten konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht untersucht werden. Im Gegensatz zu den gesunden Probanden, die die 2-back Versionen durchgängig bearbeiteten, verweigerte ein grosser Teil der Patienten die Teilnahme an dieser Untersuchungsbedingung mit der Begründung, sie als zu schwierig zu erleben.

Dies könnte einen indirekten Hinweis darauf liefern, dass die Working Memory-Kapazität der Patienten früher als bei den Kontrollprobanden durch den steigenden WM-load der Aufgaben überfordert wurden. Es ist jedoch auch als Alternativerklärung nicht mit Sicherheit auszuschliessen, dass die Verweigerung bei den Patienten auf Faktoren, wie z.B. eine geringere Frustrationstoleranz zurückgeführt werden kann. Aus diesem Grunde sollte das Abbrechen der Patienten nur mit Vorsicht interpretiert werden.

Generell scheint jedoch unsere Version insgesamt schwieriger zu sein als die in anderen Studien angewandten n-back-Aufgaben (vgl. Perlstein et al. 2001, 2003, Carter et al.

1998, Callicott et al. 2000). Dies zeigt sich neben der Ablehnung der Patienten ein 2-back zu lösen auch darin, dass bei den gesunden Probanden bereits im 2-back Fehlerraten zu beobachten sind, die in den in der Literatur verwendeten Operationalisierungen von n-back-Aufgaben erst bei höherem n ($n > 2$) auftreten.

Die Schwierigkeiten hängen dabei wahrscheinlich mit der Auswahl des Stimulus-Materials zusammen. Dabei können vermutlich durch die Anzahl und die Art der Reiztypen (Wörter, Zahlen oder geometrische Figuren) über die Dauer der Aussprache der Wörter (Wortlänge, Anzahl der Silben, vgl. Baddeley 2000), die Nutzung unterschiedlicher Working Memory-Buffer (phonologische Schleife, visuell-räumlicher Speicher, Baddeley 2000), sowie unterschiedliche Encodierung- und Lösungsstrategien (recall vs. recognition, vgl. Callicott et al. 1999) die Gedächtnisprozesse erleichternd oder erschwerend beeinflusst werden. Welche dieser Faktoren für den höheren Schwierigkeitsgrad der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Aufgaben relevant sind, muss in weiteren Studien geklärt werden.

5.1.2 Unterschiede zwischen den beiden Typen von n-back-Aufgaben

In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden aus der Literatur bekannten Typen von n-back-Aufgaben, eine Continuous Delayed Response Task (CDRT) und eine Continuous Matching Task (CMT), verwendet (vgl. 1.3.3.2.3.1). Beide Aufgaben wurden in einer vergleichbaren experimentellen Anordnung realisiert, so dass sie hinsichtlich der durch Stimuli und Reaktionen geforderten kognitiven Prozesse vergleichbar waren (vgl. 2).

Arbeitsgedächtnisfunktionen werden in Prozesse für das Aufrechterhalten und in Prozesse der Manipulation von Informationen unterteilt (vgl. 1.3.3.2.2.2). Prozesse für das Aufrechterhalten der Information werden für beide Typen von n-back-Aufgaben in vergleichbarem Ausmass angenommen. Durch die Beanspruchung von Vergleichsprozessen an den online gehaltenen Informationen sollte die CMT jedoch in stärkerem Ausmass als die CDRT manipulative Arbeitsgedächtnis-Prozesse beanspruchen.

Geht man davon aus, dass die Beeinträchtigungen schizophrener Patienten in n-back-Aufgaben Dysfunktionen des Arbeitsgedächtnisses, darunter auch die Prozesse der Manipulation (vgl. 1.3.3.2.3.1), widerspiegeln, sollten sich Unterschiede zwischen den Gruppen akzentuieren, wenn in der CMT im Vergleich zur CDRT ein zusätzlicher Vergleichsprozess mit den online gehaltenen Informationen gefordert wird.

Entgegen der Erwartungen liess sich jedoch die grösste Trennung zwischen den Gruppen nicht für die CMT sondern für die CDRT nachweisen. So konnte in den Verarbeitungszeiten für die CDRT eine Gruppentrennung von 88% ($d=2.48$) erzielt werden, während sie mit 68% ($d=1.43$) für die CMT deutlich niedriger ausfiel. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich auch in der Qualität der Aufgabenlösung.

Diese Daten sprechen gegen eine besondere Beeinträchtigung der manipulativen Komponente des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Patienten. Wären diese Funktionen des Arbeitsgedächtnisses in besonderer Weise beeinträchtigt, hätten sich die Gruppenunterschiede in der CMT akzentuieren sollen.

Darüber hinaus ziehen diese Ergebnisse jedoch auch die Interpretation der schlechteren Ergebnisse der schizophrenen Patienten als Arbeitsgedächtnis-Dysfunktionen per se in Zweifel: CMT und CDRT sollten – neben den Prozessen der Manipulation – in vergleichbarem Ausmass Arbeitsgedächtnisfunktionen beanspruchen. Sind die Prozesse der Manipulation nicht gestört (wie die vorliegenden Daten nahelegen), sollten beide Aufgaben zu ähnlicher Gruppentrennung zwischen gesunden und schizophrenen Patienten führen, was jedoch – wie gezeigt werden konnte – nicht der Fall ist.

5.2 Bedeutung von Störungen elementarer Teilprozesse für die in n-back-Aufgaben zu beobachtende Defizite

In die Lösung der n-back-Aufgaben sind neben Arbeitsgedächtnisfunktionen auch verschiedene elementare Teilprozesse involviert. Durch Verwendung eines Reaktionszeitdekompositionsansatzes (Donders 1868) wurde der Zeitbedarf dieser Teilprozesse geschätzt und untersucht, inwieweit sich bereits in diesen basalen kognitiven Funktionen Störungen der Verarbeitung in der klinischen Stichprobe nachweisen lassen. Es interessierte, inwieweit hier auftretende Dysfunktionen für die in den n-back-Aufgaben zu beobachtende Defizite verantwortlich gemacht werden können.

5.2.1 Identifizierung von Störungen elementarer Teilprozesse bei schizophrenen Patienten

Einer der elementaren Teilprozesse der Informationsverarbeitung ist die Response-Selektion (Sanders 1980). Bei diesem Prozess wird eine aus mehreren zur Auswahl stehenden motorischen Antworten basierend auf dem Output der vorhergehenden perceptiven Verarbeitung ausgewählt, d.h. Perzept-abhängige Prozesse werden mit

Prozessen, die relevant für den Handlungsablauf sind, verbunden (Massaro 1990, Percept-Akt-Translation).

Eine Störung des Teilprozesses der Antwortselektion konnte bei unmedizierten schizophrenen Patienten bereits bei Krieger et al. (2001a, c) gezeigt werden. Diese betraf sowohl niemals medizierte Patienten während der ersten Erkrankungsphase wie auch chronisch erkrankte schizophrene Patienten, wenn sie über einen längeren Zeitraum im unmedizierten Zustand waren (Krieger et al. 2001c).

In der vorliegenden Untersuchung konnte dieses Ergebnis für die Gruppe ersterkrankter, Neuroleptika-naiver Schizophrener repliziert werden. So zeigten sich bereits bei der Lösung von Wahlreaktionsaufgaben, für die keine Beanspruchung der Arbeitsgedächtnisfunktionen anzunehmen ist, bei vergleichbarer Qualität der Aufgabenlösungen verlängerter Verarbeitungszeiten in der Gruppe der schizophrenen Patienten.

Neben der erwarteten Beeinträchtigung schizophrener Patienten in Wahlreaktionsaufgaben wurde in der vorliegenden Studie jedoch bereits in der Einfachreaktionsaufgabe eine signifikante Verlangsamung der schizophrenen Patienten deutlich. Dies steht im Kontrast zu der Studie von Krieger et al. (2001a) mit einer äquivalenten Patientengruppe und einer identischen Versuchsanordnung in der Einfachreaktionsaufgabe. Ob diese Beeinträchtigung eher auf Störungen perceptiver oder handlungsbezogener Teilprozesse zurückzuführen ist, kann in der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden, da eine Zerlegung der in die Bearbeitung der Einfachreaktionsaufgabe involvierten Prozesse im Rahmen dieses Paradigmas nicht möglich ist. Jedoch wären weitere Studien denkbar, die versuchen, über eine getrennte Variation von Stimulus- und Reaktionsmerkmalen innerhalb von Einfachreaktionsaufgaben das beobachtete Defizit experimentell zu manipulieren.

Es lässt sich jedoch vermuten, dass die Erklärung für den Unterschied zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Studie und der Untersuchung von Krieger et al (2001a) in einer unterschiedlichen Ausprägung der psychopathologischen Symptome in den beiden Stichproben zu finden ist.

Aus einer Untersuchung eines grösseren, in Bezug auf Psychopathologie, Medikationsstatus und Erkrankungsdauer, heterogeneren Patientenkollektives ist bekannt, dass der Zeitbedarf der einzelnen Teilprozesse mit unterschiedlichen Dimensionen psychopathologischer Symptomatik in Zusammenhang steht: Während die Schwere der Negativsymptomatik mit den Reaktionszeiten der Einfachreaktionsaufgabe korreliert (Je stärker die Negativsymptome, desto längere Verarbeitungszeiten),

korrelieren die Reaktionszeiten für den Prozess der Antwortselektion mit der Schwere der Positivsymptome (Krieger et al., mündliche Mitteilung).

Vergleicht man die Stichprobe von Krieger et al. (2001a) mit der vorliegenden Arbeit, werden Unterschiede in der Ausprägung der schizophrenen Symptomatik erkennbar. In der aktuellen Studie war die Negativsymptomatik der Patienten stärker ausgeprägt als im Patientenkollektiv bei Krieger et al. (2001a). Auch die Scores der allgemeinen Symptomatik waren in der vorliegenden Patientengruppe höher. Damit lassen sich die verlängerten Verarbeitungszeiten in der Einfachreaktionsaufgabe der vorliegenden Untersuchung vermutlich durch die in dieser Stichprobe stärker ausgeprägte Negativsymptomatik erklären.

Berücksichtigt man den bereits in der Einfachreaktionsaufgabe zu beobachtenden höheren Zeitbedarf der schizophrenen Patienten, lassen sich keine Defizite in der Stimulus-Diskriminationsaufgabe nachweisen. Im Gegensatz hierzu ist der Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten in der Wahlreaktionsaufgabe jedoch nicht allein durch die Verlangsamung in der Einfachreaktion zu erklären. Dies bedeutet, dass über die in der Einfachreaktionsaufgabe zu beobachtende nicht näher zu spezifizierende Beeinträchtigung eine Störung des Teilprozesses der Response-Selektion vorliegt.

Die Ergebnisse sprechen zwar für eine Dysfunktion verschiedener Teilprozesse, jedoch nicht für eine generalisierte, d.h. alle Teilprozesse betreffende Störung. Werden Stimulusdiskriminationsprozesse für die Aufgabenlösung beansprucht, steigt der Zeitbedarf für die Aufgabenlösung deutlich an. Dabei benötigen jedoch gesunde Personen und schizophrene Patienten eine vergleichbare Zeit, d.h. Prozesse der Stimulusdiskrimination werden durch Vorliegen einer schizophrenen Erkrankung nicht beeinflusst (s.a. Krieger et al. 2001a).

5.2.2 Auswirkung der Störungen in elementaren Teilprozessen auf das Verhalten in den n-back-Aufgaben

In der aktuellen Studie interessierte die Frage, inwiefern die in den n-back-Aufgaben zu beobachtenden Beeinträchtigungen schizophrener Patienten durch die in elementaren Teilprozessen vorgefundener Störungen erklärt werden können.

5.2.2.1 Continuous Matching Task

In der vorliegenden Arbeit zeigten schizophrene Patienten längere Verarbeitungszeiten und höhere Fehlerraten bei der Lösung von CMT als ihre gesunden Kontrollprobanden.

Der in den Verarbeitungszeiten der CMT zu beobachtende Unterschied geht jedoch nicht über den in Wahlreaktionsaufgaben zu beobachtenden hinaus. Korrigiert man die Reaktionszeiten in der CMT mit Hilfe deren der Wahlreaktionsaufgabe, lässt sich zwischen den beiden Probandengruppen kein Unterschied im Zeitbedarf für die CMT nachweisen. Damit konnte die Gruppendifferenz in der 1-back-CMT vollständig über die Störung in den elementaren Teilprozessen, die bereits in die Lösung der Wahlreaktionsaufgabe involviert sind, aufgeklärt werden. So ist die Frage nach einer Störung in Prozessen, die in der 1-back-CMT involviert sind – jedoch in der Wahlreaktionsaufgabe nicht beansprucht werden – nicht positiv zu beantworten. Dabei wäre gerade für die CMT, die aufgrund von Vergleichsprozessen stärker als die CDRT die manipulativen Arbeitsgedächtnisfunktionen beansprucht, das Auftreten von Defiziten bei einer Störung des Arbeitsgedächtnisses zu erwarten gewesen.

Diese Daten stellen daher die häufig in der Literatur angeführten Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses – zumindest in den N-back-CMT-Aufgaben – bei schizophrenen Patienten in Frage.

Unterstützend für die Annahme, dass die Probleme in elementaren kognitiven Prozessen eine direkte Auswirkung auf die Lösung von CMT haben, spricht auch die signifikante Korrelation zwischen den Reaktionszeiten der Wahlreaktionsaufgabe und der Qualität der Aufgabenlösung der CMT: Diejenigen Patienten, die in der Wahlreaktionsaufgabe längere Reaktionszeiten hatten, machten auch in der CMT mehr Fehler. Dabei werden über 50% der Varianz in den Fehlerraten der CMT durch die Reaktionszeiten in der Wahlreaktionsaufgabe erklärt. Dieser Zusammenhang macht wahrscheinlich, dass eine Beeinträchtigung derselben Prozesse für eine schlechtere Qualität und einen erhöhten Zeitbedarf in CMT verantwortlich sind. Währenddessen liess sich bei gesunden Probanden zwischen den Reaktionszeiten der Wahlreaktionsaufgabe und der Qualität der Aufgabenlösung in der CMT kein Zusammenhang nachweisen.

Die Auswirkungen einer Störung im Prozess der Antwortselektion auf die Performance der 1-back-CMT lässt vermuten, dass diese Störung fortgesetzt bei der Bearbeitung der 2-back-CMT Konsequenzen hat. Obwohl spekulativ, bietet sich für die aktuelle Studie dies als Erklärung für den vorzeitigen Abbruch der Bearbeitung der 2-back-CMT bei der

Hälfte der schizophrenen Patienten sowie die schlechte Qualität der Aufgabenlösung bei denjenigen Personen dieser Gruppe, die die Aufgabe zu Ende gelöst haben, an (vgl. 5.1.1).

Vergleichbare Ergebnisse in der Reaktionszeitmessung für n-back-Aufgaben vom CMT-Typ finden sich auch bei Carter et al. (1998). In den Untersuchungen der Studie waren schizophrene Patienten bereits in der Kontrollaufgabe signifikant langsamer als ihre gesunden Kontrollprobanden. Obwohl beide Gruppen eine deutliche Verlangsamung unter einer erhöhten Belastung des Arbeitsgedächtnisses in einer 2-back Kondition aufwiesen, zeigte sich in diesem Parameter keine Interaktion zwischen den beiden Gruppen und der Arbeitsgedächtnisbelastung. Die Verarbeitungszeiten wurden demzufolge bei schizophrenen Patienten von einer Steigerung der Arbeitsgedächtnis-Belastung nicht stärker beeinflusst als bei den gesunden Kontrollprobanden. Jedoch machten schizophrene Patienten deutlich mehr Fehler in der 2-back-CMT als in der Kontrollaufgabe im Vergleich zu gesunden Probanden. Hier konnte jedoch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass ein Abfall in der Qualität der Aufgabenlösung bei Working Memory-Beanspruchung durchaus mit einem veränderten Zeitverhalten elementarer Teilprozesse in Beziehung stehen kann. In der Arbeit von Carter et al. (1998) wurde ein derartiger Zusammenhang nicht analysiert.

Eine Störung im DLPFC bei Schizophrenie, die als Hypo- (Carter et al. 1998, Perlstein et al. 2001, Barch et al. 2003, Meyer- Lindenberg et al. 2001) oder als Hyperfrontalität (Callicott et al. 2000) imponiert, ist in zahlreichen Studien mit n-back-Aufgaben belegt. Diese Region weist bei schizophrenen Patienten auch Störungen auf neurochemischer Ebene auf (Bertolino et al. 2000, Callicott et al. 2000).

Dabei fanden Carter et al. (1998) nicht nur in den CMT-Aufgaben mit $n > 0$ sondern bereits in der 0-back-Kontrollaufgabe eine geringere Aktivierung des DLPFC (dorsolateraler präfrontaler Cortex) bei Schizophrenen. Obwohl die Störungen in der Aktivierung dieser Hirnregion bei höherer Arbeitsgedächtnis-Belastung (working memory load) deutlicher hervortreten, sind sie oft auch bereits bei geringer (oder fehlender) Belastung des Arbeitsgedächtnisses vorzufinden (Carter et al. 1998). Man kann spekulieren, ob sich diese Ergebnisse ähnlich den Resultaten zur Qualität der Aufgabenbearbeitung als Potenzierung der Auswirkungen eines elementaren Defizites im Kontext komplexerer Aufgaben interpretieren lassen könnten.

Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung von Bereichen des lateralen präfrontalen Cortex und dem Ablauf elementarer kognitiver Teilprozesse liefert eine Untersuchung von Passingham und Rowe (2002).

Sie untersuchten mit einer fMRT-Messung zwei Phasen der Aktivierung des lateralen präfrontalen Cortex während der Durchführung einer verzögerten Antwort-Aufgabe. Die Versuchsanordnung verlangte, dass im freien Intervall nach dem Erscheinen des Stimulusmaterials die Positionen der Stimuli aufrechterhalten werden. Die Auswahl aus diesem gespeicherten Stimulus-Set konnte jedoch erst am Ende des Intervalls, unmittelbar vor der Ausführung der Antwort, getroffen werden. Die Autoren der Studie isolierten unterschiedliche Regionen im präfrontalen Cortex, die in den beiden Phasen aktiviert wurden. Während das Stimulus-Material aufrechterhalten wurde, aktivierten die Probanden das Brodman-Areal 8, eine Region, die nicht typischerweise zum dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) gerechnet wird. Hingegen wurde während der Auswahl der Reaktionen auf der Basis des aufrechterhaltenen dem Stimulus-Sets die Region BA 46 aktiviert, die ein Teil des DLPFC darstellt. Anhand dieser Ergebnisse schlagen Passingham und Rowe (2002) vor, dass der DLPFC, speziell die Region BA 46, weniger wesentlich für das Aufrechterhalten der Stimulus-Informationen ist. Vielmehr soll sie für die Auswahl einer Antwort basierend auf online-gehaltenen Informationen von zentraler Bedeutung sein.

5.2.2.2 Continuous Delayed Response Task

Auch in n-back-Aufgaben des CDRT-Types weisen in der vorliegenden Arbeit schizophrene Patienten längere Verarbeitungszeiten und höhere Fehlerraten auf als ihre gesunden Kontrollprobanden.

Im Gegensatz zur CMT geht jedoch hier der in den Verarbeitungszeiten der CDRT gezeigte Unterschied zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden über den in Wahlreaktionsaufgaben zu beobachtenden deutlich hinaus. Korrigiert man die Reaktionszeiten in der CDRT mit denen der Wahlreaktionsaufgabe, bleibt ein deutlich signifikanter Unterschied bestehen. Dies spricht für das Vorliegen einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bei schizophrenen Patienten, die über die Störungen in elementaren Teilprozessen hinausgeht.

Unterstützend für diese Annahme ist der Befund, dass sich – anders als bei der CMT – ein Zusammenhang zwischen dem Ausmass der Störung elementarer Teilprozesse und der Qualität der CDRT-Lösungen nur tendenziell abzeichnet. Es scheint damit zwar einen Einfluss von Dysfunktionen elementarer Teilprozesse auf die Qualität der

Aufgabenbearbeitung zu geben, jedoch reicht dieser nicht aus, um die Defizite in ihrem kompletten Ausmass zu erklären.

Damit legen die Ergebnisse der CDRT das Vorliegen einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses in der schizophrenen Gruppe nahe: Werden Arbeitsgedächtnisprozesse in der 1-back-CDRT gefordert, sinkt die Leistung schizophrener Patienten stärker ab als es bei gesunden Probanden zu beobachten ist.

5.3 Erklärungsansätze für widersprüchliche n-back Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit hinsichtlich der Existenz von Arbeitsgedächtnisdysfunktionen bei schizophrenen Patienten widersprüchliche Ergebnisse liefert. In der CMT mit der hypothetisch höheren Belastung des Arbeitsgedächtnisses wurde eine schlechtere Gruppentrennung erreicht als in der CDRT. Darüber hinaus liessen sich die Defizite schizophrener Patienten in der CMT weitgehend durch Dysfunktionen elementarer kognitiver Teilprozesse erklären. Damit sprechen die Ergebnisse der CMT gegen das Vorliegen von Dysfunktionen des Arbeitsgedächtnisses. Im Gegensatz dazu zeigen sich deutliche Gruppenunterschiede in der CDRT, der n-back-Aufgabe mit der hypothetisch geringeren Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses (aufgrund der weniger ausgeprägten manipulativen Komponente), die nicht durch Defizite elementarer kognitiver Teilprozesse erklärbar waren. Damit sprechen die in der CDRT vorgefundenen Gruppenunterschiede im Kontrast zu den Ergebnissen der CMT für das Vorliegen von Störungen des Arbeitsgedächtnisses.

Analysiert man jedoch die Auswirkungen der n-back-Aufgaben innerhalb der einzelnen Probandengruppen, so fällt auf, dass Patienten und Kontrollen in der CDRT ein deutlich unterschiedliches Verhalten zeigen: Sollen schizophrene Personen nicht auf den aktuellen Reiz (CRT), sondern den vorhergehenden (1-back-CDRT) reagieren, steigen ihre Verarbeitungszeiten und ihre Fehlerzahlen. Gesunde Personen dagegen lösen die Wahlreaktionsaufgabe und die 1-back-CDRT mit vergleichbarer Geschwindigkeit und Akkuratheit der Lösung. Erst in der CMT lässt sich auch in dieser Gruppe ein deutlicher Zuwachs der Verarbeitungszeiten und ein Abfall der Qualität der Aufgabenlösung beobachten. Schizophrene Patienten zeigen in der CMT dagegen ein der CDRT ähnliches Verhalten.

Ausgehend von der Annahme, dass der zuvor in der Sequenz präsentierte Stimulus als Repräsentation gespeichert wird, wurde angenommen, dass in den n-back-Aufgaben das Arbeitsgedächtnis genutzt wird. Wenn Prozesse des Arbeitsgedächtnisses

beansprucht werden, wurde aufgrund der zusätzlichen Teilprozesse ein Anstieg der Reaktionszeiten erwartet.

Ein derartiger Zeitzuwachs liess sich zwar bei den Schizophrenen beobachten, nicht jedoch bei den gesunden Personen in der 1-back-CDRT. Dies impliziert, dass sich die gesunden Personen in der 1-back-CDRT – nicht aber in der CMT - entgegen der ursprünglich formulierten Hypothese verhalten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte im Einsatz unterschiedlicher Strategien bei der Lösung von 1-back-CDRT und CMT in der Gruppe der gesunden Probanden liegen.

5.3.1 Lösungstrategien in der Continuous-Delayed-Response-Task

Die Ergebnisse zeigen, dass gesunde Probanden bei der Ausführung der 1-back-CDRT keine zusätzlichen Zeit-konsumierende Prozesse beanspruchen. Fünf der zwölf gesunden Kontrollprobanden (entspricht 42%) benötigten in der 1-back-CDRT sogar weniger Zeit als in der Wahlreaktionsaufgabe. Die Beanspruchung von Arbeitsgedächtnisfunktionen sollte jedoch durch zusätzliche Teilprozesse zu einem erhöhten Zeitbedarf führen. Ein derartiger Zuwachs für den Zeitbedarf liess sich jedoch lediglich bei einer gesunden Versuchsperson beobachten.

Dass Arbeitsgedächtnisprozesse tatsächlich zu einem erhöhten Zeitbedarf führen, zeigt sich z.B. in den Ergebnissen einer Studie von Manoach et al. (1999). Dabei wurde das Sternberg-Paradigma als eine Aufgabe zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses angewandt, in welcher die Prozesse für das Aufrechterhalten der Information betont sind. Die Prozesse der Manipulation werden für die Lösung des Sternberg-Paradigmas hingegen nur wenig benötigt (Manoach 2003). Im Vergleich zu einer Wahlreaktionsaufgabe stiegen die Reaktionszeiten für schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden mit steigender Arbeitsgedächtnisbelastung (Anzahl der Items im Gedächtnis-Set) in beiden Gruppen kontinuierlich an (Manoach et al. 1999).

Ein Abfall oder eine Konstanz der Reaktionszeiten bei den gesunden Probanden in der CDRT der vorliegenden Studie stellt hingegen die Involvierung von Arbeitsgedächtnisfunktionen in Frage. Es ist fraglich, ob die zusätzliche Beanspruchung von Arbeitsgedächtnisfunktionen – speziell das Aufrechterhalten der Stimulus-Repräsentation im Arbeitsgedächtnis – ohne eine Zunahme der Verarbeitungszeit einhergehen kann (vgl. Manoach 1999).

In der 1-back-CDRT wird im Gegensatz zu der Wahlreaktionsaufgabe nicht die Antwort auf den aktuellen Reiz verlangt, sondern eine Antwort auf denjenigen Stimulus erwartet,

der vor der Präsentation des aktuellen Stimulus erschienen ist. Damit ergibt sich die Möglichkeit einer alternativen Lösungsstrategie für die CDRT in Form der Nutzung einer bereits vor dem Erscheinen des nächsten in der Sequenz präsentierten Stimulus vorbereiteten motorischen Reaktion.

Für die Wahl dieser Strategie in der CDRT sprechen verschiedene Aspekte der Ergebnisse der vorliegenden Studie:

1. Reaktionsrelevanz der Stimulusinformation

In der 1-back-CDRT enthält bereits ein einzelner Stimulus alle für die Auswahl der Reaktion benötigten Informationen und bietet damit die Möglichkeit, eine motorische Antwort vor der Präsentation des nächsten Stimulus vorzubereiten. Diese vorbereitete Handlung kann in einer Art Kurzzeitspeicher als ein motorisches Programm aufrechterhalten werden (Klapp 1976) bis der nächste Stimulus als Startsignal für die Initiierung der Bewegung erscheint. Damit wäre die Aufrechterhaltung einer mentalen Repräsentation des Stimulus im Arbeitsgedächtnis für die Aufgabenlösung nicht notwendig. Abb. 5.1b zeigt die für diesen Fall hypothetisch angenommene Abfolge von kognitiven Teilprozessen bei der Aufgabenlösung im Vergleich zur Wahlreaktionsaufgabe (vgl. Abb. 5.1a). Der Einsatz dieser Strategie wäre mit den kurzen Lösungszeiten in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden vereinbar. Abhängig davon, an welcher Stelle der Kette von Teilprozessen das motorische Programm initiiert wird, könnte es zu kürzeren, vergleichbar schnellen oder geringfügig langsameren Reaktionen im Vergleich zur Wahlreaktionsaufgabe kommen.

In der CMT sollen die Probanden per Instruktion den aktuellen Stimulus mit dem Reiz n-back in der Sequenz vergleichen. Damit wird einerseits ein zusätzlicher zeitkonsumierender kognitiver Teilprozess gefordert (Nickerson 1965): Der Vergleichsprozess zwischen aufeinander folgenden Stimuli führt zu einer Entscheidung „gleich“ bzw. „ungleich“. Andererseits ist das Ergebnis dieses Vergleichsprozesses reaktionsrelevant, d.h. der Proband muss den zweiten Stimulus abwarten, bevor er eine Antwort selektieren und vorbereiten kann. Damit erlaubt die Konstruktion der CMT nicht, eine motorische Antwort auf einen Stimulus vorzubereiten, bevor nicht ein zweiter – der zu vergleichende – Stimulus in der Sequenz präsentiert wurde. Dadurch ist es in der CMT für alle Probanden notwendig, eine Repräsentation des Stimulus im Arbeitsgedächtnis online zu halten. Das Speichern, Abrufen und Manipulieren des Arbeitsgedächtnisinhaltes führt dann zu einer Verlängerung des Zeitbedarfs der Aufgabenlösung. Abb. 5.1d zeigt die für diesen Fall hypothetisch angenommene Abfolge von kognitiven Teilprozessen bei der Aufgabenlösung.

Zur Lösung der CDRT ist eine der CMT vergleichbare Strategie möglich, jedoch vermutlich nicht zwingend notwendig. Auch hier kann die Aufgabe – statt durch die Speicherung eines motorischen Programmes – durch das Aufrechterhalten einer mentalen Repräsentation des Stimulus bearbeitet werden (vgl. Abb. 5.1c). Erst nach der Präsentation des folgenden Stimulus würde hier die Reaktion ausgewählt, vorbereitet und ausgeführt werden. Es ist zu vermuten, dass die längeren Verarbeitungszeiten der CDRT in der Gruppe der schizophrenen Patienten auf den Einsatz dieser Strategie zurückgeführt werden können. Dabei wird ersichtlich, dass die für die schizophrenen Patienten angenommene der CMT entsprechende Strategie auch bei intakten Arbeitsgedächtnisfunktionen zu längeren Reaktionszeiten führen würde.

Zusätzlich zu den kürzeren Verarbeitungszeiten scheint die für gesunde Kontrollprobanden für die 1-back-CDRT angenommene Strategie den Vorteil zu haben, auch fehlerfreier zu sein. Im Gegensatz zu schizophrenen Patienten sank bei gesunden Kontrollprobanden die Qualität der Aufgabenlösung in der 1-back-CDRT im Vergleich zur Wahlreaktionsaufgabe nicht ab. Im Gegensatz dazu zeigten auch Gesunde einen Abfall in der Qualität der Aufgabenlösung der 1-back-CMT. Dieses Ergebnis könnte mit dem Auftreten von Interferenzen zusammenhängen, wenn gleichzeitig mit der Vorbereitung einer motorischen Bewegung eine Stimulus-Repräsentation im Arbeitsgedächtnis aufrechterhalten werden soll (Ilan und Miller 1998, 1999). Auf der anderen Seite könnten Interferenzen auch durch die simultane Verarbeitung einer online-gehaltenen Stimulus-Repräsentation und des nächsten in der Sequenz präsentierten Stimulus verursacht sein (vgl. 5.3.2). In beiden Fällen wäre die Nutzung der im Arbeitsgedächtnis gespeicherten Stimulus-Repräsentation in den n-back-Aufgaben mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Interferenzen verbunden. Dagegen wären weniger Interferenzen zu erwarten, wenn statt einer Stimulus-Repräsentation die für die Lösung eines Trials benötigte Information als ein vollständig vorbereitetes motorisches Programm online-gehalten werden würde.

N-back-Aufgaben: Modelle der Informationsverarbeitung

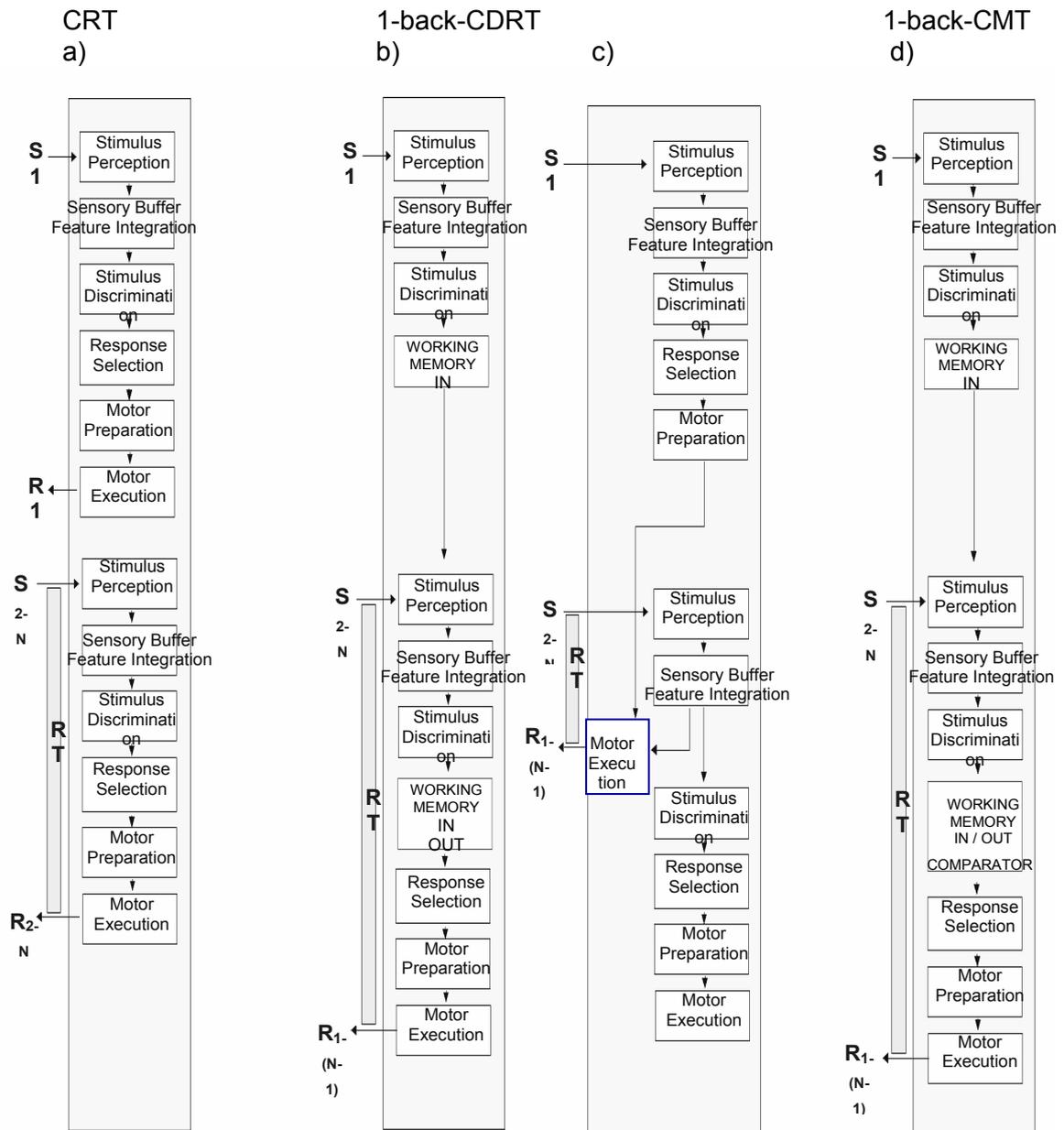


Abb. 5.1

In die Lösung der Wahlreaktionsaufgabe (CRT a), der 1-back-CDRT b) + c) und der 1-back-CMT d) hypothetisch involvierten Teilprozesse. Für die Lösung der 1-back-CDRT sind im Prinzip zwei Modelle der Informationsverarbeitung vorstellbar:

- b) unter Speicherung der für einen Trial notwendiger Information als Stimulus-Repräsentation im Arbeitsgedächtnis (Prozesse, die bei Anwendung der für die Gruppe der SC angenommenen Strategie hypothetisch involviert sind)
- c) unter Speicherung der für einen Trial notwendiger Information als vorbereitetes motorisches Programm (Prozesse, die in die für die HC angenommene Strategie hypothetisch involviert sind). (S: Stimulus; R: Reaktion) (Abb. nach Krieger et al. 2002, Robert-Sommer-Symposium)

2. Überproportionaler Anstieg der Verarbeitungszeit bei Gesunden in der 1-back-CMT gegenüber der 1-back-CDRT

Unter der Annahme vergleichbarer Verarbeitungsstrategien in der CMT und der CDRT wurde vermutet, dass sich Unterschiede zwischen beiden Aufgabentypen vorwiegend über die Auswirkungen der in der CMT zusätzlich involvierten Vergleichsprozesse ergeben. Diese hätten in der CMT über einen Anstieg der Reaktionszeiten im Vergleich zu der CDRT imponieren müssen. Jedoch erscheint der Anstieg der Reaktionszeiten von ca. 300 ms in der 1-back-CMT im Vergleich zur 1-back-CDRT bei gesunden Probanden allein aufgrund der Dauer von Vergleichsprozessen relativ hoch. Manipuliert man die Nutzung von Vergleichsprozessen, liegen die Reaktionszeiten für den Vergleichsprozess im Bereich zwischen 50 und 100 ms (unveröffentl. Daten). Dieser Zeitbedarf entspricht in etwa der Zunahme der Reaktionszeiten bei schizophrenen Patienten zwischen der 1-back-CDRT und der 1-back-CMT (ca. 90 ms). Der deutlich stärkere Anstieg der Reaktionszeiten bei Gesunden (ca. 300 ms) impliziert, dass sich die Verarbeitung zwischen der CDRT und der CMT in dieser Gruppe in mehr als der Beanspruchung von Vergleichsprozessen unterscheidet (vgl. Abb. 5.2). Da dieser Anstieg dem Zuwachs entspricht, den man bei zusätzlicher Beanspruchung von Working Memory-Funktionen (CRT vs. 1-back-CMT) in der Gruppe der schizophrenen Patienten beobachten kann, liegt nahe, dass beide Gruppen hier vergleichbare zusätzliche Arbeitsgedächtnisfunktionen beanspruchen. Somit tragen zusätzlich zum erwarteten Zuwachs der Reaktionszeiten durch Vergleichsprozesse auch die Prozesse für das Aufrechterhalten einer Repräsentation in der 1-back-CMT zum Anstieg der Reaktionszeiten bei gesunden Probanden gegenüber der 1-back-CDRT bei. Folglich benötigen gesunde Kontrollprobanden für die Lösung der CDRT vermutlich keine Arbeitsgedächtnis-Prozesse im klassischen Sinn.

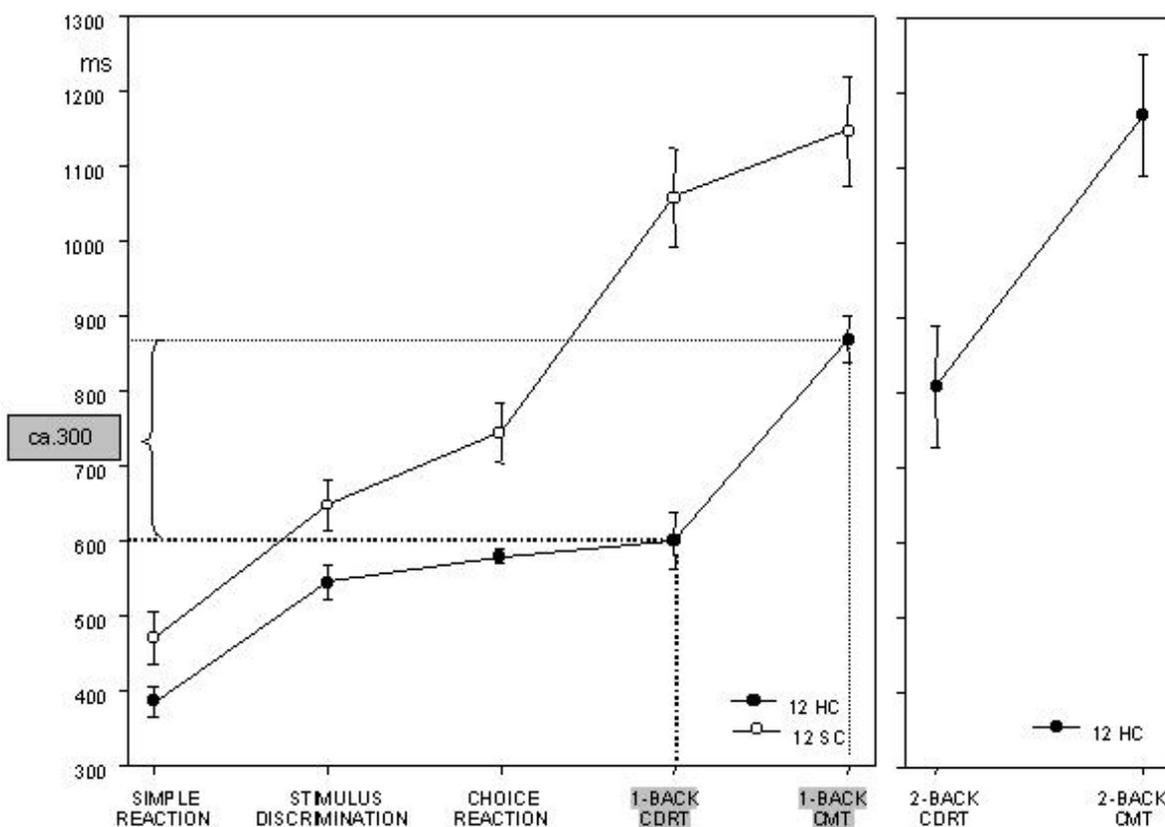


Abb. 5.2

Reaktionszeiten der fünf Aufgabentypen des Reaktionszeitzerlegungs-Paradigmas. Gekennzeichnet ist die deutliche RT-Differenz zwischen der 1-back-CMT und der 1-back-CDRT für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden.

3. Auswirkungen der Erhöhung des ‚working memory load‘

Ein weiterer Hinweis auf die Anwendung von zwei unterschiedlichen Strategien bei der Lösung der unterschiedlichen Typen von n-back-Aufgaben bei Gesunden bieten die Ergebnisse der 2-back-CDRT. Selbst wenn eine Reaktion auf einen Stimulus verlangt wurde, der zwei Stimuli zuvor in der Sequenz präsentiert wurde, waren gesunde Probanden in dieser Aufgabe schneller als in der 1-back-CMT. Die Differenz betrug hier jedoch lediglich in etwa 60 ms, ein Zeitbedarf, der mit der Laufzeit von Vergleichsprozessen vereinbar ist (vgl. Abb. 5.3). Dies bedeutet, dass die Verarbeitungszeiten der gesunden Personen in der 2-back-CDRT denen einer 1-back-CMT abzüglich des Zeitbedarfes für den Vergleichsprozess entsprechen.

Im Gegensatz zu der 1-back-CDRT muss in der 2-back-CDRT die Information zweier Stimuli für die spätere Nutzung verfügbar gehalten werden. Die Ergebnisse legen nahe, dass - wie in der 1-back-CDRT der gesunden Probanden - die reaktionsrelevante

Information eines Stimulus als motorisches Programm gespeichert wird und keine zusätzliche Verarbeitungszeit innerhalb des Trials beansprucht. Dabei scheint jedoch die Speicherung der mit dem zweiten Stimulus verknüpften Information nicht auch als ein motorisches Programm verfügbar gehalten werden zu können. Der Anstieg der Reaktionszeiten legt nahe, dass die Informationen des zweiten Stimulus als eine mentale Repräsentation im Arbeitsgedächtnis festgehalten werden wie dies in der 1-back-CMT der gesunden, oder der 1-back-CMT und 1-back-CDRT der schizophrenen Gruppe der Fall ist.

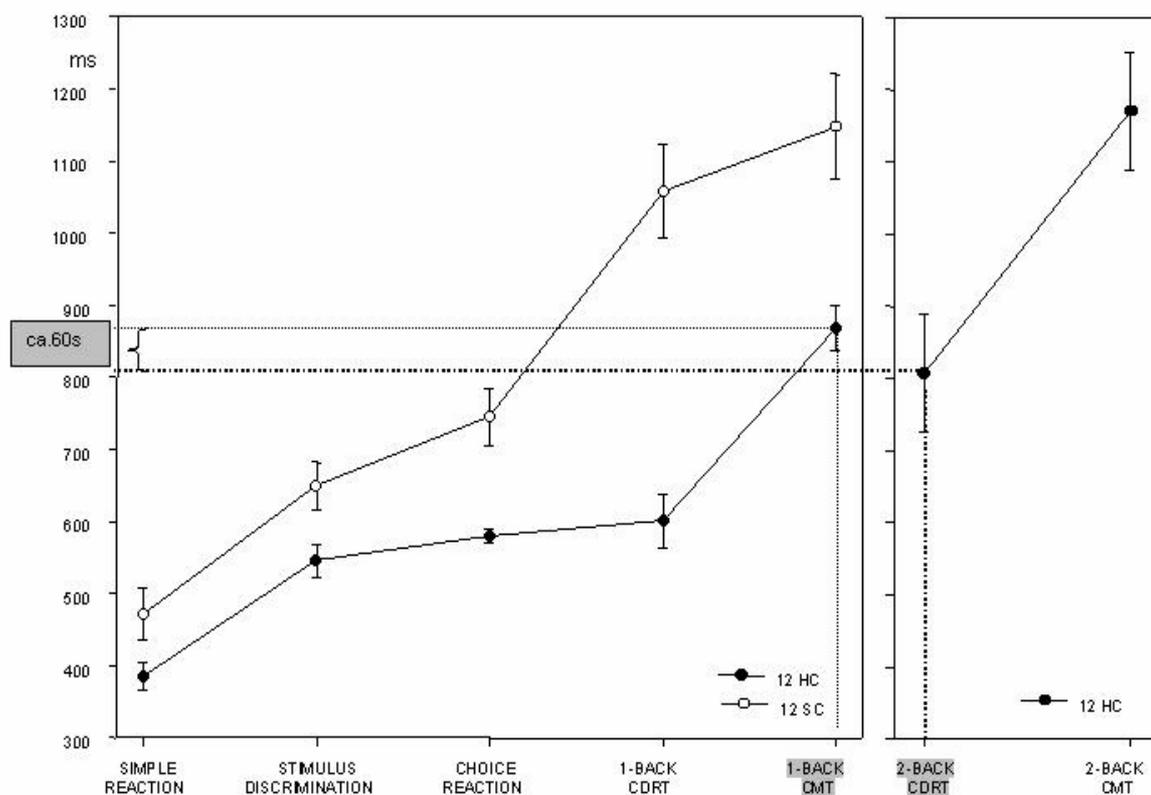


Abb. 5.3

Reaktionszeiten der fünf Aufgabentypen des Reaktionszeitzerlegungs-Paradigmas. Gekennzeichnet ist der Unterschied in den Reaktionszeiten zwischen der 2-back-CDRT und der 1-back-CMT für die gesunden Kontrollprobanden. Diese Differenz entspricht in etwa der Verarbeitungszeit, die für Vergleichsprozesse benötigt wird.

5.3.2 Speicherung motorischer Programme

Nach Klapp (1976) können motorische Programme in einer Art Kurzzeitspeicher vor der unmittelbaren Ausführung festgehalten werden. Dies erleichtert den Zugang zu den

Programmen, so dass sie nicht direkt aus dem Langzeitgedächtnis aktiviert werden müssen und kann sich in Reaktionsaufgaben durch einen schnellen Zugriff über kürzere Reaktionszeiten äussern. Jedoch ist die Nutzung dieses Speichers u.a. von der Art der Aufgabe abhängig.

Neben einem Vorteil für die Verarbeitungszeiten zeichnet sich ein Vorteil der Strategie auch für die Qualität der Aufgabenbearbeitung ab. Gegenüber der Wahlreaktionsaufgabe zeigte sich bei einer verzögerten Reaktion eine gleichbleibend hohe Lösungsqualität bei den gesunden Personen. Dagegen stieg die Fehleranzahl in der 1-back-CMT sowie in beiden 1-back-Aufgaben der schizophrenen Patienten deutlich an. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass immer dann, wenn ein motorisches Programm gespeichert wird, die Fehlerraten niedrig sind und sie steigen, wenn stattdessen Stimulusinformationen (n-back) als mentale Repräsentation aufrechterhalten werden müssen.

Dafür sind zwei möglich Ursachen denkbar:

Werden in einer 1-back-Aufgabe die Informationen des vorhergehenden Reizes bis zur Präsentation des nächsten Stimulus aufrechterhalten, werden zwei ähnliche Informationen im Arbeitsgedächtnis gehalten. Dabei kommt es vermutlich zu Interferenzen, d.h. zu einer Störung der Verarbeitung des einen Stimulus durch den anderen. Das Phänomen von Interferenzen bei der Verarbeitung von ähnlichen Stimuli ist ein in der allgemeinen Psychologie seit langem bekanntes Phänomen (Wickens et al. 1963). Folgt man dem Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (2000), ist zu vermuten, dass die Informationen beider Reize im gleichen Buffer abgelegt werden. Bei einer Aktualisierung der Bufferinhalte (Umsortieren der aufrechtzuerhaltenden Sequenz von Stimuli) wie sie in n-back-Aufgaben notwendig ist, müssten die Informationen zweier ähnlicher Reize im gleichen Speichersystem umorganisiert werden. Ist die Information eines Stimulus als motorisches Programm codiert, ist zu vermuten, dass dieser in einem anderen Speicher verfügbar gehalten wird, und damit weniger oder keine Interferenzen auftreten. Obwohl im Working Memory-Modell von Baddeley kein Speicher für Motorik-bezogene Informationen vorgesehen ist, finden sich in der Literatur neben den Arbeiten von Klapp (1976) Hinweise auf die Existenz von derartigen Speichermodulen (vgl. Goodale 1994, 1998). Die Annahme zweier verschiedener Speichersysteme leitet Goodale (1998) aus seinem Modell der visuellen Verarbeitung ab. Demnach werden visuelle Informationen über zwei verschiedene Stränge, den dorsalen (zum posterioren parietalen Cortex) und den ventralen Strang (zum inferotemporalen Cortex), von dem visuellen Cortex fortgeleitet („what“ vs. „how“- Konzept für die visuelle Verarbeitung, vgl. Goodale 1998). Dabei nehmen beide Stränge unterschiedliche Funktionen wahr:

während der ventrale Strang v.a. Objekt-bezogene Informationen vermittelt, die als Repräsentationen des Umfeldes für „höhere“ kognitive Prozesse weiter zur Verfügung stehen, ermöglicht die Funktion des dorsalen Stranges die unmittelbare visuell-motorische Orientierung im Raum. Analog hierzu sollen die Informationen des ventralen Systems als interne Repräsentation unserer Umwelt für längere Zeit gespeichert werden können. Dagegen werden die Informationen des dorsalen Stranges (Gedächtnis für motorische Reaktionen) ständig aktualisiert und können vermutlich nur für eine kurze Zeit (weniger als 2 sec für Hand-Greif-Bewegungen) festgehalten werden (Goodale 1994, 1998). Die Gültigkeit dieser Hypothese wird jedoch z.Zt. diskutiert (Franz et al. 2001).

Eine alternative Erklärung für die schlechte Qualität der Aufgabenlösung bei der Speicherung von Stimulusinformationen liegt in Schwierigkeiten, die sich durch die Koordination von eher stimulus- mit eher responsebezogenen kognitiven Prozessen ergeben. Wird statt einer motorischen Reaktion die Stimulusinformation des Reizes n-back online gehalten, muss parallel zur Aufrechterhaltung der mentalen Repräsentation des aktuellen Stimulus die motorische Reaktion vorbereitet, initiiert und ausgeführt werden. Aus der Literatur ist bekannt, dass es bei der gleichzeitigen Beanspruchung von Gedächtnisprozessen und Responsevorbereitung zum Auftreten von Interferenzen kommt (Ilan und Miller 1998, 1999). Das ist nicht der Fall, wenn eine bereits vorbereitete Reaktion lediglich initiiert werden muss, d.h. die Bewegung lediglich gestartet wird.

Schizophrene Patienten verfolgen vermutlich in der 1-back-CDRT eine ungünstigere Strategie, aus welcher sich ergibt, dass sie parallel zum Aufrechterhalten und Aktualisierung der Stimulus-Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis ein motorisches Programm als Reaktion auf den vorangegangenen Stimulus vorbereiten und ausführen müssen. Probleme beim parallelen Ablauf kognitiver Prozesse wurde in der Literatur für Schizophrene immer wieder beschrieben (Weinberger und Gallhofer 1997, Andreasen et al. 1998, Hoffman et al. 1993).

Darüber hinaus wird das Auftreten von Interferenzen zwischen Gedächtnisprozessen und der Vorbereitung einer motorischen Bewegung¹ auch unabhängig vom pathologischen Status für gesunde Probanden beschrieben (Ilan und Miller 1998, 1999). Für die CDRT wäre demnach auch unabhängig von gestörtem Ablauf paralleler Prozesse eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Interferenzen bei schizophrenen Probanden eine Folge der Anwendung der ungünstigeren Strategie. Generell wäre dieses Phänomen jedoch in beiden Gruppen abhängig von der Art der Aufgabe möglich. Eine Strategie, die Gedächtnisprozesse und parallel dazu die

Vorbereitung einer Bewegung verstärkt induziert, führt auch bei gesunden Probanden in anderen Aufgaben der aktuellen Studie zu Interferenzen. Diese werden in der 1-back-CMT deutlich - wobei auch hier die Qualität der Aufgabenlösung sinkt. Ebenfalls in der 2-back Kondition der CDRT steigt die Fehlerrate bei gesunden Probanden auf ein Niveau, das mit demjenigen bei Schizophrenen in der 1-back-CDRT vergleichbar ist. Somit lässt sich ein Abfall in der Qualität der Aufgabenlösung aufgrund von Interferenzen in der aktuellen Studie immer dann beobachten, wenn s.g. „klassische“ Arbeitsgedächtnisprozesse (verbunden mit der Aufrechterhaltung der Stimulus-Repräsentation des Stimulus n-back) parallel zur Vorbereitung einer motorischen Antwort induziert werden (vgl. Ilan und Miller 1998).

5.3.3 Störungen der Speicherung motorischer Programme bei schizophrenen Patienten

Bei der Verarbeitung von Continuous-Delayed-Response-Aufgaben setzen die meisten schizophrenen Patienten vermutlich eine andere Lösungsstrategie ein als die grosse Mehrzahl der gesunden Personen. Gesunde Personen scheinen die Informationen eines der n online zu haltenden Stimuli als motorisches Programm zu speichern und reduzieren damit den ‚working memory load‘, d.h. die Anforderungen einer n-back-CDRT werden auf die einer (n-1)-back-CDRT herabgesetzt. Diese Lösungsstrategie erweist sich als besonders schnell und wenig fehleranfällig.

Schizophrene Patienten dagegen halten vermutlich die Informationen aller n-back-Stimuli als mentale Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis online. Dies führt in den Continuous-Delayed-Response-Aufgaben zu langsameren und fehlerbehafteteren Lösungen. Schlechtere Leistungen könnten damit nicht durch Arbeitsgedächtnisdefizite zu erklären sein, sondern damit, dass die Aufgaben für die Patienten durch die Wahl einer alternativen Strategie einen höheren ‚working memory load‘ besitzen.

Dies konnte v.a. anhand der Ergebnisse der 1-back-Aufgaben gezeigt werden. Jedoch kann man auch spekulieren, ob dies nicht als eine mögliche Ursache für das vorzeitige Abbrechen der Ausführung der 2-back-CDRT bei Schizophrenen in Frage kommt. Dabei liegt bei gesunden Probanden die für die aktuelle Reaktion in der 2-back-CDRT benötigte Stimulus-Information als motorisches Programm zwischengespeichert vor. Während gesunde Probanden somit nur eine Stimulus-Repräsentation im Arbeitsgedächtnis aufrechterhalten müssen, erfordert die Strategie für die Gruppe der

¹ darunter ist die Initiierung der Vorbereitung einer motorischen Bewegung, nicht die Fortführung einer bereits zuvor vorbereiteten Reaktion zu verstehen

Schizophrenen in dieser Kondition das online-halten von zwei Stimulus-Repräsentationen. Der dadurch erhöhte ‚working memory load‘ bei schizophrenen Probanden führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Interferenzen und trägt vermutlich dazu bei, dass die Aufgabe für diese Gruppe insgesamt schwieriger ist. Eine niedrigere Frustrationstoleranz und schlechte Ergebnisse bei denjenigen schizophrenen Probanden, die diese Aufgabe dennoch zu Ende verfolgt haben, wären unter diesen Umständen möglicherweise die Folge der erhöhten Anforderungen der Aufgabe in dieser Gruppe.

Für ein Verständnis der bei Schizophrenen in der n-back-CDRT zu beobachtenden Defizite stellt sich die Frage nach den Ursachen für den Einsatz einer weniger ökonomischen Bearbeitungsstrategie.

Eine mögliche Ursache könnte im Vorliegen von Beeinträchtigungen bei der Aufrechterhaltung vorbereiteter motorischer Programme in dieser Patientengruppe liegen.

In der Literatur existieren eine Vielzahl von Untersuchungen, die sich mit Störungen der Motorik und hier auch mit Störungen der Vorbereitung und Aufrechterhaltung von motorischen Reaktionen bei schizophrenen Patienten befassen. Hinweise auf das Vorliegen von Störungen liefern dabei verschiedene Arbeiten, die sich mit unterschiedlichen Schwerpunkten und unterschiedlicher Methodik mit dieser Frage auseinandersetzen.

Dabei werden auf neurophysiologischer Ebene Störungen in der Aufrechterhaltung und in der Vorbereitung der Motorik bereits bei kognitiv weitaus weniger komplexem Geschehen deutlich.

Hutton et al. (2002) beschreiben okulomotorische Störungen bei der Durchführung von verzögerten Prosaccaden- und Antisaccaden-Aufgaben bei medizierten first-episode Schizophrenen. Schizophrene Probanden machten mehr Fehler als gesunde Probanden in einer verzögerten Prosaccaden Aufgabe (delayed prosaccade task). Sie bewegten öfter vorzeitig den Blick in Richtung eines peripheren Zielfeldes - wobei die Bewegung erst nach dem Verschwinden eines zentralen Fixationspunktes erfolgen sollte. In der Antisaccaden- Aufgabe sollte beim Erscheinen eines Stimulus in der Peripherie eine sofortige Antwort in eine dem Stimulus spiegelbildlich entgegengesetzte Richtung getätigt werden. Hier wurde ein weiterer signifikant höherer Anstieg in der Anzahl der Fehler als bei gesunden Probanden vorgefunden. Störungen fehlten jedoch in einer Aufgabe, die lediglich die Fixation auf einen zentralen Punkt bei ablenkenden Stimuli in der Peripherie erforderte.

Hutton et al. (2002) vermuten als Ursache für die höhere Fehleranzahl eine gestörte Inhibition der motorischen Vorbereitung im Colliculus superior als Zentrum der Steuerung von Augenbewegungen. Diese Störung sei vermutlich sekundär und auf eine primäre Dysfunktion des präfrontalen Cortex, der inhibitorische Impulse zum Colliculus superior aussendet, zurückzuführen. Eine erfolgreiche Inhibition sei dabei von den Anforderungen der jeweiligen Aufgabe an die Motorik abhängig. Dabei wird das Aufrechterhalten der motorischen Anforderungen einer Aufgabe im Sinne eines „preparatory sets“ als eine Funktion ausgelegt, die im präfrontalen Cortex initiiert und aufrechterhalten wird. Eine Störung dieser Region könnte demnach sowohl Probleme der Arbeitsgedächtnisfunktionen, als auch des „preparatory sets“ zur Folge haben (Hutton et al. 2002). Beide Funktionen sollen im lateralen präfrontalen Cortex ablaufen – das Arbeitsgedächtnis ist dabei an der Aktivierung und Aufrechterhaltung derjenigen Informationen beteiligt, die dem „preparatory set“ bei der Auswahl von Informationen für die Vorbereitung von Handlungen zur Verfügung stehen sollen (Fuster 2002).

Während der Durchführung von Antisaccaden-Aufgaben finden sich auch in EEG-Messungen Abweichungen bei Schizophrenen, die auf Störungen in der Vorbereitung der Motorik rückschliessen lassen. Die späte Komponente der contingent negative variation (CNV)- Potentiale weist dabei geringere Amplituden und einen fehlenden Anstieg dieser auf (Klein et al. 1999). Von den CNV-Potentiale ist bekannt, dass ihre Aktivität während verzögerten Antwort- oder verzögerten Vergleichs-Aufgaben im Intervall zwischen dem Schlüsselreiz und der Antwort zunimmt. Daraus wird abgeleitet, dass sie eine Beteiligung der Neuronen an der Vorbereitung einer motorischen Antwort widerspiegeln (Dreher et al. 1999, Klein et al. 1999).

Ähnliches Verhalten zeigen auch die RPs (readiness potentials = Bereitschaftspotentiale), die ebenfalls vor einer motorischen Bewegung in der Amplitude zunehmen. Dabei zeigten medizierte, schizophrene Patienten in einer motorischen Finger-Bewegungs-Aufgabe niedrigere Amplituden und einen verzögerter Anstieg dieser Potentiale (Dreher et al. 1999). Die Abweichungen vom gesunden EEG traten im Prinzip unabhängig davon auf, ob die Fingerbewegungen festgelegt oder frei wählbar waren und ob einzelne Bewegungen oder Bewegungssequenzen erfolgten. Dies deutet auf eine globale Störung bei der Vorbereitung verzögert auszuführender motorischer Reaktionen, die bereits in wenig komplexen Bewegungen evident wird.

An der Entstehung der zentral abgeleiteten RPs sind die prämotorischen (v.a. die SMA/ supplementary motor area) und die primären motorischen Hirnregionen beteiligt (Dreher

et al. 1999). Hingegen wird der Entstehungsort der CNV-Potentiale eher anterior im präfrontalen Cortex angesetzt (Fuster 2002). Beide Potentiale sollen ein Kontinuum der entlang der temporalen und frontalen Oberfläche fortschreitenden Aktivierungs-Gradienten bei der Handlungsvorbereitung darstellen (Fuster 2002). Der Frontalcortex verfügt auch über zahlreiche Verbindungen zu subcorticalen Regionen. Abhängig von der Komplexität der psychomotorischen Aufgabe werden unterschiedliche Strukturen innerhalb der fronto-striatalen Schleife und ihrer Verbindungen zum limbischen System aktiviert. Als Ursache für die Störungen der Motorik bei Schizophrenie werden u.a. gestörte Verbindungen zwischen dem Frontalcortex (darunter insbesondere der SMA) und den Basalganglien/ respektive dem Parietalcortex diskutiert (Dreher et al. 1999).

Allerdings treten Probleme im Aufrechterhalten der vorbereiteten Bewegung in experimentellen Untersuchungen nicht immer so ausgeprägt hervor.

In ihrer Studie stellten Quintana et al. (2003) zwei unterschiedliche Konstruktionen einer verzögerten Antwort-Aufgabe gegenüber. Die beiden Versionen unterschieden sich in der Möglichkeit, vor dem Intervall zwischen der Stimulus-Präsentation und dem Antwort-Set eine motorische Bewegung vorzubereiten und aufrechtzuerhalten. Hier wurde also die Stufe der Verarbeitung experimentell beeinflusst, von der anzunehmen ist, dass sie für die in der vorliegenden Arbeit zu beobachtende Auswahl einer unökonomischeren Strategie verantwortlich ist. In der Aufgabe, die eine Speicherung der motorischen Antwort ermöglichte, zeigte sich bei Schizophrenen in den Verhaltensvariablen lediglich eine Tendenz zur schlechteren Performance gegenüber den gesunden Kontrollprobanden. Auch traten zwischen den beiden Aufgaben keine signifikanten Differenzen in den Reaktionszeiten und in der Qualität der Aufgabenlösung auf.

Signifikante Unterschiede zwischen Schizophrenen und Kontrollprobanden wurden dagegen in beiden Aufgaben in der Aktivierung des präfrontalen Cortex in fMRT vorgefunden. Dabei wurde in der Aufgabe, die keine Voraussage der motorischen Antwort erlaubte, eine Hyperfrontalität (u.a. im DLPFC), dagegen in der antizipatorischen Aufgabe eine Hypofrontalität bei verstärkter Aktivierung des posterioren parietalen Cortex (PPC) gemessen. Daraus leiten Quintana et al. (2003) ab, dass Schizophrenie in Aufgaben, die das Aufrechterhalten von Stimulus-Repräsentationen erfordern, den präfrontalen Cortex ineffektiv hyperaktivieren, wenn eine Voraussage der Antwort nicht möglich ist. Falls jedoch eine Möglichkeit zur Antizipation der motorischen Antwort durch die Konstruktion der Aufgabe besteht, wird versucht, die ineffektive Verarbeitung über den Einsatz des PPC zu kompensieren.

Diese Hypothese könnte zu der Annahme verleiten, dass Prozesse für die Speicherung von motorischen Programmen intakt seien und sich dadurch als adäquater

Kompensationsmechanismus für gestörte Arbeitsgedächtnisprozesse eignen. Es erscheint jedoch plausibel, dass sich Probleme in der Speicherung von motorischen Programmen erst dann in kognitiven Aufgaben manifestieren, wenn noch andere zusätzliche Prozesse parallel dazu ablaufen sollen. Diese Anforderung ist durch die Präsentation neuer Stimuli bei gleichzeitig geforderter Fortführung des gespeicherten motorischen Programmes in der CDRT unserer Studie gegeben.

Diese Beobachtung ist auch in Übereinstimmung mit der Studie von Callicott et al. (2000). Der Versuchsaufbau unserer Version der CDRT ähnelt stark dem Aufbau der CDRT, die von Callicott et al. (1999, 2000) entwickelt wurde. Er lässt daher auf die Involvierung ähnlicher Prozesse schliessen.

Während auch hier eine Möglichkeit zur Antizipation der Antwort gegeben war, trat bereits in der 1-back Kondition eine stärkere Aktivierung im rechten DLPFC bei schizophrenen Patienten auf. Bei gesunden Probanden, die vermutlich während der CDRT keine klassischen Arbeitsgedächtnisprozesse nutzten, sondern ein motorisches Programm speicherten, wurde der präfrontale Cortex hingegen weniger aktiviert. Möglicherweise ist die Hyperaktivierung des DLPFC bei Schizophrenen in der Studie von Callicott et al. (2000) über den Einsatz des Arbeitsgedächtnisses als Folge ineffizienter Speicherung eines motorischen Programmes interpretierbar (evtl. tritt das Phänomen nur in Verbindung mit der parallelen Verarbeitung neuer Stimuli auf). Besonders deutlich war dabei der Anstieg der Aktivierung bei Schizophrenen in Kontrast zu gesunden Probanden von 0-back auf 1-back. Die Anwendung unterschiedlicher Strategien in der CDRT bei Patienten und Gesunden könnte somit zur grösseren Diskrepanz in der Aktivierung des DLPFC geführt haben, was letztendlich als Hyperfrontalität imponierte.

Einschränkend sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass unsere Version der CDRT in verschiedenen Merkmalen wie Art und Anzahl von Reizklassen, geforderter motorischer Response, etc. von der Version bei Callicott et al. (2000) abweicht. Auch bezüglich des untersuchten Patientenkollektivs ist die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studien (grösstenteils chronisch erkrankte medizierte vs. Neuroleptika-naive first-episode Patienten) eingeschränkt (vgl. 5.4).

Ob sich die in der CDRT vorgefundenen Störungen in der Vorbereitung der motorischen Programme auch unabhängig von parallel ablaufenden Prozessen in einem Reaktionszeit-Zerlegungs-Paradigma identifizieren lassen, sollte in Folgestudien geklärt werden.

Man kann zusammenfassen, dass Störungen bei der Bewegungsvorbereitung in vielen Bereichen der Motorik (Fingerbewegungen, Okkulomotorik, u.a.) auftreten. Abhängig von

dem Bereich der Motorik und der Art der Aufgabe können sie auf unterschiedlichen Ebenen der Verarbeitung hervortreten. Unklar ist, ob eine bestimmte Region ursächlich für die Vielfalt an Störungen ist. Alternativ könnten sich Störungen unterschiedlicher Strukturen und ihrer Verbindungen auf verschiedenen Ebenen in der Entstehung und Fortleitung von motorischen Impulsen manifestieren. Jedenfalls sind sie bereits bei der Ausführung von einfachen motorischen Aufgaben vorhanden und könnten sich durch Interaktion mit anderen Prozessen auf die Performance einer Aufgabe negativ auswirken.

In der vorliegenden Studie kam es vermutlich aufgrund dieser Störungen zu Problemen bei der Speicherung von motorischen Programmen (in Verbindung mit gleichzeitiger Präsentation und geforderter perzeptiven Verarbeitung neuer Stimuli). Diese Störungen könnten die Mehrzahl der schizophrenen Patienten an der Verfolgung einer ökonomischeren Strategie gehindert haben. Möglicherweise mussten diese Probanden aufgrund dessen auf eine weniger ökonomische Strategie unter dem Einsatz von Arbeitsgedächtnis-Prozessen ausweichen. Letztendlich ist es jedoch unklar, ob die Patienten die Strategie, die von gesunden Probanden verfolgt wurde, aufgrund von gestörten motorischen Funktionen nicht ausführen konnten oder es aus anderen Gründen nicht getan haben.

Eine neue Arbeit von Callicott et al. (2003) legt jedoch nahe, dass das in der vorliegenden Studie beobachtete Defizit innerhalb verschiedener Patientenpopulationen in unterschiedlichem Ausmass auftreten kann. Bei der Untersuchung stabil medizierter schizophrener Patienten berichteten Callicott et al. (2003) erstmalig Reaktionszeitergebnisse und konnten dabei ein Reaktionszeitverhalten zeigen, das weitestgehend dem der gesunden Kontrollprobanden der vorliegenden Arbeit entspricht. Dies traf jedoch primär für die Subgruppe der Patienten zu, die bei der Aufgabenlösung eine hohe Akkuratheit der Lösungen zeigten. Eine Subgruppe der Patienten mit hohen Fehlerzahlen dagegen, zeigte ein den Patienten der vorliegenden Arbeit ähnlicheres Verhalten mit einem wenn auch weniger deutlich ausgeprägten – Anstieg der Verarbeitungszeiten bei Einführung eines ‚working memory load‘ ($n > 0$).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich innerhalb der Gruppe schizophrener Patienten unterschiedliche Subgruppen abzeichnen – bei Callicott et al. (2003) festgemacht an der Qualität der Aufgabenlösung mit unterschiedlichen Verarbeitungs- und Hirnaktivierungsmustern. Neue Untersuchungen im Kognitionslabor der Psychiatrischen Klinik, Justus-Liebig-Universität Giessen liefern erste Hinweise darauf, dass der Medikationsstatus der Patienten hier ein wichtiger Einflussfaktor ist. So gleicht sich nach einer neuroleptischen Medikation das in der vorliegenden Arbeit gezeigte veränderte RT-

Verhalten der Patienten zumindest für eine Subgruppe ersterkrankter schizophrener Patienten dem der gesunden Personen an. Welche Faktoren für diese Normalisierung verantwortlich sind (Charakteristika der eingesetzten neuroleptischen Substanz, Veränderungen der Psychopathologie, etc.), ist jedoch bis jetzt nicht eindeutig zu beantworten.

5.4 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Untersuchung liessen sich bei ersterkrankten schizophrenen Patienten Beeinträchtigungen in der Qualität und im Zeitbedarf bei der Bearbeitung von n-back-Aufgaben nachweisen. Eine genauere Analyse der vorgefundenen Defizite zieht jedoch in Zweifel, dass die Ursache für die beobachteten Anomalien in primären Dysfunktionen von Arbeitsgedächtnisprozessen zu finden ist. Dabei zeichnen sich für beide Typen von in der Literatur als n-back-Aufgaben beschriebenen experimentellen Anordnungen unterschiedliche Ursachen für die schlechteren Leistungen der schizophrenen Patienten. Von besonderer Bedeutung scheinen hier Störungen im Prozess der Antwortselektion und bei der Aufrechterhaltung vorbereiteter motorischer Programme zu sein.

Bei Aufgaben vom Typ der „continuous matching task“ konnte gezeigt werden, dass der erhöhte Zeitbedarf weitgehendst auf Störungen in elementaren kognitiven Prozessen zurückgeführt werden kann. Damit sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie hier gegen das Vorliegen von Arbeitsgedächtnisbeeinträchtigungen bei schizophrenen Patienten. Einschränkend sollte jedoch erwähnt werden, dass in bildgebenden Verfahren (Carter et al. 1998, Perlstein et al. 2001) während der Bearbeitung ähnlicher Aufgaben eine Hypoaktivierung von präfrontalen Cortexbereichen bei schizophrenen Patienten gefunden wurde. Inwieweit diese mit den Störungen elementarer kognitiver Prozesse in Beziehung stehen, lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten nicht entscheiden und muss in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden. Es ist jedoch auch denkbar, dass sich hier ein Defizit von Arbeitsgedächtnisfunktionen abbildet, das für eine bestimmte Substichprobe schizophrener Patienten zusätzlich zu den Störungen in elementaren kognitiven Prozessen auftritt. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Ausmass der Leistungsveränderungen in den CMT eine grosse Varianz innerhalb der Gruppe schizophrener Patienten. So liessen sich Patienten mit einem im Vergleich zur CDRT nur leicht verlängerten Verarbeitungszeiten beobachten. Dagegen zeigten einige Patienten einen weiteren drastischen Anstieg in den Verarbeitungszeiten, wenn zusätzliche Prozesse der Manipulation an den online gehaltenen Daten durchgeführt werden sollten.

Diese Personen stellen möglicherweise eine Subgruppe dar, bei der insbesondere Arbeitsgedächtnisprozesse der Manipulation beeinträchtigt sind. Um Aussagen über die tatsächliche Abgrenzung dieser Untergruppe zu treffen und relevante Einflussfaktoren wie z.B. die Ausprägung der Psychopathologie auf das Auftreten von Störungen in diesem Bereich zu identifizieren, sind jedoch weitere Studien mit grösseren Stichproben notwendig.

Bei Aufgaben vom Typ der „continuous delayed response task“ konnte die grösste Gruppentrennung gezeigt werden. Der Unterschied zwischen gesunden und schizophren erkrankten Personen scheint jedoch auch in diesem Typ von n-back-Aufgaben weniger auf das Vorliegen von Arbeitsgedächtnisdefiziten in der Gruppe der Schizophrenen zurückzuführen zu sein. Vielmehr deuten sich in den beiden untersuchten Gruppen unterschiedliche Aufgabenbearbeitungsstrategien an. Gesunde Personen lösen die Aufgaben vermutlich durch Speicherung eines Reizes als motorisches Programm, was die n-back-Aufgaben letztendlich bezüglich der Belastung des Arbeitsgedächtnisses zu (n-1)-back-Aufgaben macht. In der Gruppe der schizophrenen Patienten, die in der Mehrzahl (75%) keine vergleichbare Strategie einsetzen, führt dies zu einem höheren ‚working memory load‘ und damit zu schlechteren Leistungen. Diese schlechteren Leistungen entsprechen jedoch weitgehend denen, die bei Gesunden zu beobachten sind, wenn das n des n-back um eins erhöht wird, um damit in beiden Gruppen von einer vergleichbaren Belastung des Working Memory ausgegangen werden kann. Die Ursachen für den Einsatz einer weniger ökonomischen – zeitaufwendigeren und fehleranfälligeren – Strategie in der Patientengruppe kann in der vorliegenden Arbeit nicht final beantwortet werden. In der Literatur finden sich jedoch zahlreiche Hinweise darauf, dass schizophrene Patienten Beeinträchtigungen in diesem Bereich der Speicherung von motorischen Programmen aufweisen. Inwieweit diese Probleme nur dann auftreten, wenn parallel dazu perzeptive oder andere kognitive Prozesse ablaufen, ist zur Zeit nicht mit Sicherheit zu beantworten. Jedoch würde dieser Ansatz mit Überlegungen von Andreasen et al. (1998) übereinstimmen. Sie gehen von einer Störung in der Informationsverarbeitung aus, die sich sowohl auf der Ebene der Motorik als auch in der kognitiven Verarbeitung, der Aufmerksamkeit und auf der emotionalen Ebene äussert. Diese Beeinträchtigung wird unter dem Begriff „cognitive dysmetria“ zusammengefasst, um die Probleme in der Koordination von Abläufen in den verschiedenen Bereichen, darunter insbesondere auf der kognitiven Ebene und in der Motorik, hervorzuheben. Auf neuronaler Ebene legen Andreasen et al. (1998) ihrem Konzept eine gestörte Funktion innerhalb des parallel struktuierten Netzwerkes und der dadurch betroffenen Kommunikation zwischen den verschiedenen neuronalen Knoten zugrunde. In erster Linie diskutieren sie dabei die Beteiligung des präfrontalen Cortex,

des Thalamus und des Kleinhirns als aktive Knoten, die über neuronale Kreise miteinander in Verbindung stehen.

Trotz dieser Hinweise aus der Literatur, die für das Vorliegen von Dysfunktionen bei der Aufrechterhaltung vorbereiteter motorischer Reaktionen bei schizophren erkrankten Personen sprechen, bleibt jedoch offen, ob das Verhalten der Patienten bei der Lösung von CDRT auf eine Störung der Verarbeitung möglicherweise auf der Basis alterierter Hirnprozesse zurückzuführen ist, oder auf den Einsatz einer abweichenden Strategie bei im Prinzip ungestört zur Verfügung stehenden kognitiven Funktionen.

Um zu überprüfen, inwieweit die in der vorliegenden Arbeit formulierten Hypothesen zur Erklärung der Defizite schizophrener Patienten in CDRT zutreffen, sollte in einem ersten Schritt überprüft werden, ob die Lösung von n-back-CDRT bei gesunden Personen tatsächlich mit Hilfe der Speicherung motorischer Programme erfolgt. Die von gesunden Probanden angewandte Strategie wird durch die spezifische experimentelle Anordnung in der CDRT ermöglicht, da diese im Gegensatz zur CMT nicht zwingend die Aufrechterhaltung einer mentalen Repräsentation der Stimulusinformation erfordert. Durch eine experimentelle Manipulation, welche die Speicherung von motorischen Programmen verhindert, müsste demnach auch bei Gesunden ein den Schizophrenen ähnliches Verhalten in der CDRT induzierbar sein. Erreicht werden könnte dies z.B. durch eine Änderung der Reaktionsapparatur. Wenn die räumliche Anordnung der Antwortfelder bei jedem neuen Stimulus variiert, wäre die Vorbereitung einer Bewegung vor Präsentation des nächsten Reizes mit den aktuellen Zielfeldpositionen ausgeschlossen. Die gesunden Probanden müssten dann ebenfalls auf die Speicherung der Stimulus-Repräsentationen zurückgreifen. Damit sollte sich das Verhalten gesunder Probanden in Zeitbedarf und Akkuratheit dem der schizophrenen Patienten in der vorliegenden Studie angleichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den verschiedenen Aufgaben des Reaktionszeiterlegungs-Paradigmas Defizite im Verhalten der ersterkrankten Neuroleptika-naiven Personen im Vergleich zu ihren gematchten gesunden Kontrollprobanden nachweisbar waren. Diese lassen sich jedoch nicht im Sinne eines generalisierten kognitiven Defizites interpretieren, da sie sich – zumindest zum Teil – auf die Störung einzelner kognitiver Subprozesse zurückführen lassen. Dabei lassen sich die Defizite in den n-back-Aufgaben vermutlich nicht primär auf Beeinträchtigungen von Arbeitsgedächtnisfunktionen zurückführen. Vielmehr liegen den Verhaltensabweichungen der Patienten in beiden Typen von n-back-Aufgaben vermutlich unterschiedliche Defizite zugrunde. Während sich in den Verhaltensanomalien in Continuous-Matching-Aufgaben vermutlich Probleme elementarerer kognitiver Teilprozessen, wie z.B. der Response-Selektion abbilden,

scheinen in der Continuous-Delayed-Response Aufgabe von Patienten und gesunden Personen unterschiedliche Aufgabenlösungsstrategien eingesetzt zu werden. Inwieweit dies bei den Patienten auf eine Dysfunktion im Bereich der Vorbereitung und Aufrechterhaltung motorischer Reaktionen zurückzuführen ist, bedarf weiterer Untersuchungen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass das im Reaktionszeiterlegungsansatz verwendete Modell die tatsächliche Struktur der involvierten kognitiven Prozesse wahrscheinlich nicht vollständig abbildet. So lassen sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Aufgaben vermutlich nicht allein auf einen zusätzlich involvierten Teilprozess, sondern eher eine Gruppe von Teilprozessen, eingrenzen. So erforderte die eingesetzte Stimulusdiskriminationsaufgabe im Vergleich zu einer Einfachreaktionsaufgabe vermutlich nicht nur zusätzlich isoliert einen Prozess der Stimulusdiskrimination, sondern erfordert als go-nogo Aufgabe auch Elemente der Auswahl zwischen einem Reagieren und einem Nicht-Reagieren mit der Konsequenz der Notwendigkeit, eine Reaktion zu inhibieren. Darüber hinaus ist auch die Annahme der seriellen Struktur der Teilprozesse stark in Zweifel zu ziehen. So benötigen gesunde Probanden bei der 1-back-CDRT nicht mehr Zeit als für die einfache Wahlreaktionsaufgabe, was Hinweise auf ein paralleles Ablaufen einzelner Teilprozesse liefert. Trotz dieser Einschränkungen erscheint dieser Informationsverarbeitungsansatz im Rahmen der Schizophrenieforschung als eine sparsame und heuristisch nützliche Methode, die im Sinne einer mentalen Chronometrie (Posner 1978) einen Beitrag zur Isolierung kognitiver Defizite leisten kann.

6. Literaturverzeichnis

- Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang D, Keilp J, Kochan L, van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M. (2002) Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* ; 22 (9): 3708-19
- American Psychiatric Association (APA). 1998. DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Göttingen: Hogrefe-Verlag
- Andreasen NC, Olsen S. 1982. Negative versus Positive Schizophrenia. Definition and Validation. *Arch Gen Psychiatry*; 39 (7): 789-94
- Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. 1998. "Cognitive Dysmetria" as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? *Schizophrenia Bulletin*; 24 (2): 203-18
- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Ryberg U. 1987. Cannabis and Schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*; 2 (8574) : 1483-6
- Annett M. 1967. The binomial distribution of right, mixed and left handedness. *J Exp Psychol* ; 19 (4): 327-33
- Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. 1991. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 48 (7):625-32
- Baddeley AD. 1966. The capacity for generating information by randomization. *Q J Exp Psychology*; 18 (2):119-29
- Baddeley AD, Hitch GJ. 1974. Working memory. In: Bower GA (ed.) *The psychology of Learning and Motivation*. New York: Academic Press: 47-90
- Baddeley AD. 1986. *Working memory*. (Oxford psychology press series No.11), Oxford: Clarendon Press
- Baddeley AD. 1992. Working memory. *Science*; 255 (5044): 556-9
- Baddeley AD. 2000. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*; 4 (11): 417-23
- Bäumler G, Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop, Göttingen: Hogrefe
- Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A, Noll DC, Cohen JD. 2001. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 58 (3): 280-8
- Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ. 2003. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry*; 53 (5): 376-84
- Barnes TRE, McPhillips MA. 1996. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms - role of anticholinergic treatment. *CNS Drugs*; 6: 315-30

- Bertolino A, D'Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, Berman KF, Weinberger DR. 2000. Specific relationship between prefrontal neuronal n-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 157 (1): 26-33
- Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler SH, Mayerhoff DI, Lieberman JA. 1992. Intellectual Deficits in First-Episode Schizophrenia: evidence for Progressive Deterioration. *Schizophr Bull*; 18 (3): 437-48
- Bleuler E. 1908. Die Prognose der Dementia Praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*; 65: 436-37
- Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. 1997. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*; 5 (1): 49-62
- Bromet EJ, Fennig S. 1999. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 46 (7): 871-81
- Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, Goldberg TE, Weinberger DR. 1999. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cerebral Cortex*; 9 (1): 20-6
- Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJP, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. 2000. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*; 10 (11): 1078-92.
- Carpenter WT Jr.. 1976. Current diagnostic concepts in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 133 (2): 172-7
- Carpenter WT Jr, Stephens JH. 1979. An attempted integration of information relevant to schizophrenic subtypes. *Schizophr Bull*; 5 (3): 490-506
- Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD. 1998. Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 155 (9): 1285-1287
- Cerella J. 1985. Information processing rates in the elderly. *Psychol Bulletin*; 98 (1): 67-83
- Chapman LJ, Chapman JP. 1978. The measurement of differential deficit. *J Psychiatr Res*; 14 (1-4): 303-11
- Cohen J. 1969. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press.
- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE. 1997. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*; 386 (6625): 604-8
- Cowan N. 1995. *Attention and memory: an integrated framework*. New York: Oxford Univ. Press

- Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DGC, Roberts GW. 1989. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry: a postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry*; 46 (12): 1145-50
- D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J. 1999. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn*; 41 (1): 66-86
- D'Esposito M, Postle BR. 2002. The organization of working memory function in lateral prefrontal cortex: evidence from event-related functional MRI. In: Stuss DT, Knight RT (eds.). *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press: 168-87
- Donders FC. 1868. Die Schnelligkeit psychischer Prozesse. *Reichert's & Dubois Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizin*: 657-81
- Donohoe G, Owens N, O'Donnell C, Burke T, Moore L, Tobin A, O'Callaghan E. 2001. Predictors of compliance with neuroleptics medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis. *Eur Psychiatry*; 16 (5): 293-8
- Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, Bigelow L, Weinberger DR. 2001. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 50 (2): 98-107
- Fleming K, Goldberg TE, Gold JM. 1994. Applying working memory constructs to schizophrenic cognitive impairment. In: David AS, Cutting JC (eds.). *The neuropsychology of schizophrenia*, Hove: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.: 197-213
- Fletcher PC, Henson RN. 2001. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*; 124 (Pt 5): 849-81
- Franz VH, Fahle M, Buelthoff HH, Gegenfurter KR. 2001. Effects of visual illusions on grasping. *J Exp Psychol: Human Perception and Performance*; 27 (5): 1124-1144
- Gevins AS, Bressler S, Cutillo B, Illes J, Miller J, Stern J, Jex H. 1990. Effects of prolonged mental work on functional brain topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*; 76 (4): 339-50
- Gevins AS, Smith ME, McEvoy L, 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): 374-85
- Goldberg TE, Gold JM. 1995. Neurocognitive deficits in schizophrenia. In: Hirsch SR & Weinberger DR (eds.). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell: 146-62
- Goldberg, TE, Hyde, TM, Kleinman JE, Weinberger DR. 1993. Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for static encephalopathy. *Schizophr Bull*; 19 (4): 797-804
- Goldman-Rakic PS. 1998. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (eds.). *The prefrontal cortex: executive and cognitive functions*. Oxford: Oxford University Press; 87-102
- Green MF, Mintz J, Bowen L, Marshall BD, Kuehnel TG, Hayden JL, Liberman RP. 1993. Prediction of response to haloperidol dose reduction by Span of Apprehension measures for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*; 150 (9): 1415-6

- Green MF. 1998. Schizophrenia from a neurocognitive perspective: probing the impenetrable darkness. Boston: Allyn & Bacon
- Green MF, Kern RS, Robertson MJ, Sergi MJ, Kee KS. 2000. Relevance of neurocognitive deficits for functional outcome in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P (eds.). *Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance, and Treatment Strategies*. New York: Oxford University Press: 178-92
- Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J. 2002. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry*; 15, 51 (12): 972-8
- Greenhouse SW, Geisser S. 1959. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika*; 24: 95-112
- Guggenheim FG, Babigian HM. 1974. Diagnostic consistency in catatonic schizophrenia. *Schizophr Bull*; 11: 103-8
- Hartman M, Steketee MC, Silva S, Lanning K, McCann H. 2002. Working Memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schiz Research*; 59 (2-3): 99-113
- Heaton RK. 1981. *Wisconsin Card Sorting Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*; 12 (3): 426-45
- Hemsley DR. 1987. An experimental psychological model for schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds.). *Search for the causes of schizophrenia*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag: 179-88
- Hoff AL, Sakuma M, Wienke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. 1999. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 156 (9): 1336-41
- Hogarty GE, Goldberg SC & the Collaborative Study Group. 1973. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients: one-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry*; 28 (1): 54-64
- Holzman PS. 1992. Behavioral Markers of schizophrenia useful for genetic studies. *J Psychiat Res*; 26 (4): 427-445
- Honey GD, Bullmore ET, Sharma T. 2002. De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr Research*; 53 (1-2): 45-56
- Hyde TM, Nawroz S, Goldberg TE, Bigelow L, Strong D, Ostrem JL, Weinberger DR, Kleinman JE. 1994. Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *Br J Psychiatry*; 164 (4): 494-500
- Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W. 1995. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 52(7): 550-8

- Jones P, Cannon C. 1998. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*; 21 (1): 1-25
- Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA. 1993. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*; 363 (6430): 623-5
- Kammer T, Bellemann ME, Gückel F, Brix G, Gass A, Schlemmer H, Spitzer M. 1997. Functional MR Imaging of the prefrontal cortex: specific activation in a working memory task. *Magnetic Resonance Imaging*; 15 (8): 879-89
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*; 13 (2): 261-76
- Keefe RSE. 2000. Working memory dysfunction and its relevance in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P (eds.). *Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance, and Treatment Strategies*. New York: Oxford University Press: 16-50
- Kendell RE, Juszczak E, Cole SK. 1996. Obstetric complications and schizophrenia: a case control study based on standardised obstetric records. *Br J Psychiatry*; 168 (5): 556-61
- Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. 1985. Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 142 (7): 827-32
- Kraepelin E. 1896. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 5. Aufl., Leipzig: Verl. von Johann Ambrosius Barth
- Kraepelin E. 1905. *Einführung in die Psychiatrische Klinik*. 2. Aufl., Leipzig: Verl. von Johann Ambrosius Barth
- Kraepelin E. 1913. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 8. Aufl., Leipzig: Verl. von Johann Ambrosius Barth
- Krieger S, Lis S, Gallhofer B. 2001a. Cognitive subprocesses and schizophrenia: A. Reaction time decomposition. *Acta Psychiatr Scand Suppl*; 408: 18-27.
- Krieger S, Lis S, Gallhofer B. 2001b. Cognitive subprocesses and schizophrenia: B. Maze tasks. *Acta Psychiatr Scand Suppl*; 408: 28-41
- Krieger S, Lis S, Runzheimer P, Gallhofer B, 2001c, Differentiation of anti-psychotic strategies by reaction time decomposition in chronically ill schizophrenic patients. *Zeitschrift für Neuropsychologie*; 12 (1): 32-41
- Krieger S, Lis S, Meyer-Lindenberg A, Janik H, Cetin T, Gallhofer B. 2003. Executive function and cognitive subprocesses in first-episode, drug-naive schizophrenia: an analysis of N-back performance. *Am J Psychiatry*; 162 (6): 1206-8
- Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. 1994. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia, *J Clin Psychiatry*; 55; 9 (Suppl B): 82-7
- Levander S, Jensen J, Grawe R, Tunninger E. 2001. Schizophrenia - progressive and massive decline in response readiness by episodes. *Acta Psychiatr Scand Suppl*; 408: 65-74

- Lindstrom LH. 1994. Long-term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side effects of antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand Suppl*; 380: 74-76
- Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Clifford BS, Warach S. 1999. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry*; 45 (9): 1128-37
- Manoach DS. 2003. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Res*; 60 (2-3): 285-98
- Marder SR. 1998. Facilitating compliance with antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry*; 59 Suppl 3: 21-5
- Massaro DW. 1990. An information-processing analysis of perception and action. In: Neumann O, Prinz W (eds.). *Relationships of perception and action*. Berlin: Springer: 133-66
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. 1988. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*; 45 (2):189-92
- Meyer-Lindenberg A, Poline JB, Kohn BS, Holt LH, Egan MF, Weinberger DR, Berman KF. 2001. Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 158 (11):1809-17
- Meyer-Lindenberg A. 2002. Neuere Methoden zur Analyse des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Psychosen. *Nervenheilkunde*; 21: 356-62
- Miller GA, Galanter E, Pribram KH. 1960. *Plans and structure of behavior*. New York: Holt.
- Mirsky AF, Lochhead SJ, Jones BP, Kugelmass S, Walsh D, Kendler KS. 1992. On familial factors in the attentional deficit in schizophrenia: A review and report of two new subject samples. *J Psychiat Res*; 26 (4): 383-403
- Mishkin M, Ungerleider LG. 1982. Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav Brain Res*; 6 (1): 57-77
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. 1999. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: A study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*; 56 (8): 749-54
- Mueser KT. 2000. Cognitive functioning, social adjustment and long-term outcome in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P (eds.). *Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance, and Treatment Strategies*. New York: Oxford University Press: 157-77
- Müsseler J, Prinz W. 2002. *Allgemeine Psychologie*. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Neisser U. 1974. *Kognitive Psychologie*. Stuttgart: Ernst Klett Verlag.
- Nickerson, R. 1965. Response times for "same"- "different" judgments. *Perceptual Motor Skills*, 20 (1): 15-8
- Nopoulos P, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Andreasen N. 1994. Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*; 14 (1): 29-37

- Norman DA, Shallice, T. 1986. Attention to action: willed and automatic human control of behavior. In: Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D (eds.). *Consciousness and Self-Regulation. Advances in Research and Theory.* New York: Plenum Press: 1-18
- Nuechterlein KH. 1987. Vulnerability Models for Schizophrenia: State of the Art. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds.). *Search for the causes of schizophrenia.* Berlin: Springer-Verlag: 297-316
- Owen AM, Stern CE, Look RB, Tracey I, Rosen BR, Petrides M. 1998. Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Neurobiology*; 95 (13): 7721-6
- Paulsen JS, Heaton RK, Sadek JR, Perry W, Delis DC, Braff D, Kuck J, Zisook S, Jeste DV. 1995. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*; 1 (1): 88-99
- Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. 2001. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 158 (7): 1105-13
- Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. 2003. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 53 (1): 25-38
- Petrides M, Milner B. 1982. Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*; 20 (3): 249-62
- Petrides M. 1995. Impairments on non-spatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in monkey. *J Neurosci*; 15 (1 Pt 1): 359-75
- Posner MI. 1978. *Chronometric explorations of mind.* Hillsdale: Erlbaum
- Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE. 1999. Load-dependant roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage*; 9 (2): 216-26
- Sanders AF. 1980. Stage analysis of reaction processes. In: Stelmach, GE, Requin, J. (eds.). *Tutorials in motor behavior.* North-Holland Publishing Company: 331-54
- Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Gur RC. 1994. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 51 (2): 124-31
- Schatz J. 1998. Cognitive processing efficiency in schizophrenia: generalized vs domain specific deficits. *Schizophrenia Res*; 30 (1): 41-9
- Schooler C, Neumann E, Caplan LJ, Roberts BR. 1997. A time course analysis of Stroop interference and facilitation: comparing normal individuals and individuals with schizophrenia. *J Exp Psychol Gen*; 126 (1): 19-36.
- Schwartzman AE, Douglas VI, Muir WR. 1962. Intellectual loss in schizophrenia. II. *Can J Psychol*; 16: 161-8

- Shallice T. 1982. Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B*; 298: 199-209
- Smith EE, Jonides J. 1999. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*; 283 (5408):1657-61
- Spohn HE, Strauss ME. 1989. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnormal Psychology*; 98 (4): 367-80
- Sternberg S. 1966. High-speed scanning in human memory. *Science*; 153 (736): 652-4
- Sternberg S. 1969. The discovery of processing stages: extensions of Donders' method. *Acta Psychologica*; 30, *Attention and Performance II* (W. G. Koster, ed.), 276-315
- Stone M, Gabrieli JD, Stebbins GT, Sullivan EV. 1998. Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology*; 12 (2): 278-88
- Strauss ME, Reynolds KS, Jayaram G, Tune LE. 1990. Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia. *Schizophr Res*; 3 (2): 127-9
- Stuss DT, Knight RT. 2002. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press
- Sullivan EV, Fama R, Shear PK, Cahn-Weiner DA, Stein M, Zipursky RB, Pfefferbaum A. 2001. Motor sequencing deficits in schizophrenia: a comparison with Parkinson's disease. *Neuropsychology*; 15 (3): 342-50
- Susser E, Lin S. 1992. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry*; 49 (12): 983-8
- Tollefson GD. 1996. Cognitive function in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*; 57 Suppl 11: 31-9
- Van Zomeren AH, Brouwer WH. 1994. *Clinical Neuropsychology of Attention*. New York: Oxford Univ. Press
- Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. 1990. Cognitive dysfunction in schizophrenia followed up over 5 years, and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychol Med*; 20 (4): 835-42.
- Waddington JL, Youssef HA. 1996. Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed prospectively over 10 years and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychol Med*; 26 (4): 681-8
- Walker EF, Savoie T, Davis D. 1994. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull*; 20 (3): 441-51
- Wechsler D. 1958. *The Measurement and appraisal of adult intelligence*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins Company
- Wechsler D. 1981. *WAIS-R Manual*. New York: Psychological Corporation
- Weinberger DR. 1987. Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 44 (7): 660-9

Weinberger DR. 1995. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In: Hirsch SR & Weinberger DR (eds.). Schizophrenia. Oxford: Blackwell: 293-323

Weinberger DR, Berman KF. 1996. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci; 351 (1346): 1495-503

Weinberger DR, Gallhofer B. 1997. Cognitive function in schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol; 12, Suppl 4: 29-36

WHO (Weltgesundheitsorganisation). 2000. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10. Bern: Verlag Hans Huber

Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. 1999. Neuropsychological differential diagnosis. Exton, PA: Swets & Zeitlinger.

Zerssen DV. 1976. Paranoid-Depressivitäts-Skala. Manual. Weinheim: Beltz.

Zubin J, Spring B. 1977. Vulnerability: A new view of schizophrenia. Journal of Abnormal Psychology; 86 (2): 103-26

Lebenslauf

Name: Janik, Honorata Eva
Geburtsdatum: 12. April 1975
Geburtsort: Lendzin

Ausbildung:

1982 – 1986	Grundschule
1986 – 1987	Gesamtschule Laubach und Gesamtschule Arolsen
1987 – 1988	Hölderlin-Gymnasium, Heidelberg
1988 – 1995	Gesamtschule mit gymnasialer Oberstufe, Justus-Liebig-Schule, Giessen
1995	Abitur an der Justus-Liebig-Schule, Giessen
1995 – 2002	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität, Giessen
1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1998 – 2004	Doktorarbeit am Zentrum für Psychiatrie der Justus-Liebig-Universität, Giessen (Prof. Dr. B. Gallhofer) im Schlaf- und Kognitionslabor (Dr. S. Krieger und Dr. S. Lis)
2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001 – 2002	Praktisches Jahr in der Hochtaunusklinik Bad Homburg und der Kerkhoff-Klinik, Bad Nauheim, Wahlfach: Rheumatologie
2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Gesamtnote: gut
2003 – 2004	Studium der Grundlagen der praktischen Informatik an der Justus-Liebig-Universität, Giessen
2004 – 2005	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin des HGH Bingen am Rhein
seit 2005	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin im Bethesda Krankenhaus, Freudenberg

Danksagung

Im Besonderen möchte ich mich für die freundliche Unterstützung bei der Entwicklung und der Realisierung der vorliegenden Arbeit bei folgenden Personen bedanken:

- Frau Dr. Stefanie Lis, ohne deren Hilfe diese Arbeit in dieser Form nicht hätte verwirklicht werden können. Besonders für die unermüdliche fachliche Begleitung während der gesamten Arbeit, das persönliche Engagement und die freundliche und menschliche Unterstützung.
- Bei der Leitung des Zentrums für Psychiatrie der JLU- Giessen (Prof. Dr. B. Gallhofer) und des Kognitionslabors (Frau Dr. S. Lis und Herrn Dr. S. Krieger) für die gebotenen wissenschaftlichen Möglichkeiten, darunter das umfangreiche Angebot zur Bildung, das experimentelle Material, die Empfehlung und zur Verfügungsstellung der Literatur und die gedanklichen Konzepte.
- Bei allen Patienten, die bereitwillig und unentgeltlich an den Untersuchungen teilgenommen haben, sowie bei allen anderen Probanden, die ihre Zeit und Mühe für die Durchführung der Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.
- Bei allen Mitarbeiter/innen des Kognitionslabors und allen wissenschaftlichen Mitarbeiter/innen, Ärztinnen und Ärzten, sowie dem gesamten Personal der Klinik. Im Besonderen jedoch bei allen anderen Doktorand/innen für die gegenseitige Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen und den fachlichen Austausch.
- Bei meiner ganzen Familie für das rege Interesse an der Arbeit und die Hilfe in allen Bereichen.

