

Effekte eines computergestützten Trainings auf die Reaktionszeit und die hämodynamische Aktivität bei an Schizophrenie erkrankten Patienten

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Keil, Patricia Therese, geb. Piskorz

aus Rybnik

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Psychiatrie

Gutachter: Prof. Dr. Bernd Gallhofer

Gutachterin: Prof. Dr. Iris Reuter

Tag der Disputation: 31.03.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theorie	3
2.1	Schizophrenie.....	3
2.1.1	Diagnose: Schizophrenie	3
2.1.2	Positiv- und Negativsymptomatik	4
2.1.3	Kognitive Defizite.....	5
2.2	Behandlung der Schizophrenie	7
2.2.1	Medikamente	7
2.2.2	Ergänzende Behandlungsmaßnahmen.....	8
2.2.3	Kognitive Remediation	10
2.3	Modelle und Funktionen des Arbeitsgedächtnisses	12
2.4	Kognition	14
2.5	Erfassung des Arbeitsgedächtnisses	16
2.5.1	Erfassung auf Verhaltensebene.....	16
2.5.2	Erfassung auf neuronaler Ebene	18
2.6	Funktionelle neuronale Korrelate	19
2.6.1	Arbeitsgedächtnis in der fMRT	20
2.6.2	N-back-Aufgabe bei Gesunden und schizophrenen Patienten	22
2.7	Studienergebnisse zu kognitiven Defiziten	24
2.7.1	Erfassung auf Verhaltensebene.....	24
2.7.2	Erfassung auf neuronaler Ebene	25
3	Fragestellung und Hypothesen	27
4	Methoden	28
4.1	Stichprobe	28
4.1.1	Rekrutierung und Stichprobe	28
4.1.2	Stichprobencharakterisierung	30
4.2	X-Cog® als kognitives Remediationstraining.....	32

4.3	Arbeitsgedächtnis: CRT- und CMT-Paradigma.....	35
4.4	Datenerhebung.....	37
4.4.1	CoReMe-Studie.....	37
4.4.2	fMRT-Messung.....	39
4.5	Datenanalyse.....	42
4.5.1	Analyse der Verhaltensdaten.....	42
4.5.2	Analyse der hämodynamischen Aktivität im fMRT.....	42
5	Ergebnisse.....	45
5.1	Verhaltensdaten und fMRT-Daten zum Zeitpunkt t0.....	45
5.1.1	Trefferquoten zum Zeitpunkt t0.....	45
5.1.2	Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t0.....	46
5.1.3	fMRT-Daten zum Zeitpunkt t0.....	48
5.2	Verhaltensdaten und fMRT-Daten zum Zeitpunkt t2.....	54
5.2.1	Trefferquoten zum Zeitpunkt t2.....	54
5.2.2	Reaktionszeit zum Zeitpunkt t2.....	54
5.2.3	fMRT-Daten zum Zeitpunkt t2.....	57
6	Diskussion.....	62
6.1	Beantwortung der Fragestellung I: Gibt es Unterschiede in der Trefferquote, der Reaktionszeit sowie in der neuronalen Aktivität.....	62
6.1.1	Trefferquote und Reaktionszeit (Hypothese Ia).....	62
6.1.2	fMRT-Daten (Hypothese Ib).....	63
6.2	Beantwortung der Fragestellung II: Einfluss des X-Cog-Trainings auf die Reaktionszeit und die neuronale Aktivität.....	64
6.2.1	Reaktionszeit (Hypothese IIa).....	64
6.2.2	fMRT-Daten (Hypothese IIb).....	66
6.3	Limitationen.....	69
7	Fazit und Ausblick.....	71
8	Zusammenfassung.....	73
9	Abstract.....	74
10	Abbildungsverzeichnis.....	75
11	Tabellenverzeichnis.....	78
12	Literaturverzeichnis.....	79

1 Einleitung

Die Schizophrenie ist durch eine heterogene Symptomatik geprägt. Schon im 19. Jahrhundert versuchte Kraepelin die unterschiedlichen Symptome unter dem Begriff der „*Dementia praecox*“ zusammen zu fassen. Die heutige Klassifikation der Schizophrenie im ICD-10 und DSM-5 basiert auf Kraepelins damaligem Ansatz. Die Einteilung der Symptome in spezifische Subtypen wird ebenfalls seit dem 19. Jahrhundert versucht. Bleulers unterteilte die Symptome in die Grundsymptome und die akzessorischen Symptome. Nach Schneider werden diese in die Symptome ersten und zweiten Ranges unterteilt. Etabliert hat sich jedoch die Einordnung in Positiv- und Negativsymptome. Zu den Positivsymptomen zählen unter anderen: Wahn, formale Denkstörung, Halluzinationen und Ich-Störungen. Antriebsarmut, Affektarmut, kognitive und motorische Defizite werden zu den Negativsymptomen zusammengefasst (Leucht, Fritze, Lanczik, Vauth, & Olbrich, 2012). Während die Positivsymptome mit Psychopharmaka gut zu therapieren sind, sind die kognitiven Defizite jedoch schwer zu behandeln. Vor allem diese sind für die Herabsetzung des beruflichen und sozialen Leistungsniveaus verantwortlich und bedeutend für die Lebensqualität der Patienten (Lautenbacher, 2008).

Die kognitive Remediationstherapie ist eine Möglichkeit zur Therapie der kognitiven Defizite. Das Trainieren des Arbeitsgedächtnisses soll die kognitiven Fähigkeiten verbessern und die Negativsymptome verringern. In Studien wurden die Auswirkungen von kognitiver Remediation auf die Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten untersucht. Dabei korrelierten die kognitive Remediation mit der kognitiven Leistung, der psychosozialen Funktion und den Symptomen (McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo, & Mueser, 2007). Für das kognitive Training wurden verschiedene Verfahren untersucht, sowohl computergestützte Übungen, spezielle Therapieverfahren als auch kombinierte Verfahren.

Im „Integrierten Psychologischen Therapieprogram für schizophrene Patienten (IPT)“ werden in fünf Unterprogrammen kognitive und soziale Dysfunktionen therapiert. Der wechselseitige Einfluss von kognitiver Einschränkung und psychosozialen Stressoren steht im IPT im Vordergrund (Roder, Brenner, & Kienzle, 2008).

Im computergestützten kognitiven Strategietraining („computer-assisted cognitive strategy training“, „CAST“) werden sowohl die Aufmerksamkeit als auch verbale Merkfähigkeit und Planung in einem kombinierten Ansatz trainiert (Vauth, et al., 2005).

Das computergestützte Trainingsprogramm „X-Cog[®]“ soll als ergänzendes Therapieverfahren Einfluss auf die Negativsymptomatik der an Schizophrenie erkrankten Patienten nehmen und sie reduzieren. Durch verschiedene Übungen sollen Aufmerksamkeit, Visuomotorik, strategisches Problemlösen und Gedächtnis trainiert werden (Trapp & Trapp, X-Cog classic. Abgerufen von http://www.x-cog.de/X-Cog_classic/x-cog_classic.html). In verschiedenen Studien wurde die Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung bei an Schizophrenie Erkrankten nach Training der kognitiven Remediation untersucht (Karch, Falkai, & Hasan, 2013). Es ließen sich sowohl unterschiedliche Leistungsverbesserungen, z.B. in der Reaktionszeit und in der Trefferquote, als auch eine Veränderung in den neuronalen Aktivierungen nachweisen.

In der aktuellen Studie sollen die mittelfristigen Effekte dieses Trainingsprogramms auf die kognitive Leistungsfähigkeit bzw. die Arbeitsgedächtnisfunktion untersucht werden. Nach einem 12-wöchigen Training sollen das Arbeitsgedächtnis und die hämodynamische Hirnaktivität überprüft werden. Dabei soll die Reaktionsgeschwindigkeit in einer Choice-Reaction-Task (CRT) und in einer Choice-Matching-Task (CMT) gemessen werden. Mittels der fMRT sollen die dazugehörigen Hirnareale, die beim Verwenden des Arbeitsgedächtnisses aktiv sind, wie z.B. der rechte und linke, dorsolaterale und ventrolaterale präfrontale Kortex (s.h. Kapitel 2.6.1), aufgezeigt und mögliche Veränderungen in der neuronalen Aktivität demonstriert werden. Die Stichprobe umfasst 16 Patienten mit einer schizophrenen bzw. einer schizoaffektiven Störung und 16 gesunde Normalprobanden. Die Patientenstichprobe wird dabei in zwei Gruppen randomisiert: eine kognitive Remediationsgruppe (X-Cog[®], n=9) und eine Patientenkontrollgruppe (TAU, n=7). Die Remediationsgruppe soll dabei ein 30-36 Stunden-Training (X-Cog[®]-Training) absolvieren, welches sich über 12 Wochen erstrecken soll. Die Patienten-Kontrollgruppe und die Normalprobanden erhalten kein kognitives Training.

Der Eigenanteil besteht hier in der Auswertung der Verhaltensdaten sowie in der Auswertung der fMRT-Daten.

2 Theorie

2.1 Schizophrenie

2.1.1 Diagnose: Schizophrenie

Die Diagnose „Schizophrenie“ lässt sich anhand von zwei verschiedenen Klassifikationsmodellen stellen. Das ICD-10-Modell wird von der WHO, die DSM-IV-Klassifikation hingegen von der American Psychiatric Association beschrieben.

Im ICD-10-Modell sind mit dem Code F20-F29 die Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen beschrieben. Die Diagnose Schizophrenie darf hier bereits nach einem Monat gestellt werden, wenn in diesem Zeitraum mindestens ein typisches Symptom oder zwei weniger typische Symptome auftreten. Zu den typischen Symptomen zählen dabei u.a. die Ich-Störung, Wahnwahrnehmung, dialogische oder kommentierende Stimmen und Gedankenlautwerden sowie ein anhaltender und kulturell unangemessener Wahn. Sonstige Halluzinationen anderer Sinnesmodalitäten, Danebenreden und eine zerfahrene Sprache ggf. Neologismen, katatone Symptome sowie negative Symptome werden zu den weniger typischen Symptomen gezählt (Eggers & Röpcke, 2012). Die Einteilung nach typischen und weniger typischen Symptomen zeigt hier Parallelen zu der Einteilung der Symptome nach Schneider. Der deutsche Psychiater Kurt Schneider teilte 1938 die Symptome der Schizophrenie in einen ersten und einen zweiten Rang ein. Erstrangsymptome sind nach Schneider: dialogische, kommentierende Stimmen und Gedankenlautwerden, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Willensbeeinflussung, Wahnwahrnehmung sowie in dem Bereich des Fühlens, Strebens und Wollens, das Gefühl des von anderen Gemachten oder Beeinflussten. Zweitrangsymptome sind hingegen akustische, optische, olfaktorische und gustatorische Halluzinationen, Zönästhesien, einfache Eigenbeziehung und Wahneinfall.

Eine Diagnosestellung anhand des DSM-IV kann erst gestellt werden, wenn Symptome seit mindestens 6 Monaten bestehen. Hierunter fallen Krankheitszeichen wie Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprache, massiv desorganisiertes Verhalten oder katatone Symptome sowie Negativsymptome, wie Affektverflachung, Sprachverarmung oder Apathie (Eggers & Röpcke, 2012).

In der ICD-10-Klassifikation wird die Schizophrenie (F20) in verschiedene Subtypen eingeteilt: der paranoide, der hebephrene, der katatone und der undifferenzierte Subtyp. Wahn und Halluzinationen sind die Hauptsymptome beim paranoiden Subtyp (F20.0). Bei der hebephrenen Schizophrenie (F20.1), auch desorganisierte Schizophrenie genannt, ist das Gefühls- und das Gemütsleben vordergründig verändert. Die Erkrankten zeigen eine Affektarmut mit resonanzloser Stimmungslage sowie eine mannigfaltige Sprachstörung. Der katatone Subtyp (F20.2) zeigt eine Störung der Psychomotorik in Form von motorischer Unbeweglichkeit, extremen Negativismus, Willkürbewegungen, Mutismus, Manierismen, Echolalie oder Echopraxie. Der undifferenzierte Subtyp (F20.3) beschreibt den Patienten, „welcher die allgemeinen diagnostischen Kriterien der Schizophrenie (F20) erfüllt, ohne einer der Unterformen von F20.0-F20.2 zu entsprechen“. Im ICD-10 finden sich weiter die postschizophrene Depression (F20.4) mit länger andauernden, depressiven Episoden nach Auftritt einer schizophrenen Krankheit, das schizophrene Residuum (F20.5) welches ein chronisches Stadium mit deutlicher Verschlechterung beschreibt, die Schizophrenia simplex (F20.6) mit „schleichender Progredienz von merkwürdigem Verhalten, mit einer Einschränkung, gesellschaftliche Anforderungen zu erfüllen und mit Verschlechterung der allgemeinen Leistungsfähigkeit“, die sonstige Schizophrenie (F20.8) inklusive der schizophrenen Psychose und schizophrenen Störungen sowie die „Schizophrenie, nicht näher bezeichnet“ (F20.9).

Das DSM-IV und die ICD-10 sind konkurrierende Klassifikationssysteme. Wobei das DSM-IV 1994 als nationales Klassifikationssystem der USA mit dem ICD-10 (seit 1992) in enger Kongruenz erarbeitet wurde. Das DSM wird jedoch häufiger für die Forschung gebraucht. In beiden Klassifikationssystemen wird die Symptomatik in Positiv- und Negativsymptomatik unterschieden. Diese sollen im nachfolgenden Kapitel näher erläutert werden.

2.1.2 Positiv- und Negativsymptomatik

Inhaltliche Denkstörungen, Halluzinationen und Ich-Störungen sind für die Positivsymptomatik kennzeichnend. Zu der inhaltlichen Denkstörung gehört der Wahn. Der Wahn zählt zu den akzessorischen Symptomen der Schizophrenie und kann vom Verfolgungswahn bis hin zu einem Schädigungswahn reichen. Halluzinationen sind abhängig von der Schwere der Erkrankung und haben oft einen hohen emotionalen Wert

für die Patienten. Hier stehen vor allem die akustischen Halluzinationen in Form von kommentierenden oder imperativen Stimmen im Vordergrund. Aber auch optische Halluzinationen, mit für den Patienten beängstigendem Charakter, treten auf. Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung, Gedankenentzug zählen zu den Ich-Störungen.

Der Begriff der Negativsymptomatik beschreibt den Entzug bzw. Ausfall von Motivation, Antrieb, persönlichen Interessen aber auch Spracharmut und Verlust an Mimik und Gestik (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, Schizophrenia, “Just the Facts”: what we know in 2008: Part 1, 2008) (Tandon, Keshavan, & Nashrallah, Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008: 2., 2008) (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008: 2., 2008; Tandon, Nasrallah, & Keshavan, Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future, 2010) (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization., 2009) (Wittchen & Hoyer, Klinische Psychologie & Psychotherapie , 2011) (Unger, Erfurth, & Sachs, 2018).

2.1.3 Kognitive Defizite

Neben der Positiv- und der Negativsymptomatik stehen die Diagnostik und vor allem die Therapie der kognitiven Defizite im Vordergrund. Zu den kognitiven Defiziten gehören Gedächtnis-, Aufmerksamkeitsdefizite, sowie Defizite in den Exekutivfunktionen und in verbalen und visuell-räumlichen Fähigkeiten (Green, 1996).

Karch et al. beschreiben die kognitiven Störungen als Kernsymptome der Schizophrenie. Diese können auch als Primärsymptome verstanden werden (Karch, Falkai, & Hasan, 2013). Die Sprachverarbeitung, das episodische Gedächtnis, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeit, die Inhibition und sensorische Verarbeitung sowie exekutive Funktionen und das Arbeitsgedächtnis werden unter dem Allgemeinbegriff der kognitiven Defizite geführt (Nuechterlein, et al., 2008). Diese lassen sich unabhängig von den Positiv- als auch von den Negativsymptomen beobachten und sind sogar zum Erkrankungsbeginn der Schizophrenie zu beobachten. Anhand der kognitiven Defizite lassen sich sowohl Aussagen zu der langfristigen Behinderung im Lebensalltag als auch zur Lebensqualität treffen und sind somit ein guter Prädiktor (Karch, Falkai, & Hasan, 2013). Die kognitiven Defizite lassen sich mit einer unterschiedlichen Ausprägung bei allen Schizophreniepatienten beobachten (Krug, Stein,

& Kircher, Kognitive Störungen bei Schizophrenie, 2020). Dabei sind die Mechanismen der Kompensation der kognitiven Einschränkung von Patient zu Patient unterschiedlich. Die Auswirkung auf das soziale Leben und Integration sowie den beruflichen Werdegang sind somit mannigfaltig. Karch et al. sprechen auch von einer „reduzierten Anstrengungsbereitschaft“, die bei den an Schizophrenie erkrankten Patienten von Bedeutung ist und die hier als Teil der Negativsymptomatik gesehen werden kann. Von allen Kognitionsbereichen gilt jedoch die Arbeitsgedächtnisfunktion als am meisten beeinträchtigt (Kalkstein, Hurford, & Gur, 2010). Die Arbeitsgedächtnisfunktion ist der Hauptfaktor, der auf die anderen kognitiven Defizite Einfluss nimmt. Dabei spielt die herabgesetzte Verarbeitungsgeschwindigkeit für „eine schnelle und effiziente Prozessierung von Informationen“ eine große Rolle (Karch, Falkai, & Hasan, 2013). Aufgrund der mannigfaltigen Symptomatik gibt es zur Behandlung der Schizophrenie verschiedene Therapieformen, die im nächsten Kapitel näher erklärt werden.

2.2 Behandlung der Schizophrenie

Bezogen auf die Symptomatik zeigt die Schizophrenie ein sehr heterogenes Bild. Wie in Kapitel 1.1 bereits beschrieben, wird die Diagnose der Schizophrenie anhand verschiedener Kriterien gestellt. Die Ausprägung dieser Kriterien/Symptome ist jedoch sehr individuell. Deshalb ist auch die Therapie der Schizophrenie individualisiert. Bezogen auf die Symptomausprägung und den Verlauf der Erkrankung, kann man jedoch die therapeutischen Maßnahmen in bestimmte Bereiche aufteilen. In den letzten Jahren wurde die Therapie weiter modifiziert und erforscht. Ziel dieser Bemühungen ist es, die Symptome zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern. In der Akutphase steht die Pharmakotherapie an erster Stelle. In der Langzeittherapie kommen zu den Medikamenten ebenfalls die Psycho- und die Soziotherapie hinzu (Karow & Lang-Roth, 2012).

2.2.1 Medikamente

Die medikamentöse Therapie besteht aus der Gabe von typischen und atypischen Neuroleptika. Zurzeit gibt es mehr als 25 verschiedene Medikamente, die in Deutschland für die Therapie der Schizophrenie zugelassen sind. Nach mehr als 50 Jahren Forschung in diesem Gebiet, gibt es bestimmte Auswahlkriterien, nach denen das Neuroleptikum individuell ausgesucht wird. So geht man davon aus, dass ein vorheriges Ansprechen auf ein Medikament bei einer zuvor aufgetretenen Episode auch ein zweites Mal ansprechen wird und dass die aufgetretenen Nebenwirkungen eines Medikaments bei früheren Episoden ebenfalls bei einer Zweitgabe auftreten würden und dies zu vermeiden ist. Ebenfalls sind der Wunsch des Patienten, die Applikationsform und nicht zuletzt der Kostenaspekt bei der Medikamentenauswahl entscheidend (Leucht, 2007).

Bei neu diagnostizierter Schizophrenie ist die Monotherapie mit atypischen Neuroleptika die Akuttherapie der ersten Wahl. Eine Umstellung auf atypische Neuroleptika (außer Clozapin) wird bei unzureichender Wirkung oder Nebenwirkungen bei konventionellen Neuroleptika empfohlen. Eine Kombination aus beiden Gruppen ist nur in dieser Umstellungsphase zugelassen. Benzodiazepine werden bei Angst, Suizidalität, Aggressivität oder psychomotorischer Unruhe zusätzlich empfohlen. Die Neuroleptikagabe erfolgt nach der ersten Episode für zwei Jahre und soll das Rezidivrisiko senken. Clozapin, Olanzapin und Risperidon sind bei einer

therapieresistenten Schizophrenie eine weitere Therapieoption (Karow & Lang-Roth, 2012).

Sowohl die atypischen als auch die konventionellen Neuroleptika sind für die Behandlung der Schizophrenie zugelassen. Allerdings ist hier der Therapieschwerpunkt die Positivsymptomatik. Die kognitiven Defizite sowie die Negativsymptomatik bleiben von der Neuroleptikatherapie unbeeinflusst bzw. hat diese nur einen geringen Einfluss. Man geht sogar davon aus, dass manche Neuroleptika sich negativ auf die kognitiven Funktionen auswirken. Zurzeit werden „andere Medikamente wie Antidepressiva, Psychostimulanzien, Dopaminagonisten und Cholinesterasehemmer [...] derzeit auf ihre mögliche Wirkung auf die Kognition und ihre Tauglichkeit als adjuvante Therapie untersucht“ (Roesch-Ely, Pfueller, Mundt, Müller, & Weisbrod, 2010). Diese „potenziell kognitionsverbessernden Substanzen“ wie beispielsweise Glutamat oder Dopamin wurden oder werden aktuell in mehr als 126 Studien untersucht. Allerdings ist der Einsatz als Off-label-use mit Vorsicht und nur unter bestimmten Bedingungen sinnvoll bzw. zu empfehlen und ist somit noch nicht im Routinealltag angekommen (Roesch-Ely, Pfueller, Mundt, Müller, & Weisbrod, 2010).

Die Verbesserung der kognitiven Defizite und der Negativsymptomatik sind auch Ziel nichtmedikamentöser Therapieansätze, wie in den folgenden Kapiteln ergänzt beschrieben wird.

2.2.2 Ergänzende Behandlungsmaßnahmen

Die medikamentöse Therapie ist das Mittel der Wahl bei einer ersten psychotischen Episode. Die Negativsymptomatik ist, wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, damit nicht therapiert bzw. nur gering beeinflussbar. Die Persistenz und oftmals die progrediente Entwicklung der Negativsymptome sind für die Betroffenen sehr belastend. „Eine ausgeprägte Negativsymptomatik ist auch mit ansteigender Betreuungsbedürftigkeit sowie erhöhten direkten und indirekten Kosten verbunden, die sich unter anderem aus anhaltender Erkrankung, Arbeitslosigkeit, Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit ergeben“ (Wobrock & Hasan, 2012). Ergänzende Therapieansätze sind für die Reduktion der Negativsymptome fest etabliert. Psychoedukation und die kognitive Verhaltenstherapie werden, als Beispiele der nichtmedikamentösen Therapie bei Schizophrenie, nun in den folgenden Kapiteln beschrieben.

Psychoedukation

Die Definition des Begriffs der Psychoedukation wird von der Deutschen Gesellschaft für Psychoedukation wie folgt beschrieben: „Unter dem Begriff der Psychoedukation werden systematische, didaktisch-psychotherapeutische Interventionen zusammengefasst, um Patienten und ihre Angehörigen über die Krankheit und ihre Behandlung zu informieren, ihr Krankheitsverständnis und den selbstverantwortlichen Umgang mit der Krankheit zu fördern und sie bei der Krankheitsbewältigung zu unterstützen.“ (Bäumel & Pitschel-Walz, 2011). Seit 1980 wird die Psychoedukation als ergänzende Therapiemaßnahme angeboten und hat sich in den letzten Jahren fest etabliert. Ziel der Psychoedukation ist es, den Patienten und seine Familie zu informieren und ihm einen „selbstverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung“ zu ermöglichen. Der Patient soll selbst die Expertenrolle einnehmen und die Angehörigen sollen hierbei als „Co-Therapeuten“ gestärkt werden. Dadurch soll die Krankheitseinsicht und die Compliance des Patienten verbessert und somit auch die Rezidivprophylaxe gefördert werden. Die zentralen Themen sind dabei die Informationsvermittlung sowie die Entlastung des Patienten. Bei der Informationsvermittlung wird über die Symptomatik, die Ursachen und die Therapiemöglichkeiten der Schizophrenie aufgeklärt. Der Patient wird über Selbsthilfestrategien informiert. Durch den Informationsaustausch mit dem Therapeuten und mit anderen Mitpatienten soll der Patient emotional entlastet werden.

Die Wirksamkeit der Psychoedukation wurde bereits in mehreren Studien belegt (Lincoln, Wilhelm, & Nestoriuc, 2007) (Pekala & Merinder, 2002) (Pitschel-Wal, Bäumel, Bender, Engel, Wagner, & Kissling, 2006) (Pitschel-Walz, Leucht, Bäumel, Kissling, & Engel., 2001) (Wiedemann, Klingberg, & Pitschel-Walz, 2003). So konnte gezeigt werden, dass durch den „Einbezug von Angehörigen und die Verbesserung der Behandlungsbereitschaft der Betroffenen“ der Therapieerfolg steigt (Bäumel & Pitschel-Walz, 2011).

Kognitive Verhaltenstherapie

Die Verhaltenstherapie basiert auf der Lerntheorie. Grundprinzip hiervon ist es, dass Verhaltensweisen sowohl erlernt als auch wieder verlernt werden können. Die Erweiterung der kognitiven Verhaltenstherapie bezieht sich hierbei nun auf die Verhaltensmuster in Bezug auf das emotionale und gedankliche Erleben des Patienten und das daraus folgende Handeln. Unter dem Begriff der kognitiven Verhaltenstherapie

stehen viele unterschiedliche Interventionsstrategien. Unter anderem ist es, die im vorherigen Kapitel erwähnte Psychoedukation. Aber auch die psychoedukative Familienbetreuung, das Frühsymptommanagement, das Belastungsmanagement und das Training sozialer Fertigkeiten sind Bausteine der kognitiven Verhaltenstherapie. Alle Ansätze bauen auf dem Grundprinzip auf, dass der schizophrene Patient aufgefordert wird, „sich aktiv einzubringen und Verantwortung für Entscheidungen zu übernehmen“ (Klingberg, Wittorf, & Buchkremer, 2008). Eine exakte Definition der kognitiven Verhaltenstherapie ist aufgrund der unterschiedlichen Ansätze im Kontext mit dem Patienten schwierig. Jones et. al. unterteilten die kognitive Verhaltenstherapie in vier Abschnitte. Alle beziehen sich auf das zu behandelnde Zielsymptom. Der Patient soll im ersten Schritt erfahren, wie sein „Denken, Fühlen und Handeln“ in Zusammenhang mit dem Zielsymptom steht. Im nächsten Schritt soll dieses Verhalten in Verbindung mit dem Zielsymptom korrigiert werden. Als nächstes geht es um die Selbstbeobachtung der „eigenen Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen“ des Patienten zum Zielsymptom und zuletzt soll der Patient neue Bewältigungsstrategien in Zusammenhang mit dem Zielsymptom erlernen (Jones, Cormac, Silveira da Mota Neto, & Campbell, 2004). In vielen Studien wurde gezeigt, dass durch die kognitive Verhaltenstherapie eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden konnte (Pilling, et al., 2002) (Jones, Cormac, Silveira da Mota Neto, & Campbell, 2004) (Kuipers, Garety, Fowler, Freeman, Dunn, & Bebbington, 2006) (Gühne, Weinmann, Arnold, Becker, & Riedel-Heller, 2012).

2.2.3 Kognitive Remediation

Die mit der Schizophrenie einhergehenden kognitiven Defizite werden durch die zuvor beschriebenen Therapieverfahren nur wenig bis gar nicht beeinflusst. Daher hat sich ein ergänzendes Training der kognitiven Fähigkeiten, die kognitive Remediation, schon in vielen Therapien psychiatrischer Erkrankungen etabliert (Müller & Volker, 2019). Zur Behandlung der Schizophrenie wird diese Therapieform ergänzend eingesetzt (Krug, Stein, & Kircher, Kognitive Störungen bei Schizophrenie, 2020) (Cella, Huddy, Reeder, & Wykes, 2021).

Aus dem lateinischen „cognoscere“ bedeutet es so viel wie erkennen, erfahren oder kennenlernen. Der Begriff „Kognition“ beschreibt die Informationsverarbeitung des Menschen. Zur Kognition gehören Fähigkeiten wie die Wahrnehmung, Aufmerksamkeit,

Gedächtnis und die Exekutivfunktion (Volz, Reischies, & Riedel, 2010). Aus dem Englischen übersetzt bedeutet Remediation so viel wie Korrektur, Wiederherstellung, Sanierung oder auch Förderunterricht.

Die kognitive Remediation bedeutet also das Üben oder Verbessern von kognitiven Fähigkeiten. Die hierbei eingesetzten Interventionen sollen dabei die Aufmerksamkeit, die Exekutivfunktion, die sozialen Kognitionen und die Metakognitionen verbessern. Eine dauerhafte Verbesserung der kognitiven Prozesse und eine Übertragung auf weitere Funktionsbereiche werden hierbei angestrebt (Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011), (Medalia & Saperstein, 2013).

Die kognitive Remediationstherapie besteht laut Volz et. al. aus zwei Prinzipien. Im ersten Schritt sollen die grundlegenden, kognitiven Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit oder Gedächtnis geübt werden und anschließend werden diese Übungen repetitiv „nach klassischen Prinzipien der Verhaltenstherapie wie Verstärkung und Modelllernen strukturiert“ (Volz, Reischies, & Riedel, 2010). Nach Wykes et. al. besteht die Therapie unter anderem darin, die Stärken und Schwächen des Patienten genauestens zu beurteilen und diese dann in einer positiven Lernumgebung zu fördern bzw. zu verbessern (Wykes, et al., 2007).

Unter den Begriff der kognitiven Remediation fallen computergestützte Trainingsprogramme wie X-Cog[®] (Trapp & Trapp, X-Cog classic. Abgerufen von http://www.x-cog.de/X-Cog_classic/x-cog_classic.html), COGPACK (Marker, 2007) oder CogRehab (Psychological Software Service Inc, 2012) und Captain's Log MindPower Builder (Captain's Log MindPower Builder, 2012) aber auch computerunabhängige Verhaltenstrainings.

Im nachfolgenden Kapitel werden verschiedene Modelle des Arbeitsgedächtnisses und deren Funktionen erläutert, um zu verstehen in welchem Bereich die ergänzenden Behandlungsmöglichkeiten in Bezug auf die Negativsymptomatik greifen.

2.3 Modelle und Funktionen des Arbeitsgedächtnisses

Wie wird das Arbeitsgedächtnis funktionell eingeteilt und welche Methoden gibt es, diese Hirnkorrelate zu untersuchen? Im Gedächtnis werden gelernte Informationen gespeichert und für Lernprozesse abgerufen. Giesell et al. (2005) haben unter anderem das untersucht. Sie unterteilen die Gedächtnisfunktion nach der „Dauer der Speicherung“ und der „Art der Verfügbarkeit ihrer Inhalte“. Mit der Dauer ist eine Unterteilung der Gedächtnisfunktion in: Ultrakurzzeit-, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis gemeint. Die Art der Verfügbarkeit meint die Unterteilung der Funktion in eine willkürliche und eine unwillkürliche Gedächtnisleistung. Hier wird zwischen einer „willentlich zugänglichen, deklarativen Gedächtnisleistung“ und einer „unwillkürlichen, abrufbaren, prozeduralen Leistung“ unterschieden (Giesel F. , et al., 2005). Das deklarative Gedächtnis lässt sich in ein episodisches Wissen, d.h. das Wissen über die eigene Biografie, und ein semantisches Gedächtnis, wie z.B. das Weltwissen, beruflich erlerntes Wissen, Geschichts- und Politikwissen etc., unterteilen. Das prozedurale Gedächtnis meint die Fähigkeiten, die vor allem motorisch ablaufen und ohne nachzudenken eingesetzt werden können wie z.B. das Fahrradfahren.

Das Arbeitsgedächtnis dient im Gegensatz zur oben beschriebenen Gedächtnisfunktion nicht der Speicherung von Informationen, sondern dient vielmehr deren Verarbeitung. Welche unterschiedlichen Ansätze es zur Beschreibung des Arbeitsgedächtnisses gibt, soll nachfolgend kurz dargestellt werden.

Das Primär- und das Sekundärgedächtnis von William James

William James unterteilt das Gedächtnis in ein Langzeit- und ein Kurzzeitgedächtnis. Er unterscheidet zwischen dem Wissen, was direkt abrufbar und zeitlich nah an der Wissensabfrage stattfindet und dem Wissen, was längere Zeit zurückliegt und dass wir erst „bei Bedarf ins Bewusstsein holen“ (Hoffmann & Engelkamp, 2013). Er nennt diese beiden Speicherformen das „Primär- und das Sekundärgedächtnis“. „Dieses Primärgedächtnis wurde in den 1960er- Jahren im Rahmen des klassischen Mehrspeichermodells und in den 1970er- Jahren im Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch (1974) auf ein Kurzzeitgedächtnis für phonetische Information, d.h. auf das Lautbild von Sprachreizen reduziert“ (Hoffmann & Engelkamp, 2013).

Das Dreikomponentenmodell von Baddeley und Hitch

Das Dreikomponentenmodell von Baddeley und Hitch besteht aus einer zentralen Exekutive, aus der phonologischen Schleife und dem visuell-räumlichen Notizblock (Baddeley & Hitch, Working Memory, 1974). Baddeley ergänzte das Modell im Jahr 2000 mit der vierten Komponente, dem episodischen Puffer (Baddeley, The episodic buffer: a new component of working memory?, 2000). Die zentrale Exekutive ist hierbei das Organisationselement und steuert die anderen drei Subsysteme. Die phonologische Schleife dient der verbalen Informationsverarbeitung, also der Speicherung von sprachlichen Informationen und der Weiterverarbeitung/ der Veränderung der Sprachinformation, also das sprachliche Kurzzeitgedächtnis.

Der visuell-räumliche Notizblock nutzt Form und Farbe der Umgebung als visuelles Informationssystem und räumliche Eindrücke wie z.B. Objektposition und Objektbewegung. Im episodischen Puffer werden visuelle und phonologische Informationen in episodischer Form, d.h. in einem gemeinsamen Kontext gespeichert. Das Modell beschreibt allerdings nicht die Reizverarbeitung zwischen den einzelnen Komponenten bzw. deren genauere Verarbeitung. Es ist somit nicht zur genaueren Beschreibung des Arbeitsgedächtnisses geeignet (Hoffmann & Engelkamp, 2013).

Das Arbeitsgedächtnis als Teil des Langzeitgedächtnisses von Nelson Cowan

Nelson Cowan beschreibt 1999 „das Arbeitsgedächtnis als aktivierten Teil des Langzeitgedächtnisses“ (Cowan, 1999). Er erklärt das Arbeitsgedächtnis als eine Leistung, die sich im Langzeitgedächtnis abspielt. Durch die Aufmerksamkeit und das aktivierte Gedächtnis können kognitive Aufgaben gelöst werden. Um die verschiedenen Informationen nutzen zu können, werden verschiedene Stimuli benutzt, um diese Informationen zu aktivieren oder um sie zu deaktivieren. Werden sie aktiviert, so bedeutet es, dass diese Informationen aktuell abrufbar und für das Arbeitsgedächtnis zu nutzen sind. Welche Informationen gebraucht werden entscheidet/steuert nach Cowan die „central executive“. Diese Funktion erlaubt es, dass nur diese Informationen in das Zentrum der Aufmerksamkeit rücken und somit für das Arbeitsgedächtnis zur weiteren Verfügung stehen.

2.4 Kognition

Um zu beschreiben, welche Mechanismen zu einer Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. der Arbeitsgedächtnisleistung führen, wie es beispielsweise bei der Schizophrenie der Fall ist (Krug, Stein, & Kirchner, Kognitive Störungen bei Schizophrenie, 2020), ist es wichtig den Begriff der Kognition näher zu erklären.

Schon im 19. Jahrhundert wurden Reaktionszeitmessung und Reizpräsentation verwendet, um das „Geistige“ zu erfassen. Im 20. Jahrhundert wurde diese Bezeichnung durch den Begriff der „Kognition“ ersetzt. Die Bezeichnung des Arbeitsgedächtnisses bezieht sich auf einen funktionellen Vorgang und, wie schon im vorherigen Kapitel erwähnt, nach Cowan auf einen Teilbereich des Langzeitgedächtnisses. Die Prozesse, die ein „zielgerichtetes und intelligentes Verhalten ermöglichen“, werden dabei nur abstrakt beschrieben und keinesfalls voll erfasst (Kircher & Gauggel, 2008).

Computermetapher

„Der Begriff „Kognitionen“ hat sich als Sammelbegriff für die verschiedenen menschlichen Denkprozesse etabliert. Hierunter fallen ganz unterschiedliche Prozesse und Funktionen wie beispielsweise das Gedächtnis, die Wahrnehmung, die Aufmerksamkeit, die Wissensrepräsentation, die Sprache, das Problemlösen und Planen sowie letztlich auch das Bewusstsein“ (Kircher & Gauggel, 2008). Sternbergs Forschungsparadigma, das „Sternberg-Paradigma“, untersuchte das Arbeitsgedächtnis und beinhaltete die Speicherung sowie die Suche und den Abruf von Informationen. Dem Probanden wurden 1 bis 6 Items dargeboten, die nach einer Pause mit einem Testitem überprüft wurden. Dabei war die Aufgabe des Probanden, zu entscheiden, ob das Testitem in der davor dargebotenen Itemgruppe gelistet war oder nicht. Die Zeit zwischen Testitempräsentation und Probandenreaktion/-entscheidung wurde als Reaktionszeit erfasst. Sternberg fand heraus, dass die Anzahl der zuvor präsentierten Items linear zur Reaktionsgeschwindigkeit war. Sternbergs Fazit: Das sequenzielle Abrufen der im Kurzzeitgedächtnis abgespeicherten Itemliste gleicht dem algorithmischen Verarbeitungsablauf eines Computers. Die Computermetapher wurde später von der Gehirnmetapher abgelöst.

Gehirnmetapher

Die Gehirnmetapher beschreibt das menschliche Gehirn nicht als einen „Prozessor mit beschränkter Kapazität“, wie es die Computermetapher macht (Kircher & Gauggel, 2008). Vielmehr versucht sie durch die bekannten anatomischen Gehirnstrukturen, die Kognition als ein Netzwerk zu begreifen. Dieses soll, in verschiedenen Schichten aufgebaut, nicht linear, sondern vernetzt kommunizieren und Informationen austauschen bzw. verarbeiten. Dieses „*Kognitionsnetzwerk*“ ist Untersuchungsobjekt der kognitiven Neuropsychologie bzw. Neurowissenschaft. Im nächsten Kapitel werden nun die verschiedenen Untersuchungsmethoden beschrieben, die die ausgewählten kognitiven Funktionen untersuchen.

2.5 Erfassung des Arbeitsgedächtnisses

Wilhelm Wundt untersuchte im ersten psychologischen Laboratorium in Leipzig die Kognition des Menschen. Der Begriff der Kognition war zur damaligen Zeit -1879- noch nicht im Fokus. Doch es wurde schon damals versucht, Kognition mittels Reaktionszeitmessung und Reizpräsentation zu messen. Der „menschliche Geist“ wurde mittels „Selbstbeobachtung und -beschreibung erforscht“ (Kircher & Gauggel, 2008). Mittlerweile gibt es zahlreiche Methoden, die es ermöglichen, die kognitiven Funktionen zu untersuchen, zu prüfen und zu quantifizieren.

2.5.1 Erfassung auf Verhaltensebene

Verarbeitungsgeschwindigkeit

Es wird davon ausgegangen, dass die Zeitdauer der Informationsverarbeitung Rückschlüsse auf die stattfindenden, kognitiven Prozesse zulässt. Eine der verbreitetsten Methoden zur Untersuchung von kognitiven Verarbeitungsprozessen ist die Reaktionszeitmessung. Hier werden den Probanden zwei Aufgaben gestellt, die sich nur in einer Operation voneinander unterscheiden. Die Differenz der Reaktionszeiten der beiden Aufgaben lässt auf die Zeit schließen, die für den Verarbeitungsprozess benötigt wurde.

Visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisfunktion

Das „N-back-Paradigma“ wird zur Erfassung des Arbeitsgedächtnisses eingesetzt. Dieses wird mittels Computerprogrammen untersucht und ausgewertet. Es wird die visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisfunktion untersucht. Über einen Monitor werden dem Probanden hintereinander visuelle Reize dargeboten. Diese erscheinen in einer vorher festgelegten Dauer nacheinander. Der Proband reagiert zu Beginn der Untersuchung im „0-back-Paradigma“ mit einem Knopfdruck beim Einblenden eines Bildes. Es wird die Zeit gemessen, die der Proband braucht, um auf einen beliebigen Reiz zu reagieren und somit die Zeit der visuellen Auffassung bis zum Drücken des Reaktionsknopfes.

Im „1-back-Paradigma“ wird nun im nächsten Schritt die tatsächliche Arbeitsgedächtnisfunktion untersucht. Es wird die Zeit gemessen, die das Gehirn braucht, um aufgenommene Informationen zu verarbeiten. Es werden dem Probanden unterschiedliche Bilder hintereinander in einem festen, zeitlichen Abstand präsentiert. Seine Aufgabe ist es, zum Zeitpunkt des zweiten, abgebildeten Bildes zu reagieren. Er

soll zu diesem Zeitpunkt das zweite Bild mit dem davor präsentierten vergleichen. Die Reaktion soll mittels einer Tastatur mit „gleich“ oder „ungleich“ erfolgen. Dabei ist die Aufgabe des Probanden, das zweite Bild mit dem ersten zu vergleichen, das dritte mit dem zweiten Bild, das vierte mit dem dritten Bild usw.

Im „2-back-Paradigma“ ist die Reaktionsantwort die gleiche: es wird mit einem „gleich“- und „ungleich“-Knopf reagiert. Die Aufgabenstellung ist allerdings anspruchsvoller. Hier wird erst ab dem dritten eingeblendeten Bild reagiert. Es soll das dritte Bild mit dem ersten, das vierte Bild mit dem zweiten, das fünfte Bild mit dem dritten Bild usw. verglichen werden. Es wird demnach immer das aktuelle Bild mit dem zwei Punkte zuvor eingeblendeten Bild verglichen.

Sowohl in der „1-back“- als auch in der „2-back“- Aufgabe werden die Reaktionszeiten mit den Zeiten, die zuvor in der „0-back“-Aufgabe gemessen wurden, subtrahiert. Die Reaktionszeitdifferenz soll dabei der Zeit entsprechen, die für den Verarbeitungsprozess des Arbeitsgedächtnisses benötigt wurde. Die Zeit der Bildregistrierung nach der Reaktion auf den Reiz wird somit nicht gewertet.

Auch eine „3-back“-Bedingung ist möglich. Hier wird der Reiz mit dem dritten, zuvor gezeigten Reiz verglichen. Diese Methode etablierte sich 1868 durch Franciscus Cornelius Donders.

Verbale Arbeitsgedächtnisfunktion

Im Vergleich zur Reaktionszeitmessung wurde die Testung der verbalen Arbeitsgedächtnisfunktion in der Schizophrenieforschung seltener eingesetzt (Wolf & Walter, 2008).

Die einfachste Testung des verbalen Arbeitsgedächtnisses ist das Wiederholen von Zahlenreihen. Dem Probanden wird eine Reihe mit 3-9 Zahlen vorgesprochen. Die Testperson soll danach die Zahlenabfolge vorwärts oder rückwärts nachsprechen. Das Abspeichern der Zahlenfolge und das Aufrechterhalten des Gemerkten wird dabei durch die „Vorwärts“- Bedingung getestet. Die „Rückwärts“-Bedingung überprüft die weiteren Verarbeitungsprozesse, die für das Rückwärtsaufsagen der Zahlenfolge notwendig sind.

Das „Brown-Peterson“-Paradigma ist ebenfalls eine weitere Möglichkeit, die verbale Arbeitsgedächtnisfunktion zu testen. Dem Probanden wird eine Gruppe von Buchstaben

präsentiert, die er sich merken muss. Zwischen jeder Stimuluspräsentation erfolgt eine Verzögerung. Diese wird mit einer konkurrierenden Aufgabe überbrückt, z.B. in Dreierschritten von einer dreistelligen Zahl rückwärts zählen. Danach soll der Proband die zuvor präsentierte, dreistellige Buchstabengruppe wiedergeben. Mit steigendem Schwierigkeitsgrad, d.h. steigender Buchstabenanzahl oder zunehmender Schrittgröße beim Rückwärtszählen, lässt sich dabei ein Rückgang der abrufbaren Informationsmenge beobachten. Die kurzzeitig abgespeicherte Information ist also nur für wenige Sekunden reproduzierbar (Peterson & Peterson, 1959).

Räumliche Arbeitsgedächtnisfunktion

Das räumliche Arbeitsgedächtnis kann mithilfe der „Blockspanne“ und der „Musterspanne“ auf einfache Weise getestet werden. Durch die „Blockspanne“ wird dem Probanden vom Testleiter eine räumliche Sequenz gezeigt. Dabei tippt der Testleiter eine Reihe von 3-9 unregelmäßig angeordneten Blöcken an. Der Proband soll diese Sequenz dann vorwärts oder rückwärts angeben, indem er ebenfalls die Blöcke antippt. Die „Musterspanne“ ergänzt dabei die Testung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Die Testperson soll hier ein zweidimensionales Muster erkennen und nachzeichnen.

2.5.2 Erfassung auf neuronaler Ebene

Sowohl die SPECT (Single Photon Emission Computertomografie), die PET (Positron Emission Tomography) als auch die fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) eignen sich zur Untersuchung der Funktion des Gehirns und der Hirnkorrelate bei bestimmten Aufgaben und Pathologien.

In der Emissionscomputertomographie unterscheidet man zwei verschiedene Verfahren: die Einzelphoton-Emissionscomputertomographie (SPECT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Beide Varianten werden in der Nuklearmedizin als diagnostische Verfahren eingesetzt. Bei beiden Untersuchungstechniken wird ein Radionuklid intravenös appliziert. Das Radionuklid ist an einen Tracer gebunden. Dieser Tracer ist als Substanz an einem bestimmten Stoffwechselweg oder einem bestimmten Prozess im Gehirn beteiligt. Durch die radioaktive Markierung lässt sich nun abbilden in welchem Bereich des Gehirns dieser Prozess erfolgt. Das SPECT- oder PET-System detektiert nun den radioaktiven Zerfall des Radionuklids und die von ihm emittierte Gammastrahlung. Durch Rotation der Kamera um den Körper entstehen Schnittbilder.

Hier lassen sich dann Rückschlüsse auf die Morphologie und die Funktion des Gehirns ziehen.

Die Vorteile der fMRT, im Gegensatz zu nuklearmedizinischen Verfahren, sind die bessere räumliche Auflösung und die fehlende Strahlenbelastung. Durch die fehlende Strahlenbelastung hat die MRT-Untersuchung nicht nur im klinischen Alltag, sondern auch in klinischen Studien an Bedeutung zugenommen (Nenadić, 2020). Durch die höhere, räumliche Auflösung ist die fMRT auch ein besseres Verfahren für die Beurteilbarkeit der Morphologie. Sie ist deshalb die „in der klinisch-wissenschaftlichen Neurobildgebung am weitesten verbreitete Technik“ (Weiller, Meyer, & Hennig, 2010). Die Diagnostik und das Verständnis von psychiatrischen Krankheitsbildern profitierten in den letzten Jahrzehnten vom Wandel in der Bild diagnostik. Durch die Magnetresonanztomographie sind Krankheitsmanifestationen anatomisch besser darstellbar und erklärbar (Tost, et al., 2005). Gerade in der Schizophrenieforschung gibt es unterschiedliche Paradigmen, mit denen man die einzelnen Gehirnregionen darstellen kann. Mit dem BOLD-Kontrast (blood oxygenation level dependent contrast) ist es möglich, Hirnareale darzustellen, die neuronal aktiv sind. Leopold et al. zeigten durch einen Versuch an Primaten, dass das BOLD-Signal in der fMRT mit dem Feldpotential in den entsprechenden Hirnarealen korrespondiert (Leopold, Plettenberg, & Logothetis, 2002). Somit kann man mit einer Latenzzeit von ca. 5 Sekunden mithilfe des BOLD-Signals ein aktiviertes Hirnareal darstellen, das ein lokal erhöhtes Feldpotential aufweist. Die BOLD-Sequenzen basieren auf der Veränderung der Oxygenierung des Hämoglobins in den lokal aktivierten Hirnarealen (Karnath & Thier, 2012). Mit Hilfe der T2-Relaxationszeitmessung im fMRT, lässt sich dieses Hirnareal als Signalverstärkung darstellen. Es ist somit eine Darstellung der Blutversorgung der funktionell aktiven Hirnareale.

2.6 Funktionelle, neuronale Korrelate

Wie schon in Kapitel 2.1.3 beschrieben, zeigen Patienten mit einer Schizophrenie Defizite im Kurzzeit-, Langzeit- und auch im Arbeitsgedächtnis. Mittels der fMRT lassen sich diese Defizite mit geeigneten Paradigmen bildlich darstellen. „Der N-back-Test hat sich in funktionellen bildgebenden Studien als experimentelles Standardparadigma zur Testung des Arbeitsgedächtnisses etabliert“ (Furtner, Prayer, & Sachs, 2010). Wie schon

im Kapitel „2.5.1 Erfassung auf Verhaltensebene“ beschrieben, kann der Schweregrad der Aufgabe gesteigert werden.

2.6.1 Arbeitsgedächtnis in der fMRT

Bezogen auf das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley kann man mit der fMRT auch die von ihm genannten Bereiche separat voneinander untersuchen. Das Broca-Areal, der mediolaterale prämotorische Kortex, sowie der posteriore Parietallappen sind als sprachassoziierte Areale in der linken Hemisphäre zusammen mit dem rechten Cerebellum repräsentativ für die phonologische Schleife (Paulesu, Frith, & Franckowiak, 1993). Der visuelle Skizzenblock wurde von Jonides et al. 1993 mittels PET angrenzend an die frontalen Augenfelder im posterioren präfrontalen Kortex gefunden (Jonides, et al., 1993). Den Bereich der zentralen Exekutive fanden D'Esposito et al. im dorsolateralen präfrontalen Kortex mittels fMRT (D'Esposito, et al., 1995).

Furtner et al. beschrieben den dorsolateralen und ventrolateralen präfrontalen Kortex, den parietalen Kortex sowie auch die Frontalpole und das anteriore und posteriore Zingulum als strukturelle Gehirnkorrelate der Arbeitsgedächtnisfunktion (Furtner, Prayer, & Sachs, 2010). Vor allem der präfrontale Kortex wurde bereits in Zusammenhang mit der Arbeitsgedächtnisfunktion mehrfach untersucht. Dabei wurde die Aufgabe der Informationsaufrechterhaltung dem ventrolateralen präfrontalen Kortex zugesprochen. Der dorsolaterale präfrontale Kortex hingegen sei für die Ver- und Bearbeitungsprozesse verantwortlich (Owen A. M., 1997) (D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999).

Goldman-Rakic et al. postulierten eine andere Version der Arbeitsgedächtnisfunktion und ihrer neuronalen Korrelate. Demnach sollte der ventrolaterale präfrontale Kortex für die visuellen Informationen zuständig sein. Der dorsolaterale präfrontale Kortex hingegen für die visuell-räumliche Informationsverarbeitung. Dabei wären der ventrolaterale als auch der dorsolaterale präfrontale Kortex sowohl für die Informationsaufrechterhaltung als auch für die Verarbeitungsprozesse verantwortlich (Goldman-Rakic, Cools, & Srivastava, 1996). Bezogen auf das Modell von Baddeley gingen demnach Goldman-Rakic et al. davon aus, dass die exekutiven „Phänomene nicht auf Prozessen beruhen, die in einem separaten, neurofunktionellen System lokalisiert werden können, sondern dass diese Phänomene aus der dynamischen Interaktion zwischen verschiedenen Systemen resultieren, die jeweils für sich allein genommen auch basaleren, kognitiven Funktionen dienen“ (Gruber, 2007).

In einigen Studien wurden für das Behalten von unterschiedlichen Objekten sowohl der laterale okzipitale Kortex als auch der intraparietale Sulkus verwendet. Der laterale okzipitale Kortex reagierte auf die Komplexität der gezeigten visuellen Objekte mit Aktivitätsunterschieden. Der intraparietale Sulkus wurde vorzugsweise bei der Objektanzahl aktiviert (Song & Jiang, 2006) (Xu & Chun, 2006) (Todd & Marois, 2004).

Auch der Hippokampus wurde in vielen Studien bezogen auf das Arbeitsgedächtnis erwähnt und untersucht (Ranganath & D'Esposito, 2005). Der Hippokampus erfüllt die Aufgabe des Erkennens von unbekanntem Ereignissen oder Objekten. Schon Brewer et al. und Wagner et al. untersuchten 1998 seine Funktion in Bezug auf die Speicherung von neuen Informationen. Der Hippokampus zeigte eine Hyperaktivität bei neu präsentierten Materialien. Der linke Hippokampus zeigte dabei bei verbalen Gedächtnisinhalten eine Aktivierung. Der rechte Hippokampus dagegen war aktiv bei nonverbalen Inhalten. Dabei wurde festgestellt, dass, je aktiver der Hippokampus, desto erfolgreicher die Speicherung der Informationen war (Wagner, et al., 1998) (Brewer, Zhao, Desmond, Glover, & Gabrieli, 1998). Falkai et al. beschrieben 2010 das fronto-temporo-limbische Gehirnareal als bedeutsam. So soll sich das episodische, verbale und räumlich-visuelle Arbeitsgedächtnis im Speziellen im Hippocampus befinden (Falkai, Schmitt, & Cannon, 2011; Ranganath & D'Esposito, 2005). Der Hippokampusbereich ist dabei „in ein Netzwerk aus frontalen Regionen, Regionen des limbischen Systems sowie lateral-temporalen, medio-parietalen und medio-okzipitalen Kortexarealen“ eingebunden (Popp, 2013).

Durch den Fortschritt in der fMRT-Forschung ist es gelungen, die Arbeitsgedächtnisfunktion und seine neuronalen Korrelate aufzudecken und besser verstehen zu können. Es wird allerdings nicht mehr „als eine universelle Einheit angesehen, sondern es werden verschiedene Speicher unterschieden, die sich sowohl hinsichtlich gespeicherter Inhalte als auch hinsichtlich der zeitlichen Dauer der Gedächtnisspuren unterscheiden“ (Weis & Krug, 2008). Deshalb ist es schwierig, nur spezielle, neuronale Korrelate für bestimmte Aufgabengebiete zu deklarieren. Es kommt ebenso auf die Verknüpfung bzw. die Kommunikation der verschiedenen Korrelate an. Ebenfalls konnte eine Überlappung von Hirnarealen und ihren Aufgaben festgestellt werden.

Noch bedeutender ist allerdings die Untersuchung der neuronalen Regionen bei eingeschränkter Gedächtnisleistung. Die Suche nach „defekten Hirnarealen“ bei bestimmten psychiatrischen und psychologischen Erkrankungen steht häufig im Fokus der fMRT-Forschung (Müller L. B., Quantitative Metaanalyse zur zerebralen, arbeitsgedächtnisbezogenen Aktivierung bei Schizophrenie, 2017). So wurden ebenfalls in der Schizophrenie-Forschung viele Studien durchgeführt, um z.B. die kognitiven Defizite und die neuronalen Korrelate aufzudecken. Basierend auf diesen Studien konnte man die Unterschiede zwischen Gesunden und an Schizophrenie erkrankten Patienten quantifizieren. Diese neuronalen Unterschiede sind Thema im nachfolgenden Kapitel.

2.6.2 N-back-Aufgabe bei Gesunden und schizophrenen Patienten

Das N-back-Paradigma hat sich bereits in vielen fMRT-Studien bewährt. Hierbei soll die visuelle Arbeitsgedächtnisfunktion untersucht werden. Die Reaktionszeiten und die Fehlerraten werden als abhängige Variablen genutzt und die Gruppen miteinander verglichen (Krieger, et al., 2005) (Jiang, et al., 2015). Furtner et al. untersuchten mit Hilfe des N-back-Paradigmas die hämodynamische Aktivität des Gehirns in der fMRT. Sie wiesen nach, dass die Aktivität mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad in bestimmten Gehirnarealen zunimmt (Furtner, Prayer, & Sachs, 2010). Es wurde allerdings auch berichtet, dass vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex eine Aktivitätsabnahme bei einem zu hohen Schwierigkeitsgrad zu beobachten ist.

Manoach nannte die Aktivitätsabnahme eine „invertierte U-Funktion“. Bei einem niedrigen Schwierigkeitsgrad, z.B. bei der „1-back“-Aufgabe, zeigt sich demnach eine Hyperaktivierung. Eine Hypoaktivierung ist bei einer Überforderung der schizophrenen Probanden zu beobachten, z.B. bei der „2-back“-Aufgabe (Manoach, 2003).

Eine Arbeitsgruppe untersuchte ebenfalls 2005 mittels der BOLD-MRT die Arbeitsgedächtnisfunktion und ihre zerebralen Korrelate (Giesel F. , et al., 2005). Wie in vielen anderen Studien wurde hier auch das „N-back-Paradigma“ verwendet. Um einen möglichen „Übungseffekt“ zu erfassen, wiederholten die Probanden das Paradigma als Trainingsprogramm täglich. Nach 2 Wochen ließ sich eine Leistungssteigerung feststellen, wobei diese nach 4 Wochen wieder auf „ein nahezu stabiles Leistungsniveau wieder“ abnahm. Während des Trainings zeigten sich eine Aktivierung der frontoparietalen Areale und eine verbesserte Testleistung. Allerdings war auch eine Abnahme dieser Effekte „in Richtung auf das Ausgangsniveau“ zum Ende der Studie hin zu beobachten. Dies erklären Giesel et al. mit der „Ökonomisierung der neuronalen Netzwerke unter

Training“. Hier stellt sich nun die Frage, ob durch ein gezieltes Trainingsprogramm diese Ökonomisierung des Gehirns beeinflusst werden kann.

2.7 Studienergebnisse zu kognitiven Defiziten

Mit dem „durch Krapelin geprägten Begriff der Dementia praecox“ wurde versucht den Übergang der Negativsymptomatik in den persistierenden, chronischen Zustand der kognitiven Defizite zu beschreiben (Giesel F. L., et al., 2005). Diese lassen sich sowohl auf Verhaltensebene als auch auf neuronaler Ebene mittels fMRT darstellen und reproduzieren (Baum, Pfüller, Weisbrod, & Roesch-Ely, 2020). Die nachfolgenden Abschnitte geben einen Überblick über die Studienergebnisse und beantworten die Frage wie sich die kognitiven Defizite auf der Verhaltensebene sowie auf der neuronalen Ebene bei an Schizophrenie erkrankten Patienten äußern.

2.7.1 Erfassung auf Verhaltensebene

Wie bereits in Kapitel 2.6.2 beschrieben, ist das am häufigsten verwendete Paradigma zur Erforschung der Arbeitsgedächtnisfunktion das N-back-Paradigma (Zhang, Picchioni, Allen, & Touloupoulou, 2016).

Es zeigte sich, dass an Schizophrenie erkrankte Patienten häufig mehr Fehler machen, also eine niedrigere Trefferquote haben, und eine längere Verarbeitungszeit benötigen.

2005 untersuchten Krieger et al. sowohl die Reaktionszeit als auch die Fehlerquote mit Hilfe des N-back-Paradigmas (Krieger, et al., 2005). Sie untersuchten 12 Patienten mit einer Schizophrenie und 12 gesunde Probanden. Dabei zeigte sich, dass es beim 0-back-Paradigma keine signifikanten Unterschiede in der Fehlerquote zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe gab. Bezogen auf die Reaktionszeit waren die Patienten bereits in der 0-back-Aufgabe langsamer als die Kontrollgruppe.

Mit steigendem Schwierigkeitsgrad stiegen auch die Fehlerquote sowie die Reaktionszeit in beiden Gruppen an. Jedoch waren der Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit sowie der Anstieg der Fehleranzahl bei den an Schizophrenie erkrankten Probanden signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Auch in der von Eva Janik 2004 vorgelegten Dissertation über die Störung der Arbeitsgedächtnisfunktion konnte anhand der N-back Aufgabe gezeigt werden, dass die an Schizophrenie erkrankten Probanden eine höhere Verarbeitungszeit und eine höhere Fehlerquote aufwiesen als die gesunden Probanden (Janik, 2004).

Bereits 1998 konnte Carter et al. beweisen, dass die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant langsamer war (Carter, et al., 1998).

2.7.2 Erfassung auf neuronaler Ebene

Die neuronalen Korrelate der Arbeitsgedächtnisfunktion bei an Schizophrenie erkrankten Patienten ähnelten sich in den bisherigen Studien. Bereits Ingvar und Franzen berichteten schon 1974 über eine herabgesetzte Hypoaktivierung der frontalen Kortizes (Ingvar & Franzen, 1974). Die sogenannte Hypofrontalität wurde bereits in den 80er Jahren in systematischen PET-Untersuchungen dokumentiert (Buchsbaum, et al., 1984). Dieses Areal gilt „zu den am besten gesicherten, neurobiologischen Befunden bei Schizophrenien“ (Giesel F. L., et al., 2005). Schroder et. al. zeigten 1995 und 1996, dass diese Hypofrontalität vor allem mit der Chronifizierung der Symptomatik der Schizophrenie sowie mit einer ausgeprägten Negativsymptomatik zusammenhängt (Schroder, et al., Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia, 1996) (Schroder, Buchsbaum, Siegel, Geider, & Niethammer, 1995). In weiteren Studien konnten einige Arbeitsgruppen diese Hypofrontalität beweisen und vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex eine Aktivitätsminderung bestätigen (Andreasen, 1997) (Schroder, et al., 1996). Giesel et al. beschrieb in seiner Studie ebenfalls eine „geringere, linksseitig betonte zerebrale Aktivität“ sowie eine „reduzierte frontale Aktivität und Lateralisierung nach links, die sich im Sinne der Hypofrontalität erklären lässt“ (Giesel F. L., et al., 2005). Er erklärte die Lateralisierung als einen möglichen Mechanismus zur Kompensation der Hypofrontalität. Auch Volz et al. stellten 1999 eine „Reduktion der Aktivierung des frontoparietalen Netzwerks im Bereich der rechten Hemisphäre“ fest (Volz, et al., 1999). Weitere reduzierte Aktivierungen konnte man auch im Amygdala-Hippokampus-Komplex, im posterioren zingulären Kortex sowie in den subkortikalen Strukturen von Thalamus, ventralem Striatum und Zerebellum belegen (Liddle, Laurens, Kiehl, & Elton, 2006). Furtner et al. konnten zeigen, dass „die Aktivität der arbeitsbezogenen Gehirnregionen, v.a. jene im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex, mit der Schwierigkeitsstufe des Paradigmas zunimmt“, es jedoch mit steigendem Schwierigkeitsgrad wieder zu einer Aktivierungsabnahme kommt (Furtner, Prayer, & Sachs, 2010). Die „invertierte U-Funktion“ wurde bereits in Kapitel 2.6.2 bereits beschrieben (Manoach, 2003). Bei an Schizophrenie erkrankten Patienten lässt sich demnach bei einer niedrigen Schwierigkeitsstufe, z. B. bei einer 1-back-Aufgabe, eine gesteigerte Aktivität und bei einer höheren Schwierigkeitsstufe, z. B. bei einer 2-back-Aufgabe, eine reduzierte Aktivität feststellen. Hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisfunktion sind es demnach: der dorsolaterale sowie der ventrolaterale

präfrontale Kortex, der parietale Kortex, die Frontalpole und das anteriore und posteriore Zingulum (Owen, McMilan, Laird, & Bullmore, 2005).

3 Fragestellung und Hypothesen

Folgende Fragestellungen und Hypothesen ergeben sich aus den vorangegangenen Ausführungen:

Fragestellung I:

Gibt es Unterschiede in der Trefferquote, der Reaktionszeit und in der neuronalen Aktivität zwischen den an Schizophrenie erkrankten Patienten und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t_0 ?

Hypothese I a: Die Trefferquote der an Schizophrenie erkrankten Patienten ist geringer und die Reaktionszeit ist länger als die der Normalprobanden.

Hypothese I b: Personen mit Schizophrenie zeigen eine gegenüber gesunden Kontrollpersonen veränderte neuronale Aktivität.

Fragestellung II:

Wie beeinflusst das computergestützte kognitive X-Cog[®]-Training die Reaktionszeit und die neuronale Aktivität der X-Cog[®]-Gruppe?

Hypothese II a: Nach dem Training zeigen die Patienten der X-Cog[®]-Gruppe im Vergleich zu der Patientenkontrollgruppe signifikant kürzere Reaktionszeiten. Die X-Cog[®]-Gruppe zeigt nach absolviertem kognitiven Training signifikant kürzere Reaktionszeiten als vor dem Training. Die Patientenkontrollgruppe zeigt dagegen keine signifikanten Veränderungen in den Reaktionszeiten.

Hypothese II b: Nach dem X-Cog[®]-Training zeigen die Patienten der X-Cog[®]-Gruppe im Vergleich zu der Patientenkontrollgruppe eine veränderte neuronale Aktivität. Nach dem X-Cog[®]-Training zeigt die X-Cog[®]-Gruppe eine veränderte neuronale Aktivität verglichen zu vor dem X-Cog[®]-Training. Die Patientenkontrollgruppe zeigt keine signifikanten Veränderungen der neuronalen Aktivität vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt.

4 Methoden

4.1 Stichprobe

Die folgende Arbeit basiert auf den Daten des Forschungsprojektes „Cognitive Remediation bei an Schizophrenie erkrankten Personen: Kurz- und längerfristige Effekte eines computergestützten Trainingsprogramms auf kognitive Performance, ihre zerebralen Korrelate und den klinischen Verlauf“ (CoReMe-Studie). Diese Daten wurden an Patientinnen und Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Justus-Liebig-Universität Gießen und der Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Gießen erhoben.

4.1.1 Rekrutierung und Stichprobe

Für die vorliegende Arbeit werden nur die dafür relevanten Daten der CoReMe-Studie erläutert. Die Rekrutierung der Normalprobanden (NP) erfolgte multimedial. Über Informationsschreiben des E-Mail-Verteilers der Justus-Liebig-Universität Gießen wurden sowohl Studierende als auch Angestellte des Universitätsklinikums Gießen und Marburg angeschrieben. Weiterhin wurden über Zeitungen, Aushänge an öffentlichen Plätzen und über soziale Netzwerke weitere NP beworben. Die Stichprobe der NP umfasst 48 Teilnehmer. Zu den Einschlusskriterien der NP zählten alle gesunden Teilnehmer in dem Alter zwischen 18 und 65 Jahre. Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine psychiatrische oder neurologische Erkrankung des NP oder dessen Verwandten ersten Grades oder das Vorhandensein einer internistischen Erkrankung (Herzgefäßerkrankung, Herz- und Niereninsuffizienz, Leberzirrhose).

Die Patientenstichprobe umfasste insgesamt 28 Patienten (SZ) mit einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Erkrankung (DSM-IV-TR, APA, 2000). Die Patienten wurden an zwei hessischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie inkludiert. Die Inkludierung der Patienten basiert auf „Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV“ (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I und II, 1997). Für die statistische Auswertung mussten die Datensätze von 12 Patienten ausgeschlossen werden. Grund dafür war die Nichtteilnahme an der fMRT-Messung zum Zeitpunkt t2 nach 12 Wochen oder ein unvollständiger Datensatz. Die Einschlusskriterien für die Patientengruppe waren ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren,

die Diagnose Schizophrenie oder schizoaffektive Störung nach DSM-IV Kriterien und die Verneinung des Konsums von illegalen Drogen und der Alkoholabhängigkeit. Als Ausschlusskriterien galten ein IQ von unter 70, eine neurologische Systemerkrankung, zum Zeitpunkt t0 eine Eigen- oder Fremdgefährdung, eine organische Dysfunktion und eine damit verbundene, psychotische Störung und eine drogen- oder medikamenteninduzierte, psychische Störung.

Für alle Probanden galten auch die allgemeinen Ausschlusskriterien für eine wissenschaftliche Untersuchung im Magnetresonanztomographen. Diese wären unter anderem ein implantierter Herzschrittmacher oder andere implantierte Fremdkörper, wie Gefäßclips, Metallsplitter oder Endoprothesen, Operationen am Kopf, Herzen, Knochen oder Gefäßen sowie eine Schwangerschaft. Im Anhang befindet sich der ausführliche Aufklärungsbogen mit den Ausschlusskriterien.

Alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie ab. Daraufhin wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Die Diagnose der Schizophrenie bzw. der schizoaffektiven Störung wurde anhand der Patientenakten und durch Zuhilfenahme *Strukturierter Klinischer Interviews für DSM-IV* (Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) von ärztlichem und psychologischem Personal überprüft.

Die Patientengruppe wurde in eine X-Cog[®]-Gruppe und in eine Patienten-Kontrollgruppe (treatment as usual = TAU-Gruppe) aufgeteilt. Die Trainingsphase der X-Cog[®]-Gruppe erstreckte sich über einen Gesamtzeitraum von 12 Wochen. Über den gesamten Zeitraum erhielten beide Gruppen die Behandlung, die in der jeweiligen Klinik für sie vorgesehen war. Das Training mit dem X-Cog[®]-Programm wurde lediglich ergänzend hinzugefügt. Ein neu rekrutierter Patient wurde, sofern er nicht mit einem anderen, bereits rekrutierten Patienten gematcht werden konnte, neu in eine der beiden Gruppen gelost. Passten die demographischen Daten zu einem bereits in eine Patientengruppe eingeteilten Patienten, so wurde der neue Patient der entsprechend anderen Gruppe zugewiesen. Die Einteilung der Patienten zueinander erfolgte anhand von folgenden Merkmalen: Geschlecht, Alter und Bildungsgrad. Der Bildungsgrad wurde über den Schulabschluss, d.h. Hauptschulabschluss, Realschulabschluss / mittlere Reife und Fachhochschulreife / allgemeine Hochschulreife, definiert. Am Ende der Inkludierung hatte man so zwei Patientengruppen, die in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildung eine gleichstarke Verteilung aufweisen konnten. Die NP wurden ebenfalls anhand der genannten Merkmale

den Probanden mit einer Schizophrenie zugeordnet. Es entstanden somit drei Gruppen: die X-Cog[®]-Gruppe, die TAU-Gruppe - also die Patientenkontrollgruppe - und die gesunde NP-Gruppe. Alle drei Gruppen waren in den zuvor beschriebenen Merkmalen gleich stark verteilt.

4.1.2 Stichprobencharakterisierung

Zum Zeitpunkt t0 wurden 28 Patienten inkludiert. Es mussten jedoch Datensätze von insgesamt 12 Patienten ausgeschlossen werden. Zum einen wegen fehlender MRT-Daten zum Zeitpunkt t0 (n =5) und zum anderen ein fehlender Datensatz an MRT-Daten zum Zeitpunkt t2 nach 12 Wochen (n =6). Bei einem weiteren Patienten war der MRT-Datensatz zum t2-Zeitpunkt unvollständig und konnte nicht technisch nachbearbeitet werden. Es konnte den 16 Patienten jeweils ein passender Normalproband zugeteilt werden. Dieser war, wie in der nachfolgenden Tabelle 1 deutlich wird, bezüglich des Geschlechts, des Alters und des Bildungsstands annähernd gleich. Hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und des Bildungsstatus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen der Patienten- und der Normalprobandenstichprobe.

Tabelle 1: Gruppenvergleich der Patienten- und Normalprobanden in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildungsstand

Merkmal	SZ (n=16)	NP (n= 16)	Gruppenvergleich
Geschlecht (n, ♂/♀)	8/8	8/8	$\chi^2(1, n =32) = 0,00; p = 1,00$
Alter in Jahren	39,25	39,44	$F = 0,03; p < 0,96$
Bildungsstatus (n)			
Hauptschulabschluss	4	4	
Realschulabschluss/mittlere Reife	4	4	FET, $p < 1,00$
(Fach)-Abitur	8	8	

Tabelle 2: Gruppenvergleich der XCog[®]-Gruppe und der TAU-Gruppe in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildungsstand

Merkmal	XCog [®] (n=9)	TAU (n=7)	Gruppenvergleich
Geschlecht (n, ♂/♀)	5/4	3/4	$\chi^2(1, n = 16) = 0,25; p = 0,61$
Alter in Jahren (σ)	38,22 (9,5)	40,57 (10,7)	F= 0,22; p= 0,65
Bildungsstatus (n)			
Hauptschulabschluss	2	2	
Realschulabschluss/mittlere Reife	4	0	FET, p = 0,18
(Fach)-Abitur	3	5	

σ = Standardabweichung

Nach Unterschreiben der Einverständniserklärung wurden die Patienten dann in die zwei Untergruppen aufgeteilt. In der X-Cog[®]-Gruppe waren neun Patienten. In der TAU-Gruppe sieben Patienten. Tabelle 2 zeigt die Verteilung und die demographischen Charakteristika.

4.2 X-Cog[®] als kognitives Remediationstraining

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 beschrieben, wird ein kognitives Remediationstraining oftmals computergestützt eingesetzt. So wurde in der vorliegenden Arbeit das Remediationsprogramm X-Cog[®] (Version 2.5, Trapp & Trapp) für das Trainingsprogramm genutzt. X-Cog[®] wurde speziell für das Remediationstraining entwickelt. Es trainiert mit seinen mittlerweile 19 verschiedenen Einzelübungen folgende Bereiche: Aufmerksamkeit (A), Gedächtnis (G), Problemlösen (Analyse und Strategie) (P) sowie Visuomotorik (V) (Trapp & Trapp). Alle Übungen sind auf fünf Minuten zeitlich begrenzt und haben fünf verschiedene Schwierigkeitsgrade. Abbildung 1 zeigt die X-Cog[®]-Oberfläche, die zu Anfang aufgezeigt wird und von der aus sich die unterschiedlichen Übungen starten lassen.

An der Farbkodierung lässt sich erkennen welches Spiel welchen kognitiven Bereich trainiert. Der Spieler/Patient kann mithilfe der Maus und der Tastatur seine Spielfigur steuern und sie durch die unterschiedlichen Aufgabenbereiche schicken. Kann der Spieler die Aufgaben lösen, erhält er, gemessen an seiner Leistung, „Kronen“ oder „Kronjuwelen“. Von den insgesamt 19 Einzelübungen wurden für das kognitive Remediationsprogramm 10 Aufgaben ausgesucht: Dotterjagd (G), Lauschquiz (G), Zauberparkett (G+A), Feuerwerk (A+V), Regenmacher (A), Paketdienst (A, G+V), Hochzeitsfahrt (G+A), Fruchtpresse (A+V), Brückenbauer (G, P+V) und Schatzsuche (G+P). Dabei sind einige der Aufgaben für das Training von mehreren kognitiven Bereichen ausgelegt, wie anhand der Farbcodierung in Abbildung 1 ersichtlich wird.

Aus urheberrechtlichen Gründen wurde die Abbildung in der digitalen Version entfernt.

Abbildung 1: Benutzeroberfläche X-Cog® (Version 2.5)

Gegenüber nicht computergestützten Remediationsverfahren weisen computergestützte Trainingsprogramme wie X-Cog® einige Vorteile auf. Ein Vorteil ist die Anpassung des Schwierigkeitsgrades an das entsprechende Leistungsniveau des trainierenden Probanden. Computergestützte Programme sind auch kosteneffizienter als nicht computergestützte Remediationsverfahren (Grynszpan, et al., 2011) (Hasmann, et al., 2004). Grynszpan et al. beschreibt, dass die neuronale Plastizität des trainierenden Probanden durch die multimediale Stimulation, die mit dem kognitiven computergestützten Remediationsverfahren einhergeht, potenziell begünstigt werden kann – dies ist ein weiterer Vorteil gegenüber nicht computergestützten Remediationsverfahren. Das kognitive Trainingsprogramm X-Cog® im speziellen zeichnet sich im Gegensatz zu anderen, computergestützten Remediationsverfahren wie beispielsweise COGPACK durch sein farbiges Design, seine verspielte Animation und grafische Gestaltung aus, die der Motivationssteigerung dienlich sind. Die unmittelbare Leistungsrückmeldung, die in Form von „Kronen“ oder „Kronjuwelen“ erfolgt, sowie die Zeitbegrenzung der einzelnen Übungen auf fünf Minuten soll ebenfalls dem Motivationsverlust entgegenwirken und den Teilnehmer zum „Weiterspielen“ animieren.

Für das X-Cog®-Trainingsprogramm wurden die Patienten während ihres Klinikaufenthaltes geschult. Dieses Übungstraining wurde vom Personal der

Universitätsklinik durchgeführt, welches vorher im X-Cog[®]-Bereich eingearbeitet wurde. Die Gruppen bestanden aus maximal sechs Teilnehmern. In bis zu drei einstündigen Sitzungen in der Woche wurde den Patienten das Computerprogramm erklärt und Fragen beantwortet. Die Patienten der X-Cog[®]-Gruppe trainierten nach und während des Klinikaufenthalt insgesamt 30 bis 36 Stunden über den gesamten Zeitraum von 12 Wochen an 2-3 Terminen pro Woche. Dieses Training konnte an der Klinik oder über einen USB-Stick, der für die Trainingsdauer zur Verfügung gestellt wurde, mit der X-Cog[®]-Software auf dem eigenen Computer absolviert werden.

Der Trainingsleiter legte vorher fünf Übungen fest, die der Patient in den ersten dreißig Minuten absolvieren sollte. Beginnend auf der niedrigsten Schwierigkeitsstufe (Einsteiger) konnte der Patient nach einem erfolgreichen Durchgang die nächsthöhere Stufe (Geübte) beginnen und die Aufgabentypen wiederholen. Jede der zehn Trainingsaufgaben wurde mindestens einmal wöchentlich absolviert, weil in den ersten dreißig Minuten die Aufgabentypen vorgegeben und diese in den nachfolgenden Terminen variiert wurden. In den letzten dreißig Minuten konnten die Patienten selbstständig aus weiteren Übungen (aus den 10 oben genannten) wählen. So wurde das einstündige Programm bis zu dreimal wöchentlich wiederholt und es konnte somit ein Durchgang von allen Übungen beim Training gewährleistet werden. Die Trainingsdauer, die Anzahl der Übungen und der Trainingserfolg wurden auf den Klinikrechnern bzw. auf dem USB-Stick gespeichert und konnten so kontrolliert und analysiert werden.

4.3 Arbeitsgedächtnis: CRT- und CMT-Paradigma

Um die hämodynamische Aktivität während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe mit einer fMRT zu erfassen und die Reaktionszeiten mit und ohne absolviertes Trainingsprogramm zu bestimmen, wird ein N-back-Paradigma angewendet. Die erste Aufgabe ist die Wahlreaktionsaufgabe (choice reaction task = CRT, 0-back) gefolgt von der Messung der Arbeitsgedächtnisfunktion (continuous matching task = CMT, 1-back). Die Reaktion wird mit Hilfe einer Tastatur gemessen. Diese besteht aus einer „Ruhetaste“ im unteren Bereich der Tastatur und zwei nebeneinander liegenden Zieltasten im oberen Tastaturbereich.

Bei der Wahlreaktionsaufgabe (0-back) werden dem Probanden in einem Hauptfenster ein Dreieck oder ein Viereck gezeigt, wie in Abbildung 2 zu sehen ist. Unter dem Hauptfenster befinden sich drei Punkte. Der untere Punkt ist der Ausgangspunkt und steht für die Ruhetaste auf der Tastatur. Dieser muss zwischen den Reaktionen gedrückt gehalten werden. Über dem „Ruhepunkt“ befinden sich zwei weitere Punkte. In der 0-back-Aufgabe sind die beiden Zielfelder das „Dreieck“ und das „Viereck“. Dem Probanden wird erklärt, beim Einblenden eines Dreiecks mit Drücken auf die „Dreieckstaste“ und beim Einblenden eines Vierecks mit Drücken auf die „Viereckstaste“ zu reagieren. Er soll beim Lösen der Aufgabe möglichst fehlerfrei und zügig reagieren. Zwischen den Reaktionen ist wieder die Ruhetaste gedrückt zu halten. In der 0-back-Aufgabe wird keine Arbeitsgedächtnisfunktion gefordert, sie dient lediglich als Kontrollbedingung. Die nachfolgende Abbildung 2 zeigt schematisch die Aufgabenabfolge.

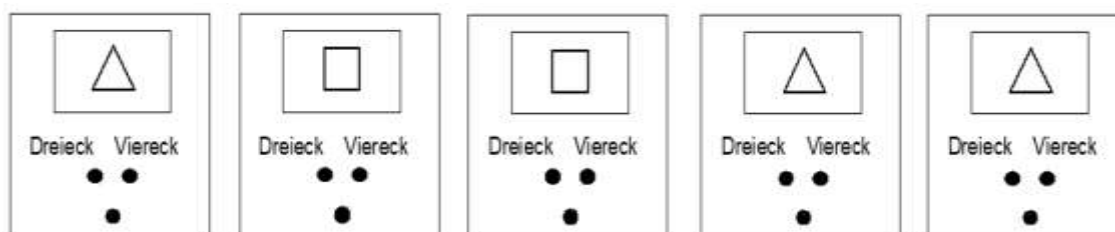


Abbildung 2: Wahlreaktionsaufgabe (CRT, 0-back): Reagieren Sie auf Dreieck mit Fahren auf „Dreieck“, und auf Viereck mit Fahren auf „Viereck“

Bei der Continuous Matching Task (CMT/1-back) werden dem Probanden wieder Dreiecke und Vierecke präsentiert. Die Ruhetaste ist wieder der Ausgangspunkt für die

nachfolgenden Reaktionen. Die erste Reaktion des Probanden erfolgt erst nach Präsentation des zweiten Reizes, hier als Beispiel in Abbildung 3 das Viereck. Dieser Reiz soll mit dem vorherigen Reiz verglichen werden. Der Proband muss entscheiden, ob der neue Reiz im Vergleich zum vorherigen Reiz „gleich“ oder „ungleich“ ist. Der nächste Reiz (dritter Reiz), wird als nächstes wieder mit dem vorherigen (dem zweiten Reiz) verglichen.

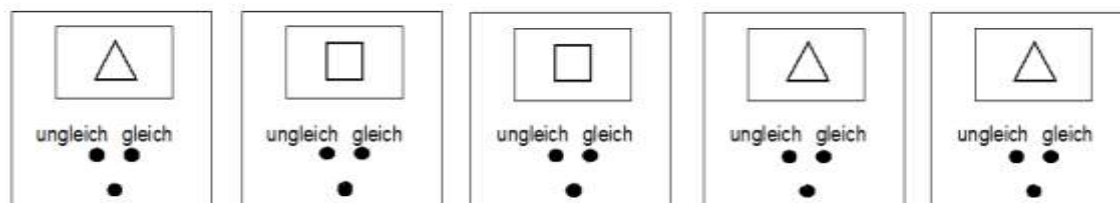


Abbildung 3: Continuous Matching Task (CMT, 1-back): Vergleichen Sie den aktuellen Reiz mit dem Reiz 1-back in der Sequenz. Sind beide gleich oder ungleich?

Auch bei dieser Aufgabe soll der Proband möglichst zügig und fehlerfrei reagieren. Zwischen jeder Reaktion ist wieder die Ruhetaste kontinuierlich gedrückt zu halten. Die CMT ist die Experimentalbedingung und dient der Untersuchung von Arbeitsgedächtnisprozessen. In Abbildung 3 ist ein schematisches Beispiel für die 1-back-Aufgabe dargestellt. Beide Aufgaben werden im MRT als Block-Design untersucht. Jede Aufgabe ist jeweils mit neun Trials dargeboten. Sowohl die CRT als auch die CMT werden im Wechsel bearbeitet und insgesamt wird jede Aufgabe vier Mal wiederholt. Vor den Reaktionsaufgaben wurde den Probanden mithilfe einer Zeichnung der Ablauf erklärt.

Die erste Messung des eingesetzten fMRT-Paradigmas erfolgte in allen Gruppen (NP, X-Cog[®] und TAU) vor dem ersten Training (t0). Zwölf Wochen später, nach Beendigung des Trainingsprogramms der X-Cog[®]-Gruppe, folgte die zweite fMRT-Messung (t2) in der X-Cog[®]-Gruppe. Die Patienten-Kontrollgruppe (TAU) wurde nach zwölf Wochen (t2) ebenfalls getestet.

4.4 Datenerhebung

Die Daten, die in der folgenden Arbeit zum Tragen kommen, wurden im Kreise der CoReMe-Studie erfasst. Hierbei wurde über einen Zeitraum von 48 Wochen zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten Daten erhoben und ausgewertet. Die Auswertung der Verhaltensdaten mittels SPSS sowie die Auswertung der fMRT-Daten mittels SPM8 erfolgten in Eigenleistung. Hierbei wurde das Importieren der Verhaltensdaten und der fMRT-Daten eigenverantwortlich in die entsprechende Software durchgeführt. Das Einfügen der Datensätze wurde für vier Messzeitpunkte, die über den Zeitraum von 48 Wochen erhoben wurden, ausgeführt. Dieses galt für die Daten, die zu dem Zeitpunkt bereits vorhanden waren. Ein Teil dieser Daten wurde in dieser Arbeit zur Analyse genutzt, vorzugsweise die Daten der fMRT-Messung. Im Folgenden sollen zum Überblick der Ablauf und die verschiedenen Messverfahren kurz erläutert werden (s. Abbildung 4).

4.4.1 CoReMe-Studie

Die Dauer der Gesamtstudie umfasste 48 Wochen mit vier Terminen für jeden teilnehmenden Patienten. Für die hier relevante Datenauswertung wurden die ersten 12 Wochen der CoReMe-Studie mit dem ersten (t_0 , vor Trainingsbeginn) und dem vorletzten (t_2 , nach 12 Wochen) Termin verwendet. Vor Einschluss der Probanden in die Studie wurde den möglichen Teilnehmern der Ablauf und das Studienziel erklärt. Direkt nach der schriftlichen Einwilligung wurde jeder auf Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüft.

Erfüllte ein Proband nicht die Einschlusskriterien oder gab es ein Ausschlusskriterium für die Untersuchung im MRT, so wurde dieser nicht aus der Studie ausgeschlossen. Seine Verhaltensdaten wurden dann ohne eine MRT-Auswertung erhoben und für andere Fragestellungen verwendet. Nach schriftlicher Einverständnisverklärung und der Überprüfung der Kriterien erfolgte die erste Messung aller teilnehmenden Probanden, als Baseline-Messung zum Zeitpunkt t_0 .

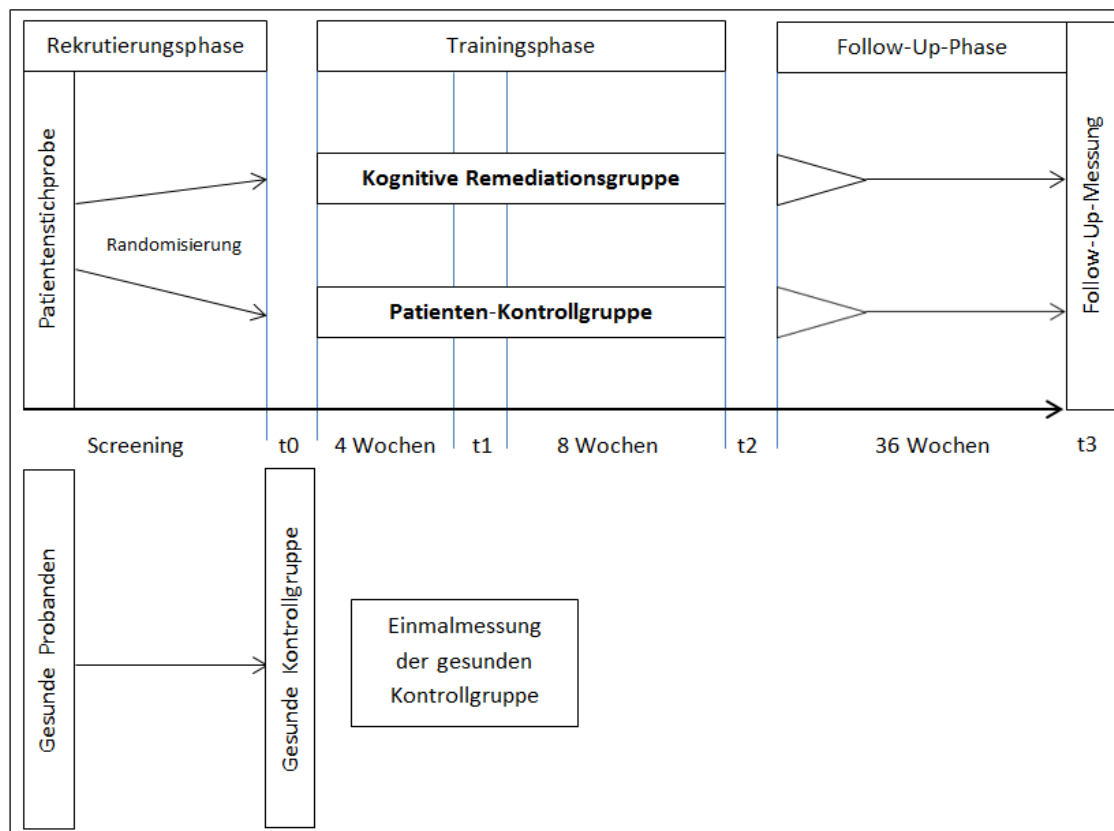


Abbildung 4: Studienüberblick der Patientenstichprobe und der gesunden Probanden im Zeitraum t_0 bis t_3

Im Anschluss daran wurde die Patientengruppe zufällig auf die beiden Kriterien (X-Cog[®]-Gruppe und TAU-Gruppe) randomisiert. Die X-Cog[®]-Gruppe absolvierte ein Trainingsprogramm über 12 Wochen. Es folgte 4 Wochen nach der Baseline-Messung eine zweite Messung (t_1). Die dritte Messung wurde 12 Wochen nach der Baseline-Messung durchgeführt (t_2). Zum Zeitpunkt t_2 hatte die X-Cog[®]-Gruppe bereits ihr Remediationstraining abgeschlossen. Eine Follow-Up-Messung fand 48 Wochen nach der Baseline-Messung statt, d.h. 36 Wochen nach Beendigung des Trainings der X-Cog[®]-Gruppe. Zu den vier Messzeitpunkten wurden Daten bezüglich der Demografie und der Krankengeschichte erhoben, sowie das soziale Funktionsniveau und die Psychopathologie dokumentiert. In Messungen wurden ausgewählte kognitive Funktionen untersucht. In der fMRT und der genetischen Untersuchung des Blutes Daten erfasst. Für die gesunden Probanden wurde ein Messzeitpunkt festgelegt. Im Anhang findet sich eine Tabelle mit einem Studienüberblick über die Erhebungszeitpunkte der verschiedenen Messgrößen, wobei für diese Arbeit der Messzeitpunkt t_0 und t_2 relevant sind.

Jeder Untersuchungstermin dauerte vier bis fünf Stunden. Bei Bedarf und zwischen den einzelnen Untersuchungseinheiten wurde eine Pause eingelegt. Morgens erfolgte die Blutentnahme am Universitätsklinikum Gießen und Marburg durch geschultes ärztliches Personal. Die Probanden waren dabei nüchtern. Im Anschluss folgte eine Frühstückspause. Die Probanden wurden anschließend im Kognitionslabor der Arbeitsgruppe Kognitive Neurowissenschaften am Zentrum für Psychiatrie der Justus-Liebig-Universität Gießen neuropsychologisch untersucht. Geschulte Masterstudierende der Psychologie und wissenschaftliche Mitarbeiter des Kognitionslabors waren für die Durchführung der unterschiedlichen Testbatterien verantwortlich. Fragebögen zum Thema soziales Funktionsniveau und Zusatzvariablen wurden im Anschluss mitgegeben. Diese Fragebögen wurden im Kognitionslabor, zu Hause im Anschluss oder auf Station beantwortet.

Die demografischen Daten der Probanden wie Geschlecht, Alter, Beschäftigungsstatus, Bildung und Lebenssituation wurden sowohl für die TAU-Gruppe als auch für die X-Cog[®]-Gruppe erfasst. Für die diagnostische Beurteilung der Schizophrenie und für die Beurteilung der Symptomschwere wurden verschiedene Skalen verwendet. Diese sind unter den Oberbegriffen demografische Daten und Krankengeschichte, soziales Funktionsniveau und Psychopathologie in einer Übersichtstabelle im Anhang mit aufgeführt. Geschultes Personal aus dem psychiatrischen und dem psychologischen Bereich waren für die Durchführung dieser Untersuchungsverfahren verantwortlich. Im nachfolgenden Kapitel wird nun der Ablauf der fMRT-Untersuchung beschrieben.

4.4.2 fMRT-Messung

Nach erfolgter Messung im Kognitionslabor folgte die Untersuchung am MRT der Kinderklinik in der Universitätsklinik Gießen und Marburg am Standort Gießen. Die fMRT-Messung fand an einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen der Firma Siemens unter Zuhilfenahme einer 16-Kanal-Kopfspule statt. Vor der eigentlichen MRT-Untersuchung wurden die Probanden über das Ziel der Untersuchung, den Untersuchungsablauf in der MRT und über die möglichen Risiken im Allgemeinen informiert. Die Ausschlusskriterien wurden von jedem Probanden schriftlich dokumentiert und unterschrieben. Waren alle Ausschlusskriterien mit *Nein* beantwortet worden, konnte der Proband im MRT untersucht werden. Im Anhang findet sich der Aufklärungsbogen für die MRT-Untersuchung für wissenschaftliche Studien sowie der

Bogen für die Dokumentation der MRT-Ausschlusskriterien. Für die Durchführung der beiden fMRT-Paradigmen wurde eine Tastatur verwendet. Mit dieser wurden die Probanden zu Anfang, vor der eigentlichen fMRT-Messung, vertraut gemacht. Ein Probedurchgang der Paradigmen mit der zu benutzenden Tastatur wurde im Vorraum zum MRT durchgeführt. Die Paradigmen, die in der fMRT verwendet wurden, waren der Mehrheit der Probanden vertraut. Diese wurden zuvor im Kognitionslabor am Computer bearbeitet. Eine Sehschwäche einiger Probanden wurde mit Hilfe einer MRT-kompatiblen Brille korrigiert. Die Probanden wurden vor dem Betreten des MRT-Raums gebeten, alle metallischen Gegenstände abzulegen. Im Scannerraum wurde den Probanden ein Kopfhörer mit Schallschutz angelegt. Dieser diente dem Lärmschutz und zur Kommunikation mit dem Versuchsleiter über die Gegensprechanlage in der scanfreien Zeit. Eine Notklingel und die Tastatur wurden dem Probanden in Greifnähe auf den Bauch gelegt. Anschließend folgten die Lagerung des Kopfes in der Kopfspule und die Fixierung mit Schaumstoffkissen und Papiertüchern, um Bewegungsartefakte während der MRT-Messung zu vermeiden. Nach dem Schließen der Kopfspule und dem Einmessen der Kopfposition mit dem Laserlicht am MRT, wurde der Doppelspiegel auf die Kopfspule montiert. Hiermit konnte der Proband in der Liegendposition den 24-Zoll-Bildschirm am Ende der MRT-Röhre für die Bearbeitung der Paradigmen nutzen. Über die Gegensprechanlage konnte der Versuchsleiter den Probanden aus dem MRT-Vorraum über den weiteren Ablauf informieren

Nach Fertigstellung des Localizers wurden folgende Sequenzen gestartet: eine T1-gewichtete-Sequenz in sagittaler Schichtführung für die anatomische Aufzeichnung, zwei Fieldmap-Sequenzen und jeweils darauffolgend eine Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI-Sequenz) mit CRT- und CMT-Paradigmen. Für die Fieldmap-Sequenzen und die EPI-Sequenzen folgte eine Ausrichtung der axialen Schnitte manuell an der anterioren und posterioren Kommissur. Die Fieldmap-Sequenzen dienten hierbei der Homogenisierung des Magnetfeldes. Die EPI-Sequenz wurde für eine 9-minütige N-back-Aufgabe und eine ca. 30-minütige MID/SID-Aufgabe genutzt (Monetary Incentive Delay Task, MID; Social Incentive Delay Task, SID).

Es wurden dabei 30 Schichten mit einer Schichtdicke (slice thickness) von 4 mm in transversaler Schichtführung mit einem Field of view von 192 x 192 mm akquiriert. Die Repetitionszeit (repetition time= TR) betrug dabei in beiden EPI-Sequenzen 2,1 s und

die Echozeit (echo time=TE) 30 ms. Der Flipwinkel (flip angle) betrug 90° . Durch die Matrixgröße von 64×64 und die Voxelgröße von $3 \times 3 \times 5$ mm ergab sich ein Volumen von 227 mm^3 für das N-back-Paradigma und ein Volumen von 760 mm^3 für das MID/SID-Paradigma.

4.5 Datenanalyse

In der Datenanalyse wurden die Reaktionszeiten der CRT- und der CMT-Paradigmen sowie die Daten der hämodynamischen Aktivität der fMRT-Messungen ausgewertet. Die Auswertung der Verhaltensdaten sowie der fMRT-Daten erfolgte eigenverantwortlich. Zu der Auswertung gehörte die Implementierung der Datensätze in die entsprechende Software. Der Hauptanteil der Eigenleistung bestand in der Analyse der fMRT-Daten, wie in Kapitel 4.5.2 beschrieben wird.

4.5.1 Analyse der Verhaltensdaten

Mit Hilfe der Statistik-Software IBM SPSS Statistics for Windows (Version 22.0, Statistical Package for the Social Science Inc., Chicago, IL, USA) wurde die Reaktionszeit und die Trefferquote in der Choice-Reaktion-Task und in der Continuous-Matching-Task ausgewertet. Es wurde je eine zweifaktorielle Varianzanalyse für die Reaktionszeiten (mittlere Reaktionszeiten, Median) und die Trefferquoten (Anzahl der richtigen Antworten) berechnet. Die Varianzanalyse wurde mit einer Messwiederholung auf zwei Faktoren (2x2x2-Design) durchgeführt. Der unabhängige Zwischengruppenfaktor war die *Gruppe* und die Innersubjektfaktoren waren der *Aufgabentyp* und der *Zeitpunkt*. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt und die Effektstärken als Eta-Quadrate (η^2) angegeben.

4.5.2 Analyse der hämodynamischen Aktivität im fMRT

Die Analyse der hämodynamischen Daten wurde mit dem Programm SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) ausgewertet. SPM8 ist eine Software, die in der MATLAB 7.1 (The Mathworks, Natick, MA, USA) implementiert ist. Für die Vorverarbeitung der gemessenen Rohdaten waren zunächst einige Verarbeitungs- bzw. Korrekturschritte vonnöten. Der erste Schritt beinhaltete die Korrektur der Bewegungsartefakte, das sogenannte *Realignment*. Mit dem anschließenden *Unwarping* wurde ein Ausgleich der Magnetfeldinhomogenität durchgeführt. Mit der *Slice-Time-Correction* wurde eine Korrektur der Schichtakquisitionszeit durchgeführt, hierbei betrug die echte Akquisitionszeit (Acquisition Time, TA) 2,03 ms. Als Referenzschicht wurde die 15. Schicht eines gemessenen Volumens verwendet. Mit der *Normalisierung* wurden die individuellen Hirnbilder an das definierte Standardhirn (festgelegt vom Montreal Neurological Institute, MNI) angepasst. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern,

wurden die räumlichen Daten geglättet (*Smoothing*). Das Smoothing wurde unter Zuhilfenahme eines Gaußschen Kernels von 9 mm FWHM (full width at half maximum) ausgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte in der *First-Level-* und *Second-Level-Analyse*. Die *First-Level-Analyse* bezog sich dabei auf die einzelnen Probanden. Für jeden Probanden wurde mit Hilfe des SPM (statistical parametric mapping) ein Modell erstellt, das auf der Grundlage des allgemeinen linearen Modells des SPM basiert. Dieses Modell soll die erhobenen Daten bestmöglich darstellen. Die sechs Bewegungsregressoren, sowie die CRT- und die CMT- Aufgabe gingen als Regressoren in die Datenverarbeitung mit ein. Mit Hilfe der kanonischen Hemodynamic Response Function (HRF) wurde das berechnete Modell gefaltet. Dies gewährleistete eine verbesserte Anpassung an die Blutflussveränderungen während der Messzeit. Die im First-Level berechneten Kontrastkarten gaben für jedes berechnete Voxel einen statistischen Wert an. Dieser gab die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Abweichung in Zusammenhang mit der kognitiven Aufgabe an, die sich in den t - und den F -Werten zeigte. Es wurde für jede Versuchsperson jeweils folgende Kontraste berechnet: CRT > Baseline, CMT > Baseline, CMT > CRT.

In der *Second-Level-Analyse* wurden die Kontrastwerte der Versuchspersonen auf Gruppeneffekte überprüft. Hierfür wurde der CMT > CRT-Kontrast verwendet. Die Daten wurden für jede Gruppe getrennt berechnet. Die Ganzkopfanalysen wurden auf Cluster-Ebene mit folgenden Parametern gerechnet: $p < 0,001$ unkorrigiert und eine Clustergröße von $k \geq 100$ Voxel. Eine Voxelzahl ≥ 100 entspricht dabei einem Würfel mit einer Kantenlänge von $\approx 4,6$ mm. Es werden FWE-korrigierte (Family-wise Error Rate, FWE) p -Werte, MNI-Koordinaten (Montreal Neurological Institute, MNI) von bis zu drei Peak-Voxel und die korrespondierende Hirnregion angegeben.

Im Weiteren wurden Ganzkopfanalysen und Region-of-Interest-Analysen (ROI-Analysen) im Gruppenvergleich von Patienten mit Schizophrenie und den Normalprobanden (SZ>NP, NP>SZ) durchgeführt. Die ROI-Auswahl erfolgte auf der Basis empirischer Befunde, die einen Zusammenhang zwischen der Hirnregion und dem Arbeitsgedächtnis feststellten (D'Esposito, et al., 1995) (Furtner, Prayer, & Sachs, 2010) (Owen A. M., 1997) (D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999) (Song & Jiang, 2006)

(Goldman-Rakic, Cools, & Srivastava, 1996). Die ROIs umfassten den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) links und rechts und den ventrolateralen präfrontalen Cortex (VLPFC) links und rechts. Für die ROIs im DLPFC und VLPFC wurden Masken mit Hilfe der WFU PickAtlas'-Toolbox erstellt (Podell, et al., 2012). Der DLPFC entspricht hierbei dem Brodmann-Areal 9 und 46. Der VLPFC passt mit dem Brodmann-Areal 45 überein. Es werden Peak-Voxel unter Angabe des p-Wertes (FWE-korrigiert), MNI-Koordinaten und korrespondierende Hirnregionen berichtet.

5 Ergebnisse

5.1 Verhaltensdaten und fMRT-Daten zum Zeitpunkt t0

Es erfolgt in den nachfolgenden Unterkapiteln die deskriptive Statistik der Trefferquoten, der Reaktionszeiten sowie der neuronalen Aktivität der verschiedenen Untersuchungsgruppen zum Messzeitpunkten t0.

5.1.1 Trefferquoten zum Zeitpunkt t0

Wie in Tabelle 3 zu sehen ist, wurde die Analyse der Trefferquoten mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt.

Tabelle 3: Trefferquoten zum Zeitpunkt t0 der Gruppen: SZ= Patientengruppe, NP=Normalprobanden, XCog[®] = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkontrollgruppe für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Trefferquoten wird der Mittelwert in Prozent und der Standardfehler berichtet.

Gruppe	Messzeitpunkt	n	Aufgabentyp	Mittelwert	Standardfehler
SZ	t0	16	CRT	88	4,2
			CMT	84,6	3,8
NP	t0	16	CRT	96,4	1,2
			CMT	91,7	2,4
XCog	t0	9	CRT	89,8	5,7
			CMT	83,7	5,2
TAU	t0	7	CRT	85,7	6,5
			CMT	85,7	5,9

Die Messwiederholung auf einen Faktor zeigte keine signifikanten Haupteffekte des Zwischensubjektfaktors *Gruppe* ($F_{(1, 14)} = 0,12$; $\rho = 0,73$; partielles $\eta^2 = 0,009$) sowie des Innersubjektfaktors *Aufgabentyp* ($F_{(1, 14)} = 0,42$; $\rho = 0,53$; partielles $\eta^2 = 0,029$). Zwischen dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* und dem Innersubjektfaktor *Aufgabentyp* zeigte sich ebenfalls kein Interaktionseffekt ($F_{(1, 14)} = 0,93$; $\rho = 0,35$; partielles $\eta^2 = 0,062$).

Die Patienten hatten im Vergleich zu den Normalprobanden eine geringere Trefferquote, diese war jedoch nicht signifikant. Sowohl bei den Patienten als auch bei den Normalprobanden sank die Trefferquote mit steigendem Schwierigkeitsgrad. In der Tabelle 3 sowie im nachfolgenden Diagramm (s. Abbildung 5) sind die Trefferquoten in den beiden Aufgaben dargestellt:

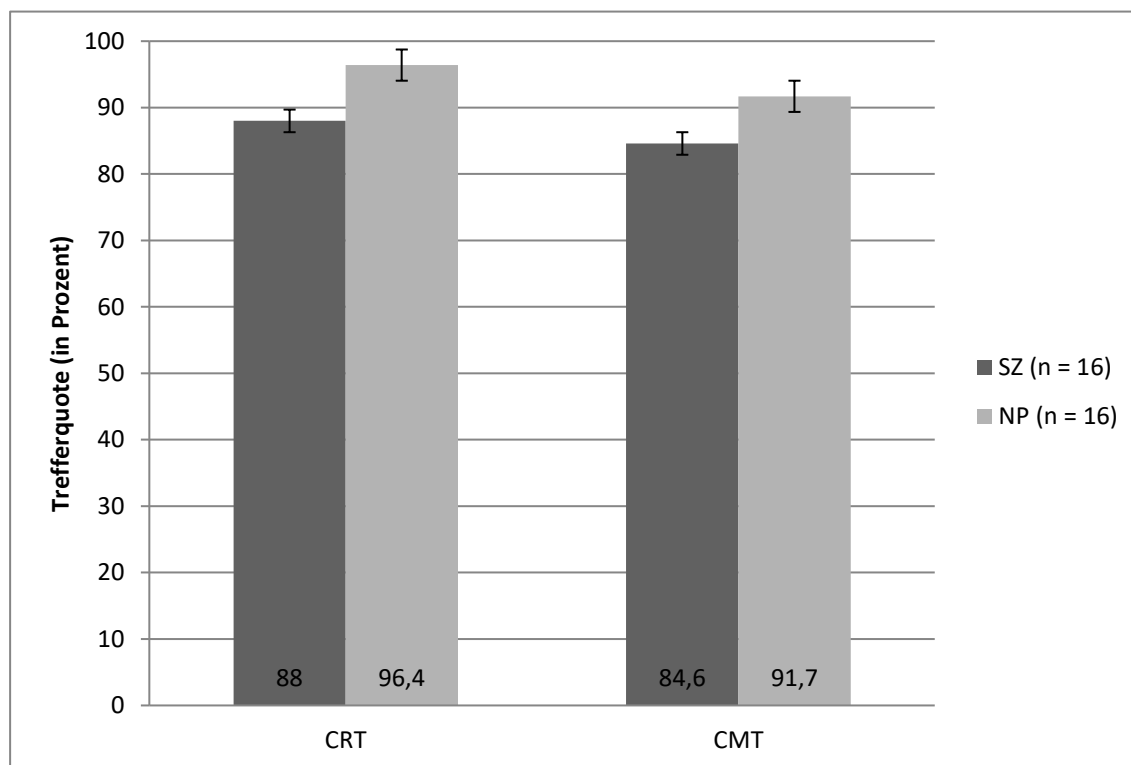


Abbildung 5: Trefferquoten zum Zeitpunkt t_0 der Gruppen: SZ= Patientengruppe, NP=Normalprobanden für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Die Trefferquoten werden in Prozent angegeben und zeigen die Anzahl der richtigen Lösungen an. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an.

5.1.2 Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_0

Die Reaktionszeiten wurden mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse ausgewertet. Zum Zeitpunkt t_0 zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt des Innersubjektfaktors *Gruppe* ($F_{(1,14)} = 0,495$; $p > 0,495$; partielles $\eta^2 = 0,493$). Ein signifikanter Haupteffekt zeigt sich jedoch beim Innersubjektfaktor *Aufgabentyp* ($F_{(1,14)} = 34,108$; $p < 0,001$; partielles $\eta^2 = 0,452$). Zum Zeitpunkt t_0 war jede Gruppe bei der höheren Schwierigkeitsstufe (von CRT auf CMT) in der Reaktionszeit langsamer. Dies zeigt sich in den Differenzwerten der Reaktionszeiten zwischen CRT- und CMT-Aufgabe (Tabelle 4). Sowohl in der CRT als auch in der CMT antworteten die Patienten (X-Cog[®] und TAU) langsamer auf einen

Reiz als die Normalprobanden (NP). Die nachfolgende Abbildung zeigt graphisch die Reaktionszeiten der Gruppen zum Zeitpunkt t0 (s. Abbildung 6).

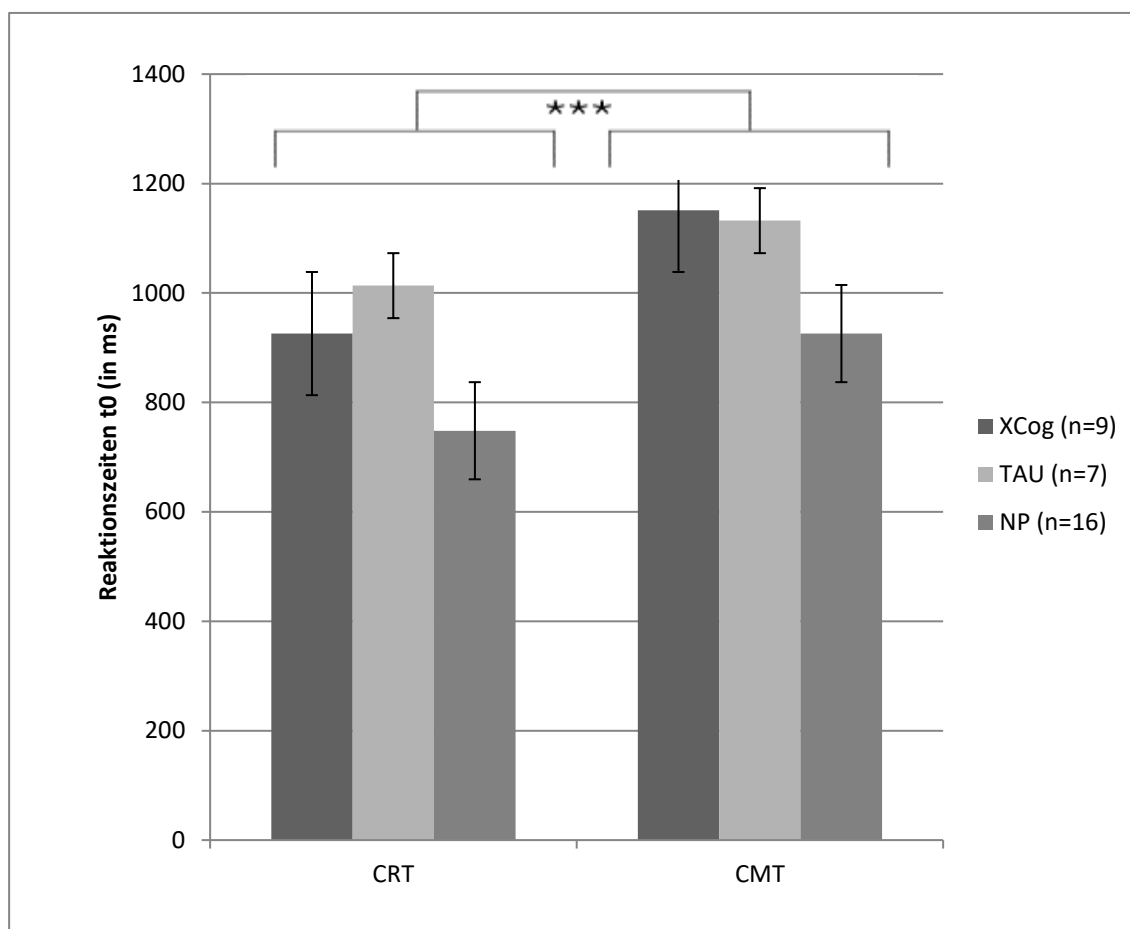


Abbildung 6: Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t0 der Gruppen: X-Cog[®] = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkontrollgruppe, NP = Normalprobanden für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Reaktionszeit wird der Mittelwert berichtet. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an, *** $p < 0,001$.

Tabelle 4: Illustration der Reaktionszeiten zu t_0 und der Trefferquoten der Remediations- (X-Cog[®]), der Patientenkontrollgruppe (TAU) und den Normalprobanden (NP) für die CRT- und CMT-Aufgaben.

	Reaktionszeiten (in ms)	Standardabweichung
X-Cog [®] (n=9)		
CRT	925,8	176,9
CMT	1150,9	292,7
Δ CMT-CRT	225,1	
TAU (n=7)		
CRT	1013,4	116,6
CMT	1132,2	102,5
Δ CMT-CRT	118,8	
NP (n=16)		
CRT	748,2	128,4
CMT	925,8	185,9
Δ CMT-CRT	177,6	

Δ CMT-CRT=Differenzwert zwischen den beiden N-back-Aufgaben CRT und CMT

5.1.3 fMRT-Daten zum Zeitpunkt t_0

Im nächsten Kapitel werden die Ergebnisse der neuronalen Aktivität in der fMRT-Auswertung vorgestellt. Sowohl in der Ganzkopfanalyse als auch in den ROI-Analysen wird der Kontrast CMT > CRT und ein FWE-korrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{FWE-korr.}} < 0,05$ verwendet.

Zuallererst wurden Ganzkopfanalysen für die Patientengruppe (SZ_ t_0) sowie die Normalprobanden (NP_ t_0) durchgeführt. Im nächsten Schritt wurden beide Gruppen sowohl in der Ganzkopf- als auch in der ROI-Analyse mit dem Kontrast CMT > CRT verglichen. Es wurde mittels Zweistichproben-t-Test überprüft welche Unterschiede es in

der neuronalen Aktivität zwischen den Patienten und den Normalprobanden gibt. Hierfür wurde ein FWE-korrigiertes Signifikanzniveau von $p_{FWE-korr.} < 0,05$ verwendet.

5.1.3.1 Ganzkopfanalyse zum Zeitpunkt t0

Im Gruppenvergleich zeigte die Ganzkopfanalyse mit dem Kontrast CMT > CRT zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden (SZ > NP) zum Zeitpunkt t0 signifikante neuronale Aktivitätsunterschiede in einem Cluster mit einer Clustergröße $k \geq 100$ und einem FWE korrigierten p-Wert $< 0,05$ (s. Abbildung 7). Das Cluster, mit den MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x\ y\ z] = [-45\ -49\ 43]$, umfasst unter anderem Teile des linken dorsalen Temporallappens.

Im Gruppenvergleich zwischen den Normalprobanden und der Patientenkontrollgruppe (NP > SZ) zeigten sich in der Ganzkopfanalyse mit dem Kontrast CMT > CRT keine signifikanten Aktivitätsunterschiede.

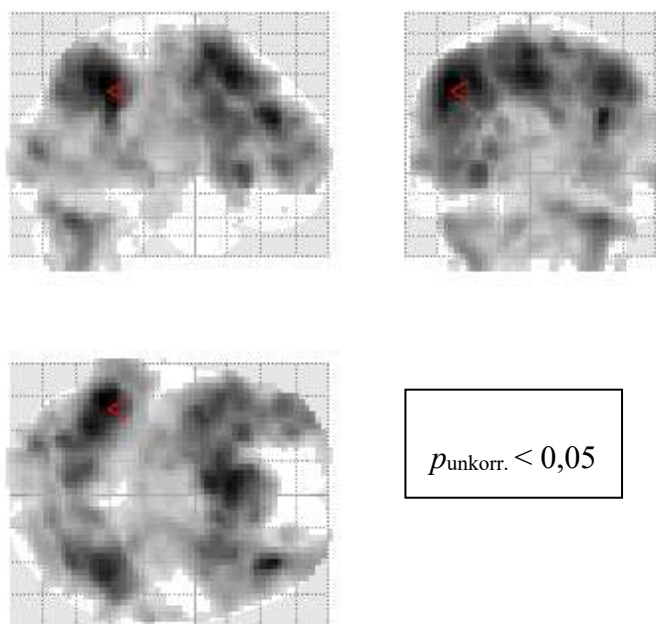


Abbildung 7: Darstellung der Clusteraktivität für den Kontrast CMT > CRT im Gruppenvergleich SZ > NP zum Zeitpunkt t0. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{unkorr.} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x\ y\ z] = [-45\ -49\ 43]$; $t = 6,98$; $p_{FWE-korr.} = 0,001$

5.1.3.2 ROI-Analyse zum Zeitpunkt t0

Zum Zeitpunkt t0 zeigten sich in der ROI-Analyse im Gruppenvergleich zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden (SZ > NP) signifikante Aktivitätsunterschiede für den Kontrast CMT > CRT im dorsolateralen präfrontalen Kortex (beidseits) und im ventrolateralen präfrontalen Kortex (beidseits).

Im Folgenden sind die ROI-Analysen der verschiedenen Hirnareale mit den signifikanten Aktivitätsunterschieden zum Zeitpunkt t0 dargestellt. Der Pfeil markiert jeweils das Peak-Voxel mit den MNI-Koordinaten [x y z] mit der größten neuronalen Aktivität (Abbildungen 8 – 11).

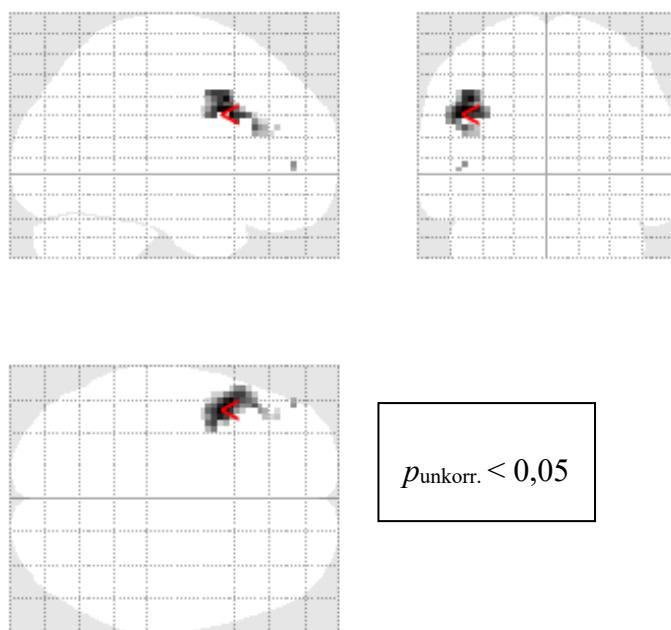


Abbildung 8: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t0. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: [x y z] = [-45 11 31]; $t = 5,22$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,002$

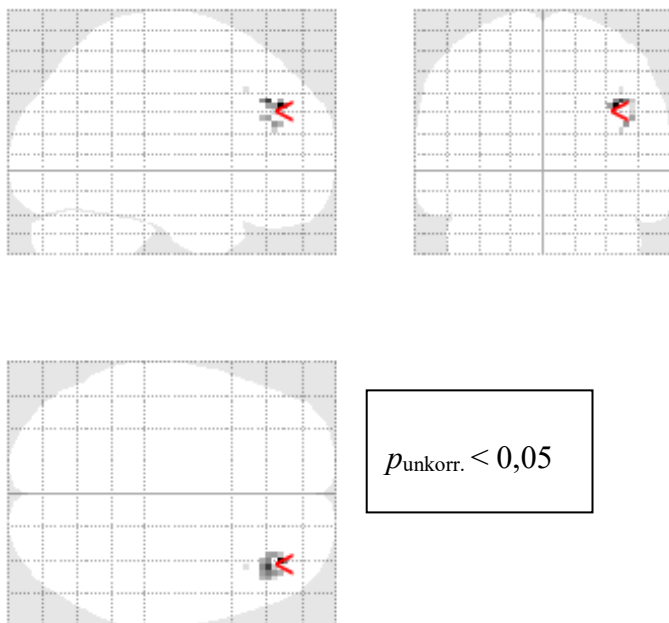


Abbildung 9: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf der rechten Seite im Gruppenvergleich zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t0. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [36 \ 41 \ 31]$; $t = 5,25$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,002$

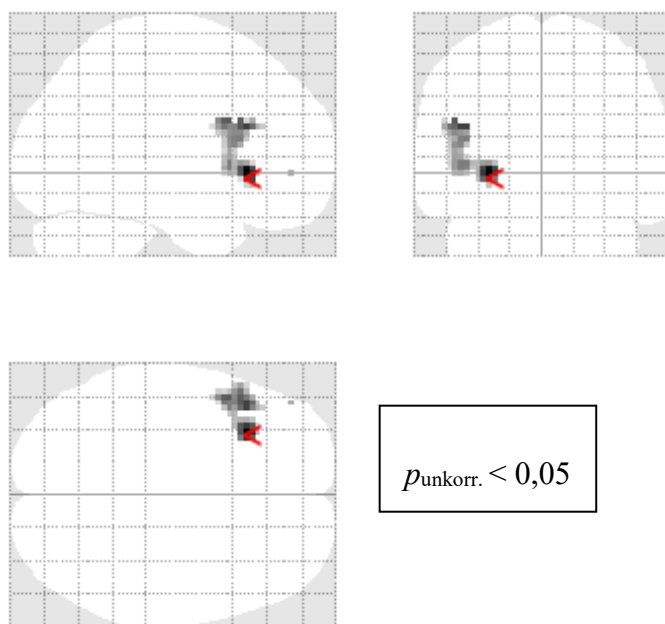


Abbildung 10: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t0. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [-30 \ 23 \ -2]$; $t = 5,29$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,002$

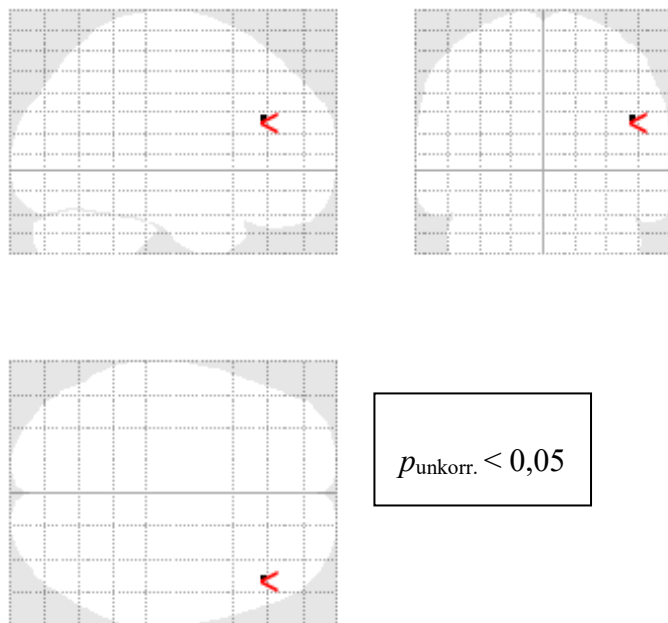


Abbildung 11: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast $CMT > CRT$ im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex auf der rechten Seite im Gruppenvergleich zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t_0 . Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [45 \ 32 \ 25]$; $t = 4,09$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,044$

Die nachfolgende Tabelle (s. Tabelle 5) illustriert zusammenfassend die signifikanten neuronalen Aktivitätsunterschiede in der ROI-Analyse im Gruppenvergleich.

Tabelle 5: Darstellung der ROI-Analysen zum Zeitpunkt t0 im Überblick für den Kontrast CMT > CRT der Hirnareale mit signifikanten Aktivitätsunterschieden im Gruppenvergleich.

Gruppe	Zeitpunkt	Hirnregion	MNI-Koordinaten			pFWE-korr
			x	y	z	
SZ>NP	t0	DLPFC links	-45	11	31	0,002
SZ>NP	t0	DLPFC rechts	36	41	31	0,002
SZ>NP	t0	VLPFC links	-30	23	-2	0,002
SZ>NP	t0	VLPFC rechts	45	32	25	0,044
Xcog>TAU	t2	DLFFC links	-42	29	25	0,037
Xcog	t0>t2	DLPFC links	-39	8	31	0,008
Xcog	t0>t2	VLPFC links	-36	23	-2	0,004

SZ= Patientengruppe, NP= Normalprobanden, XCog= Remediationsgruppe, TAU= Patientenkontrollgruppe, DLPFC= dorolateraler präfrontaler Kortex, VLPFC= ventrolateraler präfrontaler Kortex

5.2 Verhaltensdaten und fMRT-Daten zum Zeitpunkt t2

Es folgt in den nachfolgenden Unterkapiteln die deskriptive Statistik der Trefferquoten, der Reaktionszeiten sowie der neuronalen Aktivität der verschiedenen Untersuchungsgruppen zum Messzeitpunkt t2.

5.2.1 Trefferquoten zum Zeitpunkt t2

Die Analyse der Trefferquoten wurde mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Die Tabelle 6 zeigt die Trefferquote zum Zeitpunkt t2. Die X-Cog[®]-Gruppe hatte zu diesem Zeitpunkt bereits das Training absolviert. Die TAU-Gruppe wurde ohne Training ebenfalls ein zweites Mal getestet. Die Daten der NP wurden aus der ersten Testung zum Zeitpunkt t0 in die nachfolgende Tabelle übertragen (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Trefferquoten zum Zeitpunkt t2 der Gruppen: XCog[®] = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkontrollgruppe, NP=Normalprobanden (aus t0 übertragen) für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Trefferquoten wird der Mittelwert in Prozent und der Standardfehler berichtet.

Gruppe	Messzeitpunkt	n	Aufgabentyp	Mittelwert	Standardfehler
NP	t0	16	CRT	96,4	1,2
			CMT	91,7	2,4
XCog	t2	9	CRT	92,6	4,9
			CMT	83,7	5,2
TAU	t2	7	CRT	88,1	5,5
			CMT	91,1	5,9

5.2.2 Reaktionszeit zum Zeitpunkt t2

Das Diagramm (s. Abbildung 12) und die Tabelle (Tabelle 7) zeigen die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t2. Die X-Cog[®]-Gruppe hatte zu diesem Zeitpunkt bereits das Training absolviert. Die TAU-Gruppe wurde ohne Training ebenfalls ein zweites Mal getestet. Die Daten der NP wurden aus der ersten Testung zum Zeitpunkt t0 in die nachfolgenden Grafiken übertragen.

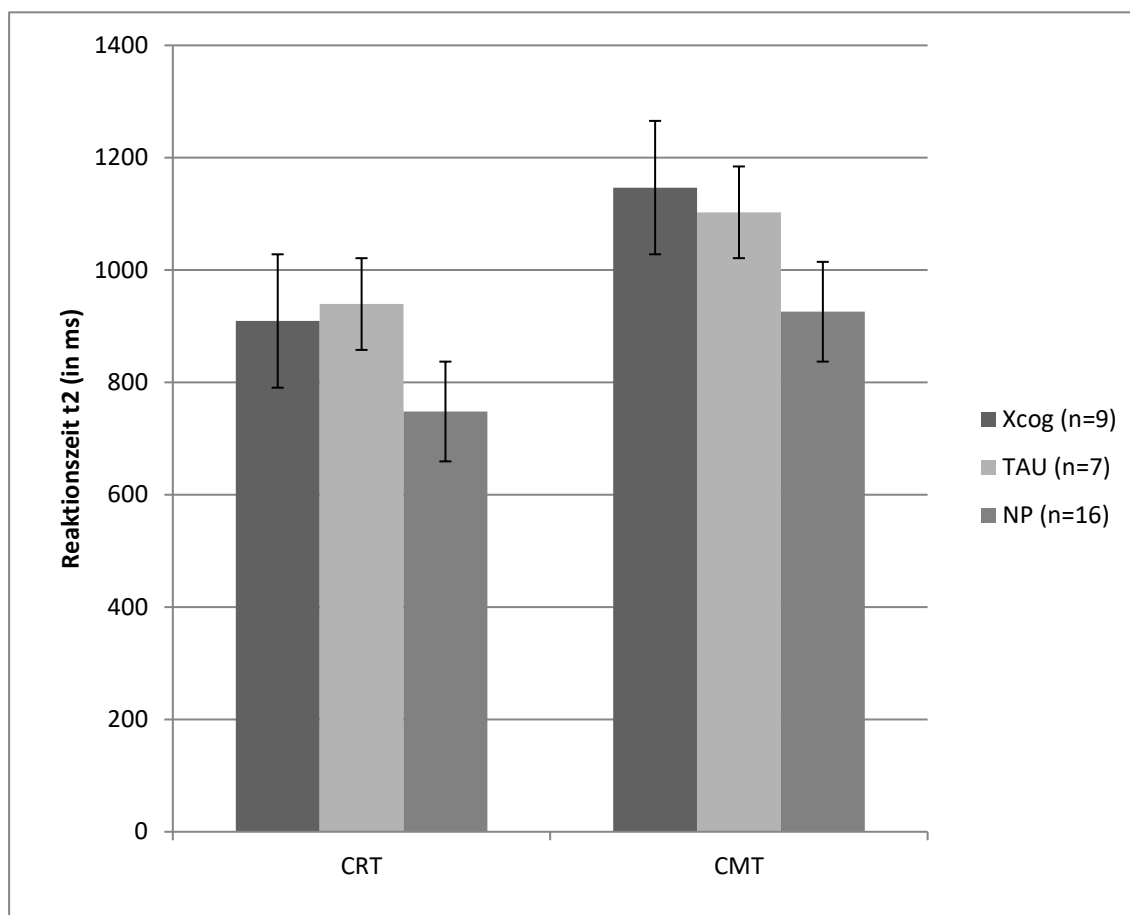


Abbildung 12: Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t2 der Gruppen: X-Cog[®] = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkontrollgruppe, NP = Normalprobanden (aus t0 übertragen) für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Reaktionszeit wird der Mittelwert berichtet. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an.

Tabelle 7: Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_2 der Gruppen: X-Cog[®] = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkontrollgruppe, NP=Normalprobanden (aus t_0 übertragen) für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Reaktionszeit wird der Mittelwert und die Standardabweichung berichtet

	Reaktionszeiten (in ms)	Standardabweichung
X-Cog [®] (n=9)		
CRT	909,3	120,8
CMT	1146,8	228,8
Δ CMT-CRT	237,5	
TAU (n=7)		
CRT	939,5	132,1
CMT	1102,8	143,6
Δ CMT-CRT	163,3	
NP (n=16)		
CRT	748,2	128,4
CMT	925,8	185,9
Δ CMT-CRT	177,6	

Δ CMT-CRT=Differenzwert zwischen den beiden N-back-Aufgaben CRT und CMT

Vergleicht man die Reaktionszeiten der Gruppen vor und nach X-Cog[®]-Training, so stellt man keine signifikante Verbesserung fest (s. Abbildung 13).

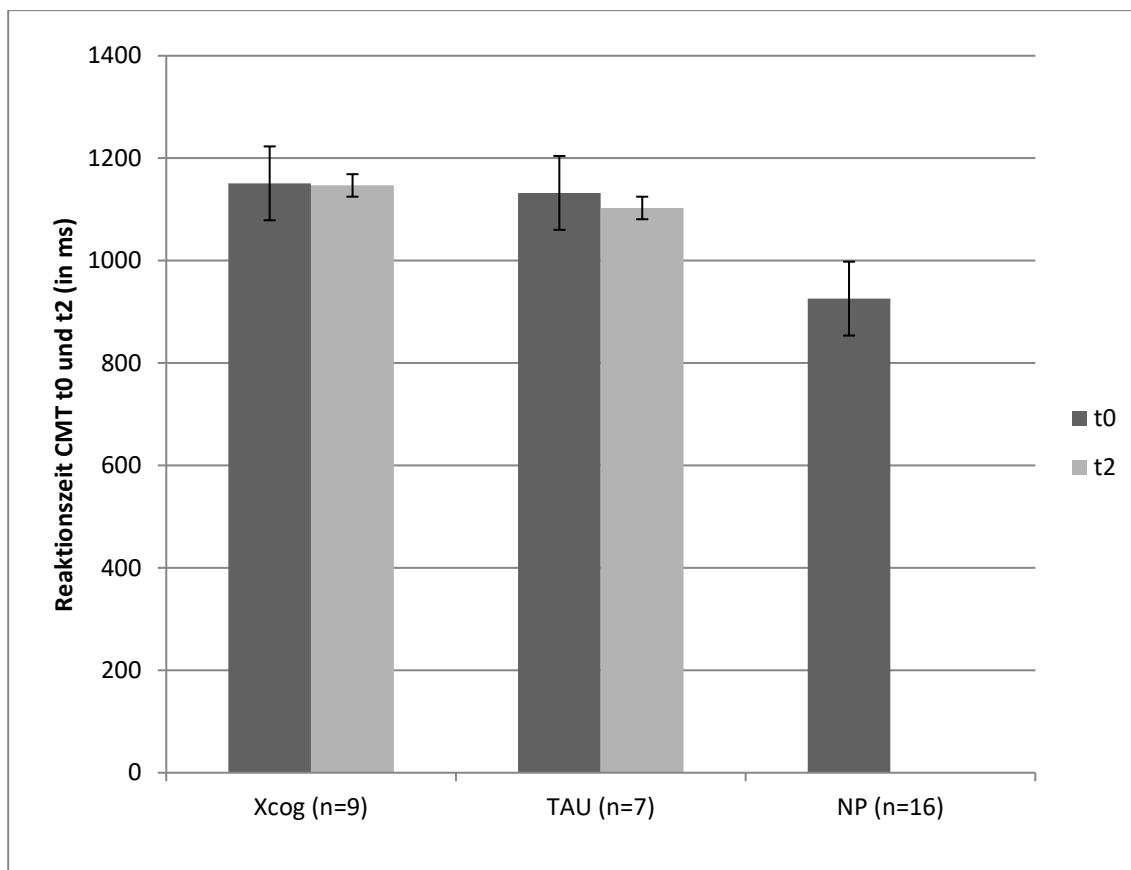


Abbildung 13: Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_0 und t_2 der Gruppen: XCog = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkонтроllgruppe, NP = Normalprobanden für die N-back-Aufgabe CMT. Für die Reaktionszeit wird der Mittelwert berichtet. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an

5.2.3 fMRT-Daten zum Zeitpunkt t_2

Im nächsten Kapitel werden die Ergebnisse der neuronalen Aktivität in der fMRT-Auswertung vorgestellt. Sowohl in der Ganzkopfanalyse als auch in den ROI-Analysen wird der Kontrast CMT > CRT und ein FWE-korrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{FWE-korr.}} < 0,05$ verwendet.

Zuerst wurden Ganzkopfanalysen für die einzelnen Untersuchungsgruppen durchgeführt. Unter Beachtung der zwei unterschiedlichen Messzeitpunkte (t_0 und t_2) wurden folgende Gruppen untersucht: die Patientengruppe zum Messzeitpunkt t_0 (SZ_0), die Normalprobanden zum Messzeitpunkt t_0 (NP_0), die Remediationsgruppe zu den Messzeitpunkten t_0 (XCog_0) und t_2 (XCog_2) und die Patientenkонтроllgruppe zu den Messzeitpunkten t_0 (TAU_0) und t_2 (TAU_2).

Im nächsten Schritt wurden die sechs Gruppen sowohl in der Ganzkopf- als auch in der ROI-Analyse mit dem Kontrast CMT > CRT verglichen. Es wurde mittels Zweistichproben-t-Test überprüft welche Unterschiede in der neuronalen Aktivität es zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden und zwischen der Remediationsgruppe und der Patientenkontrollgruppe zu den zwei Messzeitpunkten gibt. Mittels gepaarten t-Tests wurde dann sowohl die Remediationsgruppe als auch die Patientenkontrollgruppe zu Aktivitätsunterschieden zu den zwei Messzeitpunkten (t0 und t2) überprüft. Hierfür wurde ebenfalls ein FWE-korrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{FWE-korr.}} < 0,05$ verwendet.

5.2.3.1 Ganzkopfanalyse zum Zeitpunkt t2

Zum Zeitpunkt t2 zeigten sich in der Ganzkopfanalyse im Gruppenvergleich keine signifikanten Aktivitätsunterschiede für den Kontrast CMT > CRT

5.2.3.2 ROI-Analyse zum Zeitpunkt t2

Zum Zeitpunkt t2 zeigten sich in der ROI-Analyse im Gruppenvergleich zwischen der Remediationsgruppe und der Patientenkontrollgruppe signifikante Aktivitätsunterschiede für den Kontrast CMT > CRT im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (s. Abbildung 14). In allen weiteren ROIs gab es zum Zeitpunkt t2 keine signifikanten neuronalen Aktivitätsunterschiede.

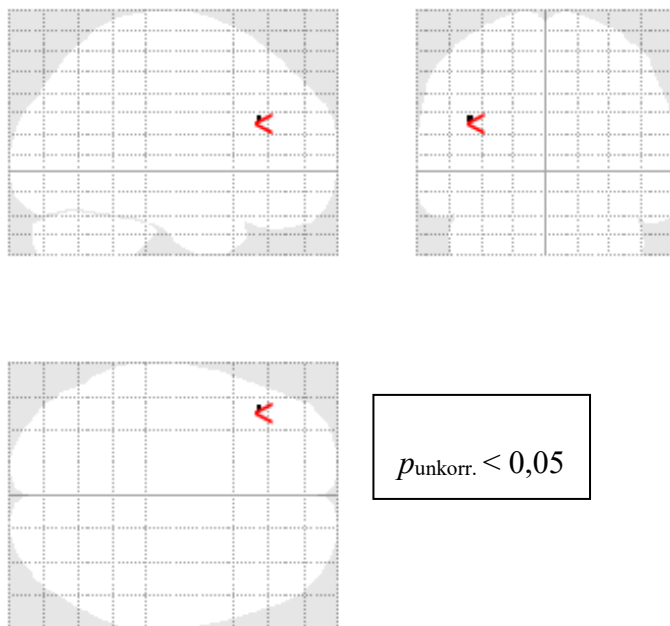


Abbildung 14: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Remediationsgruppe und der Patientenkontrollgruppe zum Zeitpunkt t2. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x\ y\ z] = [-42\ 29\ 25]$; $t = 4,71$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,037$

5.2.3.3 ROI-Analyse im Zeitvergleich

In der ROI-Analyse der Remediationsgruppe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten (t0 mit t2) zeigten sich signifikante Aktivitätsunterschiede im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, wie Abbildung 15 zeigt, und im linken ventrolateralen präfrontalen Kortex, s. Abbildung 16. Die Darstellung erfolgt für den Kontrast CMT > CRT im Gruppenvergleich XCog-t0 > XCog-t2. Der Pfeil markiert jeweils das Peak-Voxel mit der größten, neuronalen Aktivität.

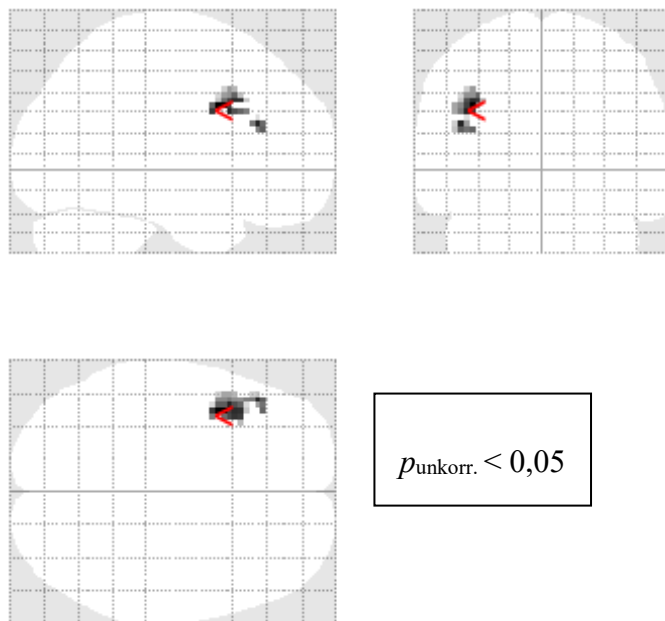


Abbildung 15: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Remediationsgruppe zum Zeitpunkt t0 und zum Zeitpunkt t2. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [-39 \ 8 \ 31]$; $t = 5,49$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,008$

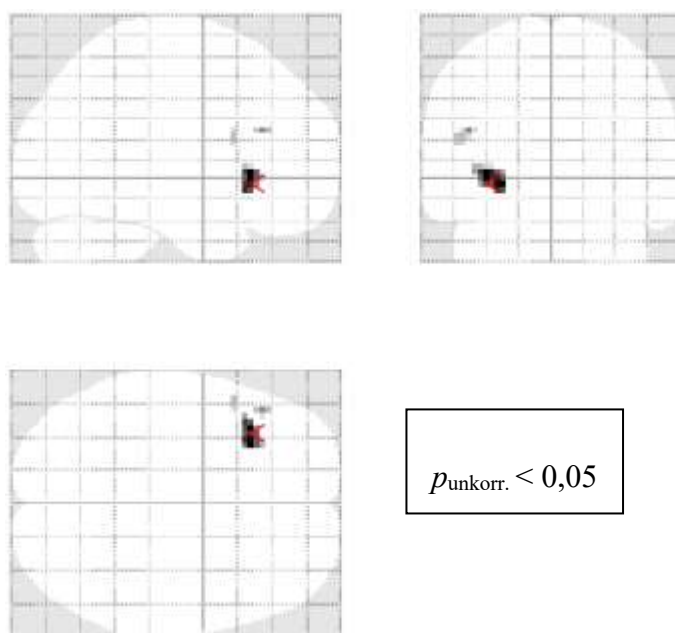


Abbildung 16: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Remediationsgruppe zum Zeitpunkt t0 und zum Zeitpunkt t2. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [-36 \ 23 \ -2]$; $t = 6,26$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,004$

Die nachfolgende Tabelle (s. Tabelle 8) illustriert zusammenfassend die signifikanten neuronalen Aktivitätsunterschiede in der ROI-Analyse im Gruppen- sowie im Zeitvergleich:

Tabelle 8: Darstellung der ROI-Analysen im Überblick für den Kontrast CMT > CRT der Hirnareale mit signifikanten Aktivitätsunterschieden zum Zeitpunkt t2 sowie im Zeitvergleich

Gruppe	Zeitpunkt	Hirnregion	MNI-Koordinaten			pFWE-korr
			x	y	z	
SZ>NP	t0	DLPFC links	-45	11	31	0,002
SZ>NP	t0	DLPFC rechts	36	41	31	0,002
SZ>NP	t0	VLPFC links	-30	23	-2	0,002
SZ>NP	t0	VLPFC rechts	45	32	25	0,044
Xcog>TAU	t2	DLFFC links	-42	29	25	0,037
Xcog	t0>t2	DLPFC links	-39	8	31	0,008
Xcog	t0>t2	VLPFC links	-36	23	-2	0,004

XCog= Remediationsgruppe, TAU= Patientenkontrollgruppe, DLPFC= dorolateraler präfrontaler Kortex, VLPFC= ventrolateraler präfrontaler Kortex

6 Diskussion

Die beiden Fragestellungen der vorliegenden Arbeit werden in den nachfolgenden Unterkapiteln beantwortet. Es werden dabei die Ergebnisse der Verhaltensdaten sowie die Ergebnisse der fMRT-Daten in Zusammenhang mit den bestehenden aktuellen Forschungsdaten diskutiert.

6.1 Beantwortung der Fragestellung I: Gibt es Unterschiede in der Trefferquote, der Reaktionszeit sowie in der neuronalen Aktivität

Die erste Fragestellung lautete wie folgt: Gibt es Unterschiede in der Trefferquote, der Reaktionszeit und in der neuronalen Aktivität zwischen den an Schizophrenie erkrankten Patienten und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t_0 ?

6.1.1 Trefferquote und Reaktionszeit (Hypothese Ia)

Die Hypothese Ia lautete wie folgt: Die Trefferquote ist geringer und die Reaktionszeit der an Schizophrenie erkrankten Patienten ist länger als die der Normalprobanden.

Zu Anfang der Studie (t_0) absolvierten sowohl Patienten als auch Normalprobanden ein N-back-Paradigma. Es konnte auf Verhaltensebene nicht gezeigt werden, dass die Patienten im Vergleich zu den Normalprobanden signifikant mehr Fehler machten. Mit steigendem Schwierigkeitsgrad, von der 0-back-Aufgabe (CRT) zur 1-back-Aufgabe (CMT), stieg zwar die Fehleranzahl in beiden Gruppen an, allerdings zeigte die zweifaktorielle Varianzanalyse keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Zwischensubjektfaktors *Gruppe* und des Innersubjektfaktors *Aufgabentyp*. Die Messung der Reaktionszeit zum Zeitpunkt t_0 ergab keinen signifikanten Haupteffekt des Zwischensubjektfaktors *Gruppe*. Ein signifikanter Haupteffekt zeigte sich jedoch beim Innersubjektfaktor *Aufgabentyp*. Zum Zeitpunkt t_0 konnte in jeder Gruppe eine Verlangsamung der Reaktionszeiten von der 0-back-Aufgabe zur 1-back-Aufgabe gefunden werden. Die aufgestellte Hypothese Ia, dass die Trefferquote der Patienten geringer und die Reaktionszeit der Patienten länger ist als die der Normalprobanden, muss daher verworfen werden. Die signifikante Verlängerung der Reaktionszeit in beiden Gruppen lässt darauf schließen, dass die Aufgabeninstruktion von allen Probanden verstanden wurde und das N-back-Paradigma korrekt bearbeitet werden konnte. Ein

signifikanter Abfall der Trefferquote oder eine signifikant längere Reaktionszeit konnte im Vergleich zu den Normalprobanden nicht gezeigt werden. Die Ergebnisse, die Krieger et al. oder Janik in Vorstudien zeigen konnten, dass Patienten mit Schizophrenie eine geringere Trefferquote sowie eine längere Reaktionszeit haben, konnte demnach nicht gezeigt werden (Krieger, et al., 2005) (Janik, 2004). Dies könnte auf die geringe Gruppengröße zurückzuführen sein.

6.1.2 fMRT-Daten (Hypothese Ib)

Die Hypothese Ib lautete wie folgt: Personen mit Schizophrenie zeigen eine gegenüber gesunden Kontrollpersonen veränderte neuronale Aktivität.

Es erfolgte die Ganzkopfanalyse für die einzelnen Untersuchungsgruppen auf neuronaler Ebene. Die Probanden absolvierten dabei das N-back-Paradigma. Dabei wurden die Normalprobanden zum Messzeitpunkt t_0 sowie die Remediationsgruppe und die Patientenkontrollgruppe zu den Messzeitpunkten t_0 und t_2 untersucht.

Es ergaben sich im Gruppenvergleich bei der Ganzkopfanalyse signifikante Aktivitätsunterschiede zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden (SZ>NP) zum Zeitpunkt t_0 für den Kontrast CMR > CRT. In einem Cluster mit einer Clustergröße von $k \geq 100$ und einem FWE korrigierten p-Wert von $<0,05$ umfasste das Aktivitätscluster Teile des linken dorsolateralen Temporallappens. Hier konnte für den Kontrast CMT > CRT in der Ganzkopfanalyse gezeigt werden, dass die an Schizophrenie erkrankten Patienten eine signifikant erhöhte Aktivierung im Vergleich zu den Normalprobanden hatten. Zum ersten Messzeitpunkt erfolgte ebenfalls die ROI-Analyse im Gruppenvergleich. Hier zeigten sich ebenfalls signifikante Aktivitätsunterschiede für den Kontrast CMT > CRT im dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie im ventrolateralen präfrontalen Kortex auf beiden Seiten zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden (SZ>NP).

Bezugnehmend auf das signifikante Aktivitätscluster im linken dorsolateralen Temporallappen sowie in der ROI-Analyse im dorsolateralen präfrontalen Kortex und im ventrolateralen präfrontalen Kortex auf beiden Seiten (SZ>NP, CMT > CRT, t_0), wurde bereits in vorherigen Studien die neuronale Aktivitätserhöhung bei an Schizophrenie erkrankten Patienten in diesem Bereich beschrieben. Furtner et al. wiesen bereits 2010 nach, dass die Aktivität in bestimmten Gehirnarealen mit zunehmendem

Schwierigkeitsgrad ansteigt. (Furtner, Prayer, & Sachs, 2010). Manoach beschrieb dies als „invertierte U-Funktion“. Demnach zeigen die an Schizophrenie erkrankten Probanden eine Hyperaktivierung bei einem niedrigen Schwierigkeitsgrad und eine Hypoaktivierung bei einer Überforderung (Manoach, 2003). Das Ergebnis der Ganzkopfanalyse zeigt somit, dass die Patienten mit der 1-back-Aufgabe nicht überfordert waren, jedoch für die Bearbeitung der 1-back-Aufgabe eine signifikant höhere Hirnaktivität vonnöten war als bei den Normalprobanden (Müller L. B., Quantitative Metaanalyse zur zerebralen, arbeitsgedächtnis-bezogenen Aktivierung bei Schizophrenie, 2017). Dies ließ sich jedoch nur im linken dorsolateralen Temporallappen aufzeigen. Dies deckt sich mit Vorbefunden anderer Studien, Giesel et al. beschrieb u.a. eine „linksseitig betonte zerebrale Aktivität“ (Giesel F. L., et al., 2005).

6.2 Beantwortung der Fragestellung II: Einfluss des X-Cog-Trainings auf die Reaktionszeit und die neuronale Aktivität

Die zweite Fragestellung lautete wie folgt: Wie beeinflusst das computergestützte kognitive X-Cog[®]-Training die Reaktionszeit und die neuronale Aktivität der X-Cog[®]-Gruppe?

6.2.1 Reaktionszeit (Hypothese IIa)

Die Hypothese IIa lautete wie folgt: Nach dem Training zeigen die Patienten der X-Cog[®]-Gruppe im Vergleich zu der Patientenkontrollgruppe signifikant kürzere Reaktionszeiten. Die X-Cog[®]-Gruppe zeigt nach absolviertem kognitiven X-Cog[®]-Training signifikant kürzere Reaktionszeiten als vor dem X-Cog[®]-Training. Die Patientenkontrollgruppe zeigt dagegen keine signifikanten Veränderungen in den Reaktionszeiten.

In der hier vorliegenden Untersuchung absolvierte die X-Cog[®]-Gruppe ein Training mittels des computergestützten kognitiven Remediationsprogramms X-Cog[®]. In einem Zeitraum von 12 Wochen absolvierte die Remediationsgruppe insgesamt 30 bis 36 Trainingsstunden. Nach 12 Wochen Training wurde die Remediationsgruppe erneut getestet. Die TAU-Gruppe wurde ohne erfolgtes Training ebenfalls nach 12 Wochen (t2) ein zweites Mal getestet.

Es zeigte sich in der X-Cog[®]-Gruppe keine signifikante Abnahme der Reaktionszeit zwischen dem Zeitpunkt t0 und t2. Im Vergleich zur TAU-Gruppe konnte ebenfalls zum

Zeitpunkt t2 keine signifikant kürzere Reaktionszeit in der X-Cog[®]-Gruppe registriert werden. Eine signifikant kürzere Reaktionszeit nach absolviertem X-Cog[®]-Training innerhalb der X-Cog[®]-Gruppe zwischen dem Zeitpunkt t0 und t2 oder eine signifikant kürzere Reaktionszeit zum Zeitpunkt t2 im Vergleich zur TAU-Gruppe konnte, wie in der Hypothese IIa formuliert, nicht gezeigt werden.

Karch et al. zeigten 2013 bei an Schizophrenie erkrankten Patienten eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung nach absolviertem Training der kognitiven Remediation (Karch, Falkai, & Hasan, 2013). Das computergestützte Trainingsprogramm „X-Cog[®]“ soll als ergänzendes Therapieverfahren Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten der an Schizophrenie erkrankten Patienten nehmen und sie reduzieren. (Trapp & Trapp, X-Cog classic. Abgerufen von http://www.x-cog.de/X-Cog_classic/x-cog_classic.html).

Mehrere Autoren beschreiben, dass sich ein ergänzendes Training zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten in der Therapie verschiedener psychiatrischer Erkrankungen etabliert hat (Müller & Volker, 2019) und bereits heute als ergänzende Therapiemaßnahme bei an Schizophrenie erkrankten Patienten eingesetzt wird (Krug, Stein, & Kircher, Kognitive Störungen bei Schizophrenie, 2020) (Cella, Huddy, Reeder, & Wykes, 2021).

Es konnte in der aktuellen Studie nicht gezeigt werden, dass eine Verbesserung der Reaktionszeiten und der damit korrelierenden Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach absolviertem X-Cog[®]-Training stattgefunden hat. Es sind weitere Studien notwendig, um zu zeigen, ob die kognitive Remediationstherapie zur Verbesserung der kognitiven Defizite genutzt werden kann.

Weil jedoch in vorherigen Untersuchungen eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung nach absolviertem, kognitiven Remediationstraining gezeigt werden konnte (Karch, Falkai, & Hasan, 2013), wären Effekte eines computergestützten Remediationsprogramms auf die Arbeitsgedächtnisleistung und die kognitiven Defizite im längerfristigen Verlauf weiter zu untersuchen.

6.2.2 fMRT-Daten (Hypothese IIb)

Folgende Hypothesen wurden zuvor formuliert:

Hypothese II b: Nach dem X-Cog[®]-Training zeigen die Patienten der X-Cog[®]-Gruppe im Vergleich zu der Patientenkontrollgruppe eine signifikant veränderte neuronale Aktivität. Nach dem X-Cog[®]-Training zeigt die X-Cog[®]-Gruppe eine veränderte neuronale Aktivität verglichen zu vor dem X-Cog[®]-Training. Die Patientenkontrollgruppe zeigt keine signifikante Veränderung der neuronalen Aktivität vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt.

Es erfolgte die Ganzkopfanalyse für die einzelnen Untersuchungsgruppen auf neuronaler Ebene. Die Probanden absolvierten dabei das N-back-Paradigma. Dabei wurden die Normalprobanden zu einem Messzeitpunkt sowie die Remediationsgruppe und die Patientenkontrollgruppe zu den Messzeitpunkten t0 und t2 untersucht.

Es konnte weder ein signifikanter Aktivitätsunterschied in der Ganzkopfanalyse in der X-Cog[®]-Gruppe zwischen den Messzeitpunkten t0 und t2 noch ein signifikanter Aktivitätsunterschied in der Ganzkopfanalyse zwischen der X-Cog[®]-Gruppe und der Patientenkontrollgruppe zu Messzeitpunkt t2 festgestellt werden. In Bezug auf die Ganzkopfanalyse konnte die Hypothese IIb, dass das X-Cog[®]-Training bei an Schizophrenie erkrankten Patienten einen signifikanten Einfluss auf die neuronale Aktivität ausübt, nicht bestätigt werden.

Zum zweiten Messzeitpunkt ergaben sich in der ROI-Analyse im Gruppenvergleich zwischen der X-Cog[®]-Gruppe und der Patientenkontrollgruppe signifikante Aktivitätsunterschieden für den Kontrast CMT > CRT im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex.

In der zuletzt durchgeführten ROI-Analyse wurden anschließend signifikante Aktivitätsunterschiede für den Kontrast CMR > CRT in der X-Cog[®]-Gruppe zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt festgestellt. Nach dem X-Cog[®]-Training wurde eine höhere neuronale Aktivität im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex und im linken ventrolateralen präfrontalen Kortex gemessen.

Die Hypothese IIb konnte mittels der ROI-Analyse bestätigt werden. Nach X-Cog[®]-Training zeigten die an Schizophrenie erkrankten Patienten einen signifikanten Anstieg

der neuronalen Aktivität. Es ergab sich eine signifikante neuronale Aktivitätszunahme nach X-Cog[®]-Training im Gruppenvergleich zwischen der X-Cog[®]-Gruppe und der Patientenkontrollgruppe zum Zeitpunkt t2 im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex. Eine weitere Aktivitätszunahme konnte im Zeitvergleich zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt in der X-Cog[®]-Gruppe im linken dorsolateralen präfrontalen und linken ventrolateralen präfrontalen Kortex gezeigt werden.

2010 konnten Furtner et al. nachweisen, dass „die Aktivität der arbeitsbezogenen Gehirnregionen [...] mit der Schwierigkeitsstufe des Paradigmas zunimmt“ (Furtner, Prayer, & Sachs, 2010). Die Hirnaktivität in diesen Bereichen stieg nach absolviertem Training an. In der aktuellen Studie war die Aktivitätserhöhung innerhalb der Remediationsgruppe zwischen Zeitpunkt t0 und t2 replizierbar sowie im Gruppenvergleich zwischen der X-Cog[®]-Gruppe - und der Patientenkontrollgruppe zum Zeitpunkt t2.

In einer vorangehenden Studie konnte ein Zusammenhang zwischen einer neuronalen Aktivitätserhöhung und einer verbesserten Testleistung gezeigt werden (Giesel F., et al., 2005). Hier korrelierte die neuronale Aktivitätserhöhung mit der sich verbesserten Testleistung. In der aktuellen Studie konnte jedoch keine signifikante Veränderung auf Verhaltensebene gezeigt werden. Aufgrund dessen lässt eine erhöhte neuronale Aktivität nicht auf eine verbesserte Leistungsfähigkeit, im Sinne einer kürzeren Reaktionszeit, schließen.

In einigen Studien wurde von einer Aktivitätsabnahme vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex berichtet, die bei einem zu hohen Schwierigkeitsgrad zu beobachten war (Furtner, Prayer, & Sachs, 2010). Von einer „invertierten U-Funktion“ sprach Manoach in Zusammenhang mit einer Aktivitätsabnahme (Manoach, 2003). Dies konnte in der aktuellen Studie nicht gezeigt werden. Das könnte mit der 1-back-Aufgabe zu erklären sein, die einer niedrigen Schwierigkeitsstufe entspricht. Manoach beschrieb die Aktivitätsabnahme bzw. eine neuronale Hypoaktivierung bei einer Überforderung der Probanden, z.B. bei einer 2-back-Aufgabe. Das deutet darauf hin, dass die Probanden in der aktuellen Studie mit der Aufgabenstellung bzw. mit dem Aufgabentyp nicht „überfordert“ waren. Die signifikante neuronale Aktivitätszunahme nach X-Cog[®]-Training im Gruppenvergleich zwischen der X-Cog[®]-Gruppe und der Patientenkontrollgruppe zum Zeitpunkt t2 im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex

sowie die Aktivitätszunahme im Zeitvergleich zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt in der X-Cog[®]-Gruppe im linken dorsolateralen präfrontalen und linken ventrolateralen präfrontalen Kortex deutet darauf hin, dass die Probanden mit der 1-back-Aufgabe gefordert jedoch nicht überfordert waren.

6.3 Limitationen

Zu Beginn wurden 48 Normalprobanden und 28 Patienten mit einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Erkrankung einbezogen. Bedenkt man, dass die Patienten an zwei großen hessischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie inkludiert wurden, ist dies eine geringe Probandenanzahl. Die Anzahl an Normalprobanden war aufgrund der multimedialen Rekrutierung höher als die der an Schizophrenie erkrankten Probanden, in Relation zu dem betriebenen Aufwand (Informationsschreiben des E-Mail-Verteilers der Justus-Liebig-Universität Gießen, über Zeitungen, Aushänge an öffentlichen Plätzen und über soziale Netzwerke) dennoch gering.

Die Ausschlusskriterien sind für die hier vorliegende Studie eine der ausschlaggebenden Limitationen. Für die Normalprobanden waren das psychiatrische oder neurologische Erkrankungen des NP oder dessen Verwandten ersten Grades oder das Vorhandensein einer internistischen Erkrankung (Herzgefäßerkrankung, Herz- und Niereninsuffizienz, Leberzirrhose). Für die Patientengruppe waren die Ausschlusskriterien: ein IQ von unter 70, eine neurologische Systemerkrankung, zum Zeitpunkt t_0 , eine Eigen- oder Fremdgefährdung, eine organische Dysfunktion und eine damit verbundene psychotische Störung und eine drogen- oder medikamenteninduzierte psychische Störung. Für alle Probanden galten auch die allgemeinen Ausschlusskriterien für eine wissenschaftliche Untersuchung im Magnetresonanztomographen: ein implantierter Herzschrittmacher oder andere implantierte Fremdkörper, wie Gefäßclips, Metallsplitter oder Endoprothesen, Operationen am Kopf, Herzen, Knochen oder Gefäßen sowie eine Schwangerschaft.

Auch die Dropouts haben im weiteren Verlauf zu einer Verringerung der Probandenanzahlen in der Patientengruppe geführt. Zum Zeitpunkt t_0 wurden 28 Patienten inkludiert. Es mussten jedoch Datensätze von insgesamt 12 Patienten aufgrund von fehlenden bzw. unvollständigen MRT-Datensätze zu den Zeitpunkten t_0 und t_2 ausgeschlossen werden. Dies ist womöglich dem relativ langen Zeitraum von 12 Wochen (t_2) nach der Baseline-Messung (t_0) geschuldet. Auch die Untersuchungsdauer von bis zu fünf Stunden zu den jeweiligen drei Terminen (Messzeitpunkte t_0 , t_1 , t_2), könnte ein Grund für Dropouts gewesen sein. Das 12-wöchige Trainingsprogramm absolvieren zu

müssen, könnte für die X-Cog[®]-Gruppe ebenfalls ein Grund für das nicht erscheinen zum Messzeitpunkt t2 gewesen sein.

In einer ähnlichen Studie (Krieger, et al., 2005), die mit Hilfe des N-back-Paradigmas Reaktionszeitmessungen bei an Schizophrenie erkrankten (n=12) und Normalprobanden (n=12) durchgeführt haben, konnte ein großer Effekt gemessen werden. Ausgehend von einem großen Effekt mit einem Determinationskoeffizienten von $R^2=.26$, der Stichprobengröße von n=32 und einem Signifikanzniveau von $p = .05$ konnte in der post hoc durchgeführten Power-Analyse für die aktuelle Studie eine statistische Power von 75% berechnet werden. Es wird allerdings in der Literatur ein Wert von 80-90% empfohlen (Cohen, 1988). Um eine Power von 80-90% zu erreichen, wäre in der aktuellen Studie somit eine Stichprobengröße von 36 bis 45 erforderlich gewesen. Aufgrund dessen sind somit die signifikanten sowie die nicht signifikanten Ergebnisse mit Vorsicht zu bewerten und zu diskutieren.

Eine weitere Einflussgröße ist des Weiteren das Matching. Bezüglich des Alters, des Geschlechts und des Bildungsgrads konnte in allen Gruppen ein Matching erfolgen. Jedoch konnte in der Patientengruppe kein Matching bezüglich der Medikation und der Symptomatik durchgeführt werden. Diese Faktoren könnten jedoch großen Einfluss auf die Motivation gehabt haben und zwar sowohl bezüglich der Studienteilnahme als auch an der Absolvierung des Trainingsprogramms. Auch eine Vorerfahrung bezüglich anderer Computerspiele wurde nicht eruiert/gematcht. In den Altersgruppen von 18 bis 65 Jahren ist hier ein Unterschied allerdings naheliegend.

7 Fazit und Ausblick

Das Ziel dieser Studie war es festzustellen, welche Effekte das computergestützte Training auf die Reaktionszeit und die hämodynamische Aktivität bei an Schizophrenie erkrankten Patienten hat.

Auf Verhaltensebene konnte weder zum Zeitpunkt t0 noch nach absolviertem X-Cog[®]-Training ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die in der Literatur beschriebenen Unterschiede zwischen den Normalprobanden und den Schizophreniepatienten, sowohl in der Reaktionszeit als auch in der Fehlerquote, konnten nicht gezeigt werden.

Bezogen auf die neuronale Aktivität, konnten die zuvor formulierten Hypothesen in Teilen bestätigt werden. Es ließ sich sowohl eine signifikante Aktivitätserhöhung bei den Patienten vor dem X-Cog[®]-Training als auch eine Aktivitätszunahme in bestimmten Hirnarealen nach absolviertem Training aufzeigen. Diese hyperaktivierten Hirnareale sind mit der Schizophrenie assoziiert und konnten mittels X-Cog[®]-Training langfristig zunehmend aktiviert werden.

Ein wichtiger Teil der Arbeit war es vor allem längerfristige Auswirkungen auf Verhaltensebene und auf neuronaler Ebene durch das X-Cog[®]-Training zu untersuchen.

Die in vielen Studien zuvor untersuchten und belegten Unterschiede zwischen Patienten und Normalprobanden konnten auf Verhaltensebene unter Einsatz des N-back-Paradigmas nicht repliziert werden. Jedoch ließ sich auf neuronaler Ebene ein Unterschied zwischen Patienten und Normalprobanden vor Trainingsbeginn feststellen. Dieser war bereits von mehreren Studiengruppen in Teilen festgestellt worden. Bezogen auf die hämodynamische Aktivität nach absolviertem Trainingsprogramm konnte man eine signifikante Aktivitätszunahme beobachten. Die X-Cog[®]-Gruppe hat einen signifikanten Aktivitätsanstieg im linken dorsolateralen sowie ventrolateralen präfrontalen Kortex. Dies ist ein Hinweis, dass das computergestützte Trainingsprogramm X-Cog[®] langfristige Auswirkungen auf die neuronale Aktivität hat. Im Vergleich zur Patientenkontrollgruppe, die kein Trainingsprogramm absolviert hat, zeigt die X-Cog-Gruppe nach absolviertem Training im Vergleich ebenfalls eine signifikante Aktivitätszunahme im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass ein computergestütztes Trainingsprogramm wie X-Cog[®] als ergänzende Behandlungsmaßnahme in Zukunft zunehmend von Interesse sein wird. Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass nach 12-wöchigem Training eine hämodynamische Aktivitätszunahme in bestimmten Hirnarealen durch das Trainingsprogramm beobachtet werden kann. Ein computergestütztes Programm könnte in Zukunft, ergänzend zur bereits bestehenden Therapie, hinzugezogen werden und somit Einfluss auf die Negativsymptomatik nehmen. Durch das Training würde der Patient mehr in seine Therapie einbezogen werden und könnte selbstständig und aktiv an der Behandlung teilnehmen.

In zukünftigen Studien könnte untersucht werden, ob sich durch eine Aktivierung von Hirnarealen mittels computergestützter Trainingsprogramme auch langfristige Auswirkungen auf die neuronale Aktivität ergeben und inwiefern diese mit der Negativsymptomatik korrelieren.

8 Zusammenfassung

Schizophrenie ist durch eine heterogene Symptomatik gekennzeichnet. Die Einteilung in Positiv- und Negativsymptome hat sich etabliert. Zu den positiven Symptomen gehören: Wahnvorstellungen, formale Denkstörungen, Halluzinationen und Ich-Störungen. Als Negativsymptome werden Antriebsschwäche, schlechte Laune, kognitive und motorische Defizite zusammengefasst. Während die positiven Symptome mittels Psychopharmaka gut zu behandeln sind, sind die kognitiven Defizite schwierig zu behandeln.

Die kognitive Remediationstherapie ist eine Methode zur Behandlung kognitiver Defizite. Das Training des Arbeitsgedächtnisses soll die kognitiven Fähigkeiten verbessern und negative Symptome reduzieren.

Das computergestützte Trainingsprogramm „X-Cog®“ soll als komplementäres Therapieverfahren die kognitiven Fähigkeiten von Patienten mit Schizophrenie beeinflussen und reduzieren. Durch verschiedene Übungen werden Aufmerksamkeit, Sehschärfe, strategisches Problemlösen und Gedächtnis trainiert.

In der aktuellen Studie werden die mittelfristigen Auswirkungen dieses Trainingsprogramms auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Arbeitsgedächtnisfunktion untersucht. Nach einem 12-wöchigen Training werden das Arbeitsgedächtnis und die hämodynamische Gehirnaktivität bei insgesamt 32 Probanden überprüft. Die Reaktionsgeschwindigkeit im Choice Reaction Task (CRT) und im Choice Memory Task (CMT) sollen gemessen werden. Mittels fMRT sollen die entsprechenden Hirnareale und mögliche Veränderungen aufgezeigt werden. Die Stichprobe umfasst 16 Patienten mit schizophrener oder schizoaffektiver Störung und 16 normale gesunde Probanden.

Die Patientenstichprobe wird in zwei Gruppen randomisiert. Eine kognitive Remediationsgruppe (X-Cog) und eine Patientenkontrollgruppe (TAU). Die Remediationsgruppe sollte eine 30-36-stündige Schulung (X-Cog-Schulung) absolvieren, die sich über 12 Wochen erstrecken sollte. Die Patientenkontrollgruppe und die Normalprobanden erhalten kein kognitives Training.

9 Abstract

Schizophrenia is characterized by a heterogeneous symptomatology. The classification into positive and negative symptoms has established itself. Positive symptoms include delusion, formal thinking disorder, hallucinations and ego disorders. Low levels of drive, poor mood, cognitive and motor deficits are summarized as negative symptoms. While the positive symptoms are easy to treat with psychiatric drugs, the cognitive deficits are difficult to treat.

Cognitive remediation therapy is a way of treating cognitive deficits. Working memory training is designed to improve cognitive ability and reduce negative symptoms.

The computer-assisted training program "X-Cog[®]" is intended to influence and reduce the cognitive abilities of patients suffering from schizophrenia as a complementary therapy procedure. Through various exercises attention, visual acuity, strategic problem-solving and memory are trained.

In the current study, the medium-term effects of this training program on cognitive performance and working memory function will be examined. After a 12-week training, the working memory and the hemodynamic brain activity in a total of 32 subjects will be reviewed. The reaction rate in the Choice Reaction Task (CRT) and the Choice Memory Task (CMT) should be measured. By means of the fMRI the corresponding brain areas should be pointed out and possible changes demonstrated. The sample includes 16 patients with schizophrenic or schizoaffective disorder and 16 normal healthy subjects.

The patient sample is randomized into two groups. A cognitive remediation group (X-Cog) and a patient control group (TAU). The remediation group should complete a 30-36 hour training (X-Cog training), which should extend over 12 weeks. The patient control group and the normal subjects do not receive cognitive training.

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Benutzeroberfläche X-Cog® (Version 2.5)

Abbildung 2: Wahlreaktionsaufgabe (CRT, 0-back): Reagieren Sie auf Dreieck mit Fahren auf "Dreieck", und auf Viereck mit Fahren auf "Viereck"

Abbildung 3: Continuous Matching Task (CMT, 1-back): Vergleichen Sie den aktuellen Reiz mit dem Reiz 1-back in der Sequenz. Sind beide gleich oder ungleich?

Abbildung 4: Studienüberblick der Patientenstichprobe und der gesunden Probanden im Zeitraum t0 bis t3

Abbildung 5: Trefferquoten zum Zeitpunkt t0 der Gruppen: SZ= Patientengruppe, NP=Normalprobanden für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Die Trefferquoten werden in Prozent angegeben und zeigen die Anzahl der richtigen Lösungen an. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an.

Abbildung 6: Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t0 der Gruppen: X-Cog® = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkontrollgruppe, NP = Normalprobanden für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Reaktionszeit wird der Mittelwert berichtet. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an.

Abbildung 7: Darstellung der Clusteraktivität für den Kontrast CMT > CRT im Gruppenvergleich SZ > NP zum Zeitpunkt t0. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: [x y z] = [-45 -49 43]; $t = 6,98$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,001$

Abbildung 8: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t0. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: [x y z] = [-45 11 31]; $t = 5,22$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,002$

Abbildung 9: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf der rechten Seite im Gruppenvergleich zwischen

der Patientengruppe und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t0. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [36 \ 41 \ 31]$; $t = 5,25$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,002$

Abbildung 10: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t0. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [-30 \ 23 \ -2]$; $t = 5,29$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,002$

Abbildung 11: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex auf der rechten Seite im Gruppenvergleich zwischen der Patientengruppe und den Normalprobanden zum Zeitpunkt t0. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [45 \ 32 \ 25]$; $t = 4,09$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,044$

Abbildung 12: Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t2 der Gruppen: X-Cog[®] = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkонтролgruppe, NP = Normalprobanden (aus t0 übertragen) für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Reaktionszeit wird der Mittelwert berichtet. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an.

Abbildung 13: Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t0 und t2 der Gruppen: X-Cog = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkонтролgruppe, NP = Normalprobanden für die N-back-Aufgabe CMT. Für die Reaktionszeit wird der Mittelwert berichtet. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an

Abbildung 14: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Remediationsgruppe und der Patientenkонтролgruppe zum Zeitpunkt t2. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet. MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [-42 \ 29 \ 25]$; $t = 4,71$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,037$

Abbildung 15: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Remediationsgruppe zum Zeitpunkt t0 und zum Zeitpunkt t2. Zur

Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet.
MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [-39 \ 8 \ 31]$; $t = 5,49$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,008$

Abbildung 16: Darstellung der ROI-Analyse für den Kontrast CMT > CRT im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex auf der linken Seite im Gruppenvergleich zwischen der Remediationsgruppe zum Zeitpunkt t0 und zum Zeitpunkt t2. Zur Darstellung wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p_{\text{unkorr.}} < 0,05$ verwendet.
MNI-Koordinaten des Peak-Voxel: $[x \ y \ z] = [-36 \ 23 \ -2]$; $t = 6,26$; $p_{\text{FWE-korr.}} = 0,004$

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppenvergleich der Patienten- und Normalprobanden in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildungsstand

Tabelle 2: Gruppenvergleich der XCog[®]-Gruppe und der TAU-Gruppe in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildungsstand

Tabelle 3 Trefferquoten zum Zeitpunkt t0 der Gruppen: SZ= Patientengruppe, NP=Normalprobanden, XCog[®] = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkонтроllgruppe für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Trefferquoten wird der Mittelwert in Prozent und der Standardfehler berichtet.

Tabelle 4: Illustration der Reaktionszeiten zu t0 und der Trefferquoten der Remediations- (X-Cog[®]), der Patientenkонтроllgruppe (TAU) und den Normalprobanden (NP) für die CRT- und CMT-Aufgaben.

Tabelle 5: Darstellung der ROI-Analysen zum Zeitpunkt t0 im Überblick für den Kontrast CMT > CRT der Hirnareale mit signifikanten Aktivitätsunterschieden im Gruppenvergleich

Tabelle 6: Trefferquoten zum Zeitpunkt t2 der Gruppen: XCog[®] = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkонтроllgruppe, NP=Normalprobanden (aus t0 übertragen) für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Trefferquoten wird der Mittelwert in Prozent und der Standardfehler berichtet.

Tabelle 7: Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t2 der Gruppen: XCog[®] = Remediationsgruppe, TAU = Patientenkонтроllgruppe, NP=Normalprobanden (aus t0 übertragen) für die N-back-Aufgaben CRT und CMT. Für die Reaktionszeit wird der Mittelwert und die Standardabweichung berichtet

Tabelle 8: Darstellung der ROI-Analysen im Überblick für den Kontrast CMT > CRT der Hirnareale mit signifikanten Aktivitätsunterschieden zum Zeitpunkt t2 sowie im Zeitvergleich

12 Literaturverzeichnis

- Andreasen, N. C. (1997). The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophrenia Research*, 105-109.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Science*, 417-423.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. In G. H. Bower, *Psychology of Learning and Motivation* (pp. 47-89). Amsterdam: Elsevier.
- Baum, K., Pfüller, U., Weisbrod, M., & Roesch-Ely, D. (2020). Kognitive Dysfunktionen bei Schizophrenie. In D. Roesch-Ely, & K. Baum, *Kognitives Training bei psychiatrischen Erkrankungen* (pp. 11-19). Springer Nature Switzerland.
- Bäumli, J., & Pitschel-Walz, G. (2011). Psychoedukation. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date*, 161-176.
- Brewer, J. B., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1998). Making Memories: Brain Activity that Predicts How Well Visual Experience Will Be Remembered. *Science*, 1185-1187.
- Buchsbaum, M. S., Cappelletti, J., Ball, R., Hazlett, E., King, A. C., Johnson, J., . . . Delisi, L. E. (1984). Positron emission tomographic image measurement in schizophrenia and affective disorders. *Annals of Neurology*, 157-165.
- Captain's Log MindPower Builder*. (2012). North Chesterfield: BrainTrain Inc.
- Carter, C., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M., & Cohen, J. (1998, September). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, pp. 1285-1287.
- Cella, M., Huddy, V., Reeder, C., & Wykes, T. (2021). Cognitive remediation therapy for schizophrenia. *American Psychological Association*, pp. 185-196.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

- Cowan, N. (1999). An embedded-process model of working memory. *Cambridge University Press*, 62-101.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 279-281.
- D'Esposito, M. T., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999). Maintenance versus Manipulation of Information Held in Working Memory: An Event-Related fMRI Study. *Brain and Cognition*, 66-86.
- Eggers, C., & Röpcke, B. (2012). Schizophrenie. In J. M. Fegert, C. Eggers, & F. Resch, *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters* (S. 438-496). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Falkai, P., Schmitt, A., & Cannon, T. (2011). Pathophysiology of schizophrenia. In W. Gaebel, *Schizophrenia: current science and clinical practice* (pp. 31-65). Chichester: Wiley-Blackwell.
- Furtner, J., Prayer, D., & Sachs, G. (2010). Funktionelle MRT bei Schizophreniepatienten - Diagnostik und Therapiemonitoring kognitiver Defizite schizophrener Patienten mittels funktioneller MRT. *Der Radiologe*, 131-135.
- Giesel, F. L., Hohmann, N., Seidl, U., Kress, K. R., Schönknecht, P., Kauczor, H.-U., . . . Essig, M. (2005). Das Arbeitsgedächtnis bei Gesunden und bei Schizophrenen: Untersuchungen mit BOLD-fMRT. *Der Radiologe*, 144-152.
- Giesel, F., Hohmann, N., Seidl, U., Kress, K., Schönknecht, P., Kauczor, H.-U., . . . Essig, M. (2005). Das Arbeitsgedächtnis bei Gesunden und bei Schizophrenen: Untersuchung mit BOLD-fMRT. *Radiologe*, 144-152.
- Goldman-Rakic, P., Cools, A., & Srivastava, K. (1996). The Prefrontal Landscape: Implications of Functional Architecture for Understanding Human Mentation and the Central Executive [and Discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 1445-1453.
- Green, M. (1996). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 3-8.

- Gruber, O. (2007). Arbeitsgedächtnis - Bildgebung. In T. Kircher, & S. Gauggel, *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn* (S. 243-251). Heidelberg: Springer-Verlag.
- Grynszpan, O., Perbal, S., Pelissolo, A., Fossati, P., Jouvent, R., Dubal, S., & Perez-Diaz, F. (2011). Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: A meta-analytical study. *Psychological Medicine*, 163-173.
- Gühne, U., Weinmann, S., Arnold, K., Becker, T., & Riedel-Heller, S. (2012). Social skills training in severe mental illness - is it effective? *Psychiatrische Praxis*, 371-380.
- Hasmann, A., Trapp, W., Schwerdtner, J., Günther, W., Zully, J., & Dobmeier, M. (2004). Leistungsfortschritte und Compliance schizophrener Patienten bei der Teilnahme . *Psychiatrische Praxis*, 93-95.
- Hoffmann, J., & Engelkamp, J. (2013). *Lern- und Gedächtnispsychologie*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
- Ingvar, D. H., & Franzen, G. (1974). Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *The Lancet*, 1484-1486.
- Janik, E. (2004). Störungen der Arbeitsgedächtnisfunktionen bei ersterkrankten Neuroleptika-naiven schizophrenen Patienten in n-back Aufgaben. Hessen, Gießen.
- Jiang, S., Yan, H., Chen, Q., Tian, L., Lu, T., Tan, H.-Y., . . . Zhang, D. (2015). Cerebral Inefficient Activation in Schizophrenia Patients and Their Unaffected Parents during the N-Back Working Memory Task: A Family fMRI Study. *Cognitive Psychology*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135468>.
- Jones, C., Cormac, I., Silveira da Mota Neto, J., & Campbell, C. (2004). *Cognitive behaviour therapie for schizophrenia (Review)*. Birmingham: Cochrane Database of Systematic Reviews .
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M. A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, 623-625.

- Kalkstein, S., Hurford, I., & Gur, R. C. (2010). Neurocognition in schizophrenia. In N. R. Swerdlow, *Current Topics in Behavioral Neurosciences 4, Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment* (pp. 373-390). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Karch, S., Falkai, P., & Hasan, A. (2013). Gedächtnisstörungen und andere kognitive Störungen bei der Schizophrenie. In T. Bartsch, & P. Falkai, *Gedächtnisstörungen* (S. 279-291). Heidelberg: Springer-Verlag.
- Karnath, H.-O., & Thier, P. (2012). *Kognitive Neurowissenschaften*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Karow, T., & Lang-Roth, R. (2012). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Pulheim: Thomas Karow.
- Kircher, T., & Gauggel, S. (2008). *Neuropsychologie der Schizophrenie - Symptome, Kognition, Gehirn*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Kircher, T., Habel, U., & Leube, D. (21. August 2009). Funktionelle MRT bei Patienten mit Schizophrenie-Neuronale Korrelate von Symptomen, Kognition und Emotion. *Der Nervenarzt*, S. 1103-1116.
- Klingberg, S., Wittorf, A., & Buchkremer, G. (2008). Kognitive Verhaltenstherapie bei schizophrenen Störungen - Einfluss auf Symptome und Kognition. In T. Kirchner, & S. Gauggel, *Neuropsychologie der Schizophrenie - Symptome, Kognition, Gehirn* (S. 577-588). Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Krieger, S., Ph, D., Lis, S., Cetin, T., Gallhofer, B., & Meyer-Lindenberg, A. (2005). Executive Function and Cognitive Subprocesses in First Episode, Drug-Naive Schizophrenia: An Analysis of N-Back Performance. *The American Journal of Psychiatry*, 1206-1208.
- Krollner, B. (2017). *OPS - Operationen- und Prozedurenschlüssel Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin*. Österreich: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information DIMDI im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).
- Krug, A., Stein, F., & Kircher, T. (26. September 2020). Kognitive Störungen bei Schizophrenie. *Der Nervenarzt*, S. 2-9.

- Krug, A., Stein, F., & Kirchner, T. (2020). Kognitive Störungen bei Schizophrenie. *Der Nervenarzt*, pp. 2-9.
- Kuipers, E., Garety, P., Fowler, D., Freeman, D., Dunn, G., & Bebbington, P. (2006). Cognitive, emotional, and social processes in psychosis: refining cognitive behavioral therapy for persistent positive symptoms. *Schizophrenia bulletin*, 24-31.
- Lautenbacher, S. (2008). Negativsymptomatik - Psychologie. In T. Kircher, & S. Gauggel, *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 532-538). Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Leopold, D. A., Plettenberg, H. K., & Logothetis, N. K. (2002). Visual processing in the ketamine-anesthetized monkey, Optokinetic and blood oxygenation level-dependent responses. *Experimental Brain Research*, 359-372.
- Leucht, S. (2007). *Therapie der Schizophrenie - Evidenzbasierte Behandlung*. München, Jena: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- Leucht, S., Fritze, J., Lanczik, M., Vauth, R., & Olbrich, H. (2012). In M. Berger, *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie* (pp. 347-412). München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- Liddle, P. F., Laurens, K. R., Kiehl, K. A., & Elton, T. C. (2006). Abnormal function of the brain system supporting motivated attention in medicated patients with schizophrenia: an fMRI study. *Psychol Med*, 1097-1108.
- Lincoln, T., Wilhelm, K., & Nestoriuc, Y. (2007). Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 232-245.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 285-298.
- Marker, K. (2007). *Handbuch zum Programmpaket COGPACK*. Heidelberg & Ladenburg.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1791-1802.

- Medalia, A., & Saperstein, A. M. (2013). Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Current Opinion in Psychiatry*, 26(2), 151-157.
- Müller, D. R., & Volker, R. (2019). Rückfallphrophylaxe kognitiver Remediation bei schizophren Erkrankten: RCT-Ergebnisse mit einer 8-jahres Katamnese. *DGPPN Congress*. Berlin: Bern Open Repository and Information System.
- Müller, L. B. (2017). *Quantitative Metaanalyse zur zerebralen, arbeitsgedächtnisbezogenen Aktivierung bei Schizophrenie*. Bergisch Gladbach: Universitätsmedizin Berlin.
- Müller, L. B. (2017). *Quantitative Metaanalyse zur zerebralen, arbeitsgedächtnis-bezogenen Aktivierung bei Schizophrenie*. Freie Universität Berlin.
- Nenadić, I. (2020). Bildgebung bei Schizophrenie. *Der Nervenarzt*, 18-25.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., & Cohen, J. D. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Am J Psychiatry*, 203-2013.
- Owen, A. M. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *European Journal of Neuroscience*, 1329-1339.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back wokring memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 46-59.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Franckowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 342-345.
- Pekkala, E., & Merinder, L. (2002). Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Peterson, L., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of indiviual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, 193-198.
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, P., Geddes, J., Martindale, B., . . . Morgan, C. (2002). *Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation*. London: Psychol Med.

- Pitschel-Wal, G., Bäuml, J., Bender, W., Engel, R., Wagner, M., & Kissling, W. (2006). Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry*, 443-452.
- Pitschel-Walz, G., Leucht, S., Bäuml, J., Kissling, W., & Engel, R. (2001). The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia - a meta-analysis. *Schizophr Bull*, 73-92.
- Podell, J. E., Sambataro, F., Murty, V. P., Emery, M. R., Tong, Y., Das, S., & Mattay, V. S. (2012). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory updating. *NeuroImage*, 1-29.
- Popp, C. (2013). Visuelles Arbeitsgedächtnis. *Der Radiologe*, 607-612.
- Psychological Software Service Inc.* (2012). Indianapolis: Neuroscience Center of Indianapolis.
- Ranganath, C., & D'Esposito, M. (2005). Directing the mind's eye: prefrontal, inferior and medial temporal mechanisms for visual working memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 175-182.
- Roder, V., Brenner, H., & Kienzle, N. (2008). *Integriertes Psychologisches Therapieprogramm bei schizophren Erkrankten IPT*. Weinheim: Beltz.
- Roesch-Ely, D., Pfueller, U., Mundt, C., Müller, U., & Weisbrod, M. (2010). Behandlung kognitiver Defizite bei Schizophrenie. *Der Nervenarzt*, 564-576.
- Schroder, J., Buchsbaum, M. S., Siegel, B. V., Geider, F. J., & Niethammer, R. (1995). Structural and functional correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Psychopathology*, 38-45.
- Schroder, J., Buchsbaum, M. S., Siegel, B. V., Geider, F. J., Lohr, J., Tang, C., . . . Potkin, S. G. (1996). Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 38-45.
- Song, J.-H., & Jiang, Y. (2006). Visual working memory for simple and complex features: An fMRI study. *NeuroImage*, 963-972.

- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008: 2. *Schizophrenia Research*, *106*, 1-18.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008: 2. *Schizophrenia Research*, *106*, 89-107.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “Just the Facts”: what we know in 2008: Part 1. *Schizophrenia Research*, *100*, 4-19.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, *122*, 1–23.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, *110*, 1-23.
- Todd, J. J., & Marois, R. (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 751-754.
- Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., Ruf, M., Demiralpca, T., Grimm, O., Henn, F., & Ende, G. (2005). Zehn Jahre funktionelle Magnetresonanztomographie in der Schizophrenieforschung. *Radiologe*, 113-123.
- Trapp, W., & Trapp, M. (30.01.2017). *X-Cog V 2.5 Benutzerhandbuch*. Abgerufen von http://x-cog.de/downloads/Her_mit_X-Cog_classic_Demo/MANUAL25.PDF.
- Trapp, W., & Trapp, M. (n.d.). *X-Cog classic*. Abgerufen von http://www.x-cog.de/X-Cog_classic/x-cog_classic.html.
- Unger, A., Erfurth, A., & Sachs, G. (08. März 2018). Negativsymptome in der Schizophrenie und ihre Differenzialdiagnose. *Psychopraxis. Neuropraxis*, S. 73-78.
- Vauth, R., Corrigan, P. W., Clauss, M., Dietl, M., Dreher-Rudolph, M., Stieglitz, R.-D., & Vater, R. (2005). Cognitive Strategies Versus Self-Management Skills as Adjunct to Vocational Rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin*, 55-66.
- Volz, H. P., Gaser, C., Häger, F., Rzanny, R., Pönisch, J., Mentzel, H.-J., . . . Sauer, H. (1999). Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the continuous

- performance test - a functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry*, 17-24.
- Volz, H.-P., Reischies, F., & Riedel, M. (2010). Kognitive Störungen bei schizophrenen Patienten. *Der Nervenarzt*, 39-54.
- Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., . . . Buckner, R. L. (1998). Building Memories: Remembering and Forgetting of Verbal Experiences as Predicted by Brain Activity. *Science*, 1188-1191.
- Weiller, C., Meyer, P., & Hennig, J. (28. Juli 2010). Wissenschaftliche Neurobildung in der Medizin. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, S. 801 - 809.
- Weis, S., & Krug, A. (2008). Gedächtnis — Bildgebung. In T. Kircher, & S. Gauggel, *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 270-284). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Wiedemann, G., Klingberg, S., & Pitschel-Walz, G. (2003). Psychoedukative Interventionen in der Behandlung von Patienten mit schizophrenen Störungen. *Der Nervenarzt*, 789-808.
- Wittchen, H.-U., & Hoyer, J. (2011). *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *SKID - Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II*. Göttingen: Hogrefe.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II*. Göttingen: Hogrefe.
- Wobrock, T., & Hasan, A. (2012). Pharmakotherapie der Negativsymptomatik. *DNP - Der Neurologe und Psychiater*, 81-91.
- Wolf, R. C., & Walter, H. (2008). Arbeitsgedächtnis - Psychologie. In T. Kircher, & S. Gauggel, *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 231-241). Ulm, Bonn: Springer Berlin Heidelberg.

- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *American Journal of Psychiatry*, *168*, 472-485.
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A., & Romeo, R. (2007). Cognitive remediation Therapy in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *421-427*.
- Xu, Y., & Chun, M. M. (2006). Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature*, *91-95*.
- Zhang, R., Picchioni, M., Allen, P., & Touloupoulou, T. (2016). Working Memory in Unaffected Relatives of Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Schizophrenia Bulletin*, *1068-1077*.

13 Anhang

A Aufklärung für die MRT-Untersuchung für wissenschaftliche Studien in der MRT

B Ausschlusskriterien für wissenschaftliche Studien in der MRT

C Eingesetzte Verfahren in der CoReMe-Studie und die Erhebungszeitpunkte

D Abkürzungsverzeichnis

A Aufklärung für die MRT-Untersuchung für wissenschaftliche Studien in der MRT



Aufklärung MRT-Untersuchung für wissenschaftliche Studie

Was ist Magnetresonanztomographie?

Im Rahmen der Studie wird eine magnetresonanztomographische Untersuchung (MRT) durchgeführt. MRT ist eine Methode zur Darstellung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe im Körper. In dieser Studie werden Struktur und Funktion des Hirns erhoben. Dies erfolgt berührungsfrei und nicht-invasiv, d.h. es werden keine Geräte und auch keine Kontrastmittel in den Körper eingebracht. Sie sind weder radioaktiver Strahlung noch Röntgenstrahlung ausgesetzt. MRT funktioniert elektromagnetisch durch sich ändernde Magnetfelder und Radiowellen.

Wie erfolgt eine MRT-Untersuchung?

Üblicherweise erfolgen drei Messungen. Eine rasche Aufnahme ihres Kopfes (ca. 30 Sek.) um die Lage des Hirns festzustellen. Eine Aufnahme, die Ihr Hirn und Ihren Kopf zeigt (strukturelle Aufnahme, ca. 5 Min.) und eine Serie von Bildern die indirekt über den Blutfluss Rückschlüsse auf die Gehirnaktivität erlaubt (je nach Studie 10 Min. bis 1 Stunde). Bei manchen Studien wird die Reihenfolge variiert, Messungen wiederholt, oder zusätzlich auch Bilder der Hirnverbindungen (DTI, ca. 15 Min.) erhoben.

Sie werden auf dem Rücken liegend und mit dem Kopf voran in die ca. 70 cm weite Öffnung eines Magnetresonanztomographen (MRT) geschoben. Über einen Spiegel sehen Sie aus dem MRT heraus auf einen Bildschirm, auf dem Ihnen eine Aufgabe dargeboten wird. Sie tragen einen Gehörschutz, weil technisch bedingt laute Geräusche zu hören sind. Über einen Kopfhörer und Mikrofon können Sie Kontakt mit dem Versuchsleiter aufnehmen. In einer Hand halten Sie einen Alarmknopf mit dem Sie jederzeit einen Abbruch der Untersuchung herbeiführen können. Ihre andere Hand ruht auf einer einfachen Tastatur, über die Sie Ihre Antworten passend zur Aufgabe geben können.

Gibt es Risiken einer MRT-Untersuchung?

Wegen des Magnetfeldes im MRT dürfen sich keine metallischen Gegenstände oder implantierte medizinische Geräte an oder in Ihrem Körper befinden. Es kann sonst zu Fehlfunktionen oder Funktionsausfall (z.B. Medikamentenpumpen), zu Verletzungen von Organen und Blutgefäßen durch Verschieben von z.B. Metallsplittern, oder zu Hautreizungen bis hin zu Verbrennungen durch z.B. Tätowierungen kommen. Sollten Sie an einer Epilepsie leiden, kann durch die lauten, sich wiederholenden Geräusche ein epileptisches Anfallsgeschehen ausgelöst werden. Daher dürfen Sie nicht an dieser MRT-Studie teilnehmen, wenn eine Kontraindikation gegen MRT-Untersuchungen vorliegt. Das Vorliegen einer solchen Kontraindikation wird in einer gesonderten Befragung geprüft.

MRT gilt als risikofreie Untersuchung. Es gibt bisher keine Hinweise auf akute oder dauerhafte gesundheitliche Schäden durch das Magnetfeld des MRT.

Selten treten leichte bis mäßige Kopfschmerzen oder leichter Schwindel auf.

Sehr selten kann im Magnetresonanztomographen erstmals eine noch unerkannte Furcht vor engen Räumen (Klaustrophobie) offenkundig werden und fortan immer wieder auftreten.

Extrem selten kommt es zu Ohrgeräuschen (Tinnitus), die in der Regel nach der Untersuchung wieder verschwinden, extrem selten aber auch bleiben können.

B Ausschlusskriterien für wissenschaftliche Studien in der MRT



MRT - Ausschlusskriterien

Studiencode _____

Lesen Sie bitte zuerst alle Fragen des Formulars sorgfältig durch. Falls Sie zu einzelnen Punkten Fragen haben sollten, klären Sie diese mit dem Untersuchungsleiter ab. Füllen Sie erst danach den Bogen vollständig aus.

Bitte vollständig ankreuzen!					
	Ja	Nein			
Ich besitze einen Krankenversicherungsschutz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Sind Sie an Herz, Lunge oder Gehirn operiert worden?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Leiden Sie unter Epilepsie?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Besteht eine Schwangerschaft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Haben Sie ein/eine(n)...		Haben Sie ein/eine(n)...			
Ja	Nein	Ja	Nein		
Gefäßklipp/Stent.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Osteosyntheseplatte.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzschrittmacher.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Intrauterinpeessar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nervenstimulator.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insulin- oder Infusionspumpe.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rückenmarkstimulator.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Implantierte Infusionspumpe.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
implantiertes Defibrillator.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Metallsplitter oder metallische		
elektronisches Implantat.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fremdkörper.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
künstliches Gelenk.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	inneren oder äußeren metallischen		
von außen einstellbares Implantat.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gegenstand.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hydraulisches Schwellkörperimplantat.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	kosmetische Augenlidmanipulation.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prothese oder Implantat (Glasauge).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Permanent Make-up.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cochlear Implantat oder			Tätowierung am Kopf- oder Halsbereich.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
implantiertes Hörgerät.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nikotin- oder Medikamentenpflaster.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
anderes Implantat (z.B. künstlichen			Zahnsperre(-draht).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Darmausgang, künstliche Herzklappen).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	magnetisch befestigtes Zahnimplantat.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spirale.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Entfernen Sie vor Betreten des Untersuchungsraumes alle metallischen und nicht MRT-geeigneten Gegenstände (z.B. herausnehmbare Zahnprothesen, Kontaktlinsen, Hörgeräte, Prothesen, Handys, Brillen, Haarnadeln, Schmuck, Piercings, Uhren, Sicherheitsnadeln, Geldbeutel, Bank- und Kreditkarten, magnetisch kodierte Karten, Münzen, Kugelschreiber, Taschenmesser, metallische Formbügel in Büstenhaltern, Schuhe mit Stahlkappen, Büroklammer und Werkzeuge). Für Schäden, die durch Nichtbeachtung dieser Sicherheitshinweise oder Nichtbeachten der Anweisungen des Personals auftreten, wird keine Haftung übernommen!

Ich bin darauf aufmerksam gemacht worden, dass im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie kein Arzt-Patient Verhältnis besteht und keine medizinische Diagnostik durchgeführt wird. Trotzdem kann eine himstrukturelle oder -funktionelle Auffälligkeit im Rahmen der Datenanalyse entdeckt werden (Zufallsfund). Die Datenanalyse erfolgt in der Regel zeitnahe, sie kann aber auch studienbedingt zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Ich willige ein, dass eine Auffälligkeit gegebenenfalls auch von einem Neuroradiologen dahingehend beurteilt wird, ob eine klinisch-neuroradiologische Diagnostik empfehlenswert ist. Auffälligkeiten die nach Einschätzung der Studienleitung, ggf. nach Rücksprache mit einem Neuroradiologen, keiner klinisch-diagnostischen Abklärung bedürfen, werden nicht mitgeteilt. Wenn eine Empfehlung zu einer neuroradiologischen Abklärung vorliegt, werde ich durch die Studienleitung darüber telefonisch oder im persönlichen Gespräch informiert. Eine klinische Diagnose wird aber nicht gestellt. Ich verstehe, dass klinisch relevante Normabweichungen möglicherweise mit der Art der in dieser Studie durchgeführten Bildgebung nicht entdeckt werden. Zufallsfunde treten selten mit einer geschätzten Häufigkeit von 1-8% bezogen auf die Anwendung aller bildgebenden Verfahren auf. Ich verstehe, dass aus Zufallsfunden schwerwiegende medizinische, psychische, berufliche und andere soziale Konsequenzen entstehen können, oder beispielsweise beim Abschluss einer Lebensversicherung oder anderen Versicherungen Zufallsfunde mitgeteilt werden müssen.

Ich bestätige, dass die obigen Angaben richtig sind. Ich habe den Inhalt dieses Informationsblattes gelesen und verstanden und hatte die Möglichkeit Fragen dazu zu stellen. Ich habe das Recht die Teilnahme an der Untersuchung zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Es entstehen mir dadurch keine Nachteile.

Name, Vorname	Geburtsdatum	Gewicht in kg

Ort und Datum

Unterschrift Proband(in)

Unterschrift Untersuchungsleiter(in)

C Eingesetzte Verfahren in der CoReMe-Studie und die Erhebungszeitpunkte

Eingesetzte Verfahren in der CoReMe-Studie und die Erhebungszeitpunkte

Verfahren	Scr.	t0	t1	t2	t3
Information über Studie	x				
Demographische Daten und Krankengeschichte					
Kurzform GEKS - Version CoReMe	x		x	x	x
Soziales Funktionsniveau					
"Global Assessment of Functioning" (GAF, aus DSM-IV-TR, APA, 2000)		x		x	x
"Disability Assessment Schedule" (DAS-M, Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderungen; Jung, Krumm, Biehl, Maurer & Bauer-Schubart, 1989)		x		x	x
Quality of Life in Schizophrenia (Franz, Fritz, Gallhofer & Meyer, 2012)		x	x	x	x
Social Functioning Scale (Birchwood, Smith, Cochrane, Wetton & Copestake, 1990)		x	x	x	x
Psychopathologie					
Positive und Negative Symptome Scale (Kay et al., 1987)		x	x	x	x
Clinical Global Impression Score (CGI; NIMH, 1976)		x	x	x	x
Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Müller et al., 1999)		x	x	x	x
Paranoid-Depressivitäts-Skala (von Zerssen, 1976)		x	x	x	x
Genetik					
DNA-Gewinnung		x			
Analyse differentieller Gen- und Proteinexpression		x	x	x	x
Kognitive Funktionen					
Experimentalpsychologische Testbatterie		x	x	x	x

"Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery" (CANTABeclipse®, Version 3.0, Cambridge Cognition Limited, Cambridge)	x	x	x	x
Sorting Test	x	x	x	x
Zahlen nachsprechen vorwärts/rückwärts (Tewes, 1991)	x	x	x	x
Memo-Test (Schaaf, Kessler, Grond & Fink, 1992)	x	x	x	x
Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT, Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000)	x	x	x	x
MID/SID-Paradigma) Verhaltensmessung	x	x	x	x
Zusatzvariablen				
E-Skala (Leibetseder, Laireiter, Riepler & Köller, 2001)	x	x	x	x
Generalisierte Kompetenzerwartung (Jerusalem & Schwarzer, 1993)	x	x	x	x
Paranoid- Depressivitäts-Skala (PD-S, v. Zerssen, 1976)	x	x	x	x
fMRT-Paradigma				
N-back-Paradigma	x	x	x	x
MID/SID-Paradigma	x	x	x	x

D Abkürzungsverzeichnis

A	Aufmerksamkeit
BOLD-Kontrast	blood oxygenation level dependent contrast
CAST	computer-assisted cognitive strategy training
CMT, 1-back	Choice-Matching-Task
CoReMe	Cognitive-Remediation
CRT, 0-back	Choice-Reaction-Task
DLPFC	dorsolateralen präfrontalen Cortex
EPI-Sequenz	Echo-Planar-Imaging-Sequenz
FOV	Field of view
FWE	Family-wise Error Rate
FWHM	full width at half maximum
G	Gedächtnis
HRF	Hemodynamic Response Function
MID	Monetary Incentive Delay Task
MNI	Montreal Neurological Institute
NP	Normalprobanden
P	Problemlösen
PET	Positron Emission Tomography
ROI	Region-of-Interest
SID	Social Incentive Delay Task
SPECT	Single Photon Emission Computertomografie
SPM8	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Science Inc.
SZ	Patienten mit Schizophrenie
t0	Baseline, vor Trainingsbeginn
t1	4 Wochen nach der Baseline
t2	12 Wochen nach der Baseline
TA	Acquisition Time
TAU-Gruppe	treatment as usual, Patientenkонтроllgruppe
TE	echo time
TR	repetition time

V	Visuomotorik
VLPFC	ventrolateralen präfrontalen Cortex
X-Cog [®] -Gruppe	Remediationsgruppe

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Marburg, 28.04.2024

(Ort/Datum)

(Patricia T. Keil)

Danksagung

Mein Dank geht zunächst an Herrn Dr. Jona Iffland für seine unermüdliche Unterstützung und engagierte Betreuung sowie für seine große Geduld. Seine vielen, motivierenden Worte und seine fachlichen Hilfestellungen waren mir während der Fertigstellung meiner Dissertation eine große Hilfe.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Bernd Hanewald für seine Unterstützung sowie für seine konstruktive Kritik, insbesondere auch im Rahmen der wöchentlichen Besprechungen der Arbeitsgruppe CoReMe.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Gebhard Sammer für seine lehrreichen Unterrichtseinheiten und fachlichen Anmerkungen.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich zudem den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Kognitive Neurowissenschaften am Zentrum für Psychiatrie der Justus-Liebig-Universität Gießen, insbesondere Herrn Christoph Ruprecht für den geduldigen Beistand im Rahmen der fMRT-Datenauswertung sowie Frau Dr. Denise Lockhofen für die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit. Darüber hinaus danke ich ebenfalls Katja Seitz sowie meinen Mitstudenten, die mich im Rahmen des Studiums begleitet und unterstützt haben.

Besonders bedanke ich mich an dieser Stelle auch bei meinem Ehemann für seine immerwährende Unterstützung und Motivation sowie bei meinen Eltern, ohne die ich nicht wäre. Diese Arbeit widme ich meiner Familie.