

Leistungen des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Jugendlichen

Dissertation

der Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Dipl.-Psych. Bernd Kulisch
aus Herne

Tübingen
2007

Tag der mündlichen Qualifikation:

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

13.02.2008

Prof. Dr. Michael Diehl

Prof. Dr. Martin Hautzinger

Prof. Dr. Gunther Klosinski

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	iv
Tabellenverzeichnis	v
Verzeichnis der Abkürzungen	vi
Vorwort.....	1
Zusammenfassung	2

I Theoretischer Teil

1 Einführung	5
2 Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter	9
2.1 Zentrale Merkmale.....	9
2.2 Ätiologische Überlegungen	15
3 Schizophrenie und Arbeitsgedächtnis.....	23
3.1 Einführung	23
3.2 Das Arbeitsgedächtnis	25
3.2.1 Die phonologische Schleife	26
3.2.2 Das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis	28
3.2.3 Das zentrale Exekutivsystem	30
3.2.4 Untersuchungsansätze.....	31
3.2.5 Neuroanatomische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses	38

3.3	Funktionsdefizite des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Erkrankungen	43
3.3.1	Verbales Arbeitsgedächtnis und Schizophrenie.....	44
3.3.2	Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis und Schizophrenie.....	47
3.3.3	Zentrales Exekutivsystem und Schizophrenie.....	49
3.3.4	Spezifität, Stabilität und Relevanz kognitiver Funktionsdefizite.....	54
4	Kognitive Funktionen bei Kindern und Jugendlichen mit schizophrenen Erkrankungen.....	63
4.1	Hinweise auf allgemeine kognitive Funktionsdefizite	63
4.2	Spezifische Funktionsdefizite des Arbeitsgedächtnisses	71
4.3	Spezifität, Stabilität und Relevanz kognitiver Funktionsdefizite.....	79
5	Fragestellung.....	83

II Empirischer Teil

6	Methodik	87
6.1	Beschreibung der Stichprobe	87
6.2	Untersuchungsinstrumente	95
6.2.1	Vorüberlegungen zur Wahl des Paradigmas	95
6.2.2	Untersuchungsverfahren zum verbalen Arbeitsgedächtnis	96
6.2.3	Untersuchungsverfahren zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis.....	99
6.2.4	Untersuchungsverfahren zum zentralen Exekutivsystem	102
6.2.5	Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit	104
6.3	Datenanalyse	106
7	Ergebnisse	107
7.1	Analyse der Arbeitsgedächtnisleistungen	107
7.2	Vergleich von Klinik- und Rehabilitationsgruppe	119
7.3	Analyse potenziell konfundierender Variablen.....	122

8	Diskussion	127
8.1	Verbale Arbeitsgedächtnisleistungen	128
8.2	Visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen	131
8.3	Intelligenz, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen	136
8.4	Überlegungen zur neuroanatomischen Lokalisation.....	144
8.5	Spezifität der vorgefundenen Defizite	146
8.6	Vergleich von Klinik- und Rehabilitationsgruppe.....	147
8.7	Einfluss konfundierender Variablen	148
8.8	Abschließende Betrachtungen und Ausblick	150
	Literaturverzeichnis	155
	Anhang.....	189

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Vereinfachtes Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (2000).....	26
Abbildung 2:	Beispielitem zur Interferenzaufgabe vr-ZL.....	102
Abbildung 3:	Arbeitsgedächtnisleistungen unmittelbare Reproduktion, verbale und visuell-räumliche Merkspanne	109
Abbildung 4:	Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität, Anzahl richtig reproduzierter Items in ihrer seriellen Ordnung (Position).....	111
Abbildung 5:	Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität, relativer Anteil Perseverationsfehler.....	112
Abbildung 6:	Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität, Anzahl richtiger Items in ihrer seriellen Ordnung (Position).....	114
Abbildung 7:	Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität, relativer Anteil Perseverationsfehler ..	115
Abbildung 8:	Effektgrößen (f) Brown-Peterson-Paradigma verbale und visuell-räumliche Modalität.....	117
Abbildung 9:	Trail Making Test (Zeit in s) und Wortflüssigkeit (Anzahl generierter Wörter).....	118

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ein- und Ausschlusskriterien	89
Tabelle 2:	Demographische und klinische Basisdaten.....	91
Tabelle 3:	DSM-IV Diagnosen der Psychiatrischen Kontrollgruppe, Achse I und Achse II	94
Tabelle 4:	Darstellung der Untertests Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität	98
Tabelle 5:	Darstellung der Untertests Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität.....	101
Tabelle 6:	Darstellung der Untersuchungsverfahren	105
Tabelle 7:	Rohwerte (Mittelwerte) Arbeitsgedächtnisleistungen	107
Tabelle 8:	Mittelwerte und Prozentwerte Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma	110
Tabelle 9:	Effektgrößen (f) Brown-Peterson-Paradigma verbale und visuell-räumliche Modalität	117
Tabelle 10:	Demographische und klinische Basisdaten Klinik- und Rehabilitationsgruppe.....	120
Tabelle 11:	Rohwerte (Mittelwerte) Arbeitsgedächtnisleistungen Klinik- und Rehabilitations-Gruppe	121
Tabelle 12:	Zusammenhang potentiell konfundierende klinische Variablen und Arbeitsgedächtnisleistungen	123
Tabelle 13:	Items der Untertests Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität	190
Tabelle 14:	Ersatzitems der Untertests Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität	190
Tabelle 15:	Items der Untertests Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität.....	191
Tabelle 16:	Ersatzitems der Untertests Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität.....	191

Verzeichnis der Abkürzungen

ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ACT	auditory-consonant-trigrams
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
AFC	anteriorer Frontalcortex
AOS	adult onset schizophrenia
BA	Brodman-Areal
BPP	Brown-Peterson-Paradigma
BTT	Block-Tapping-Test
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CBCL	Child Behavior Checklist
CFT 20	Grundintelligenztest Skala 2
COS	childhood onset schizophrenia
CPT	Continuous Performance Test
CPZ	Chlorpromazin-Äquivalente
dIPFC	dorsolateraler Präfrontalcortex
dIPPC	dorsolateraler Parietalcortex
EOS	early onset schizophrenia
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HAWIK-III	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - Dritte Auflage
IQ	Intelligenzquotient
KTT	Konsonanten-Trigramm-Test
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PC	Parietalcortex
PET	Positronenemmissionstomographie
PFC	Präfrontalcortex
PPC	posteriorer Parietalcortex
SAS	supervisory attentional system
TMT	Trail Making Test
ToL	Tower of London
VEOS	very early onset schizophrenia
vIPFC	ventrolateraler Präfrontalcortex
vIPPC	ventrolateraler Parietalcortex
VMS	verbale Merkspanne
VRMS	visuell-räumliche Merkspanne
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WMS	Wechsler Memory Scale

Vorwort

Bei der Realisierung dieser Arbeit bin ich von zahlreichen Menschen unterstützt worden, denen ich gerne danken möchte.

Mein besonderer Dank gilt zunächst allen Patienten, die sich trotz ihrer Erkrankung bereit erklärt haben, an der Untersuchung teilzunehmen. Ohne deren Mitarbeit wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ebenfalls besonders danken möchte ich Herrn Dr. Ruckgaber, der mit einer außergewöhnlichen Kooperationsbereitschaft sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. In diesem Sinne bedanke ich mich auch bei den Mitarbeitern der medizinischen Rehabilitationseinrichtung „Gutenhalde“, die mich freundlich unterstützten und für einen reibungslosen Ablauf der Untersuchungen sorgten.

Bei Herrn Prof. Dr. M. Hautzinger und Herrn Prof. Dr. med. G. Klosinski möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit, die vielfache Unterstützung und die ständige Ermutigung bedanken.

Für die gute Kooperation gilt mein Dank den Kollegen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/ Psychotherapie in Ulm, des Olgahospitals Stuttgart, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, des Zentrums für Psychiatrie Weissenau, Abteilung Psychiatrie- und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter und nicht zuletzt der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Psychiatrie- und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter. Sie ermöglichten mir die Kontaktaufnahme zu Patienten und erleichterten durch ihre Mitarbeit die Erhebung wichtiger Daten.

Eine große Hilfe war mir die Unterstützung von Herrn Koneczny, Christian Morgestern-Schule und Jugendhilfe e.V. und Frau Hosp, BruderhausDiakonie, Oberlin-Jugendhilfeverbund. Vielen Dank.

Ohne die freiwillige Teilnahme von Schülern wäre die Untersuchung nicht vollendet worden. Ich danke den Schülern sowie den Schulleitern und Lehrern folgender Tübinger Bildungseinrichtungen: Pestalozzi-Schule, Gewerbliche Schule, Geschwister-Scholl-Schule, Internationaler Bund, Bildungszentrum Tübingen.

Herrn Dr. Meisner danke ich für seine Unterstützung bei der Datenauswertung und für seine hilfreichen Ratschläge in vielen Telefonaten.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung durch den „Schirm e.V.“ (Verein zur Förderung der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter am Universitätsklinikum Tübingen e.V.).

Weiterhin möchte ich Freunden und Kollegen sehr herzlich danken, die mir in zahlreichen Gesprächen mit Rückmeldung und Kritik hilfreich und motivierend zur Seite standen.

Schließlich, für die mir entgegengebrachte Geduld und Unterstützung, ein ganz persönliches Dankeschön an meine Familie – Birgit, Jan und Nils.

Zusammenfassung

Ziel: Über neurokognitive Defizite sowohl bei erwachsenen schizophrenen Patienten als auch bei Kindern und Jugendlichen mit einer schizophrenen Erkrankung wurde vielfach berichtet. Informationen über Beeinträchtigungen verschiedener Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Adoleszenten mit einer Erstmanifestation im Jugendalter sind jedoch begrenzt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu prüfen, ob sich in dieser Patientengruppe Arbeitsgedächtnisdefizite im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ermitteln lassen, ob von einem generellen Defizit oder von Beeinträchtigungen spezifischer Arbeitsgedächtnisfunktionen auszugehen ist und inwiefern die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit einen moderierenden Einfluss auf die untersuchten kognitiven Funktionen ausübt. Die Frage, ob auftretende Defizite als krankheitsspezifisch zu betrachten sind, sollte durch den Vergleich mit einer psychiatrischen Kontrollgruppe beantwortet werden. Zusammenhänge mit klinischen Variablen, wie Erstmanifestationszeitpunkt, Krankheitsdauer, Medikation und Psychopathologie wurden überprüft.

Methode: Es wurden 18 jugendliche Patienten mit Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis, 18 Patienten mit weiteren psychiatrischen Störungen und 18 gesunde Probanden untersucht. Sie wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildung sorgfältig gematched. Das intellektuelle Leistungsniveau wurde mit dem Grundintelligenztest Skala 2 (CFT 20) erfasst, Leistungen zum verbalen Arbeitsgedächtnis wurden mit der verbalen Merkspanne vorwärts und rückwärts überprüft sowie mit verbalen Aufgaben zum Brown-Peterson Paradigma (BPP). Analog wurden Leistungen zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis mit der visuell-räumlichen Merkspanne vorwärts und rückwärts unter Anwendung des Block Tapping Tests erfasst sowie mit visuell-räumlichen Aufgaben zum BPP. In beiden Modalitäten des BPP wurden jeweils vier Interferenzbedingungen vorgegeben: ein ablenkungsfreies Intervall, ein Intervall mit geringer Ablenkung (Finger-Tapping), eine Aufgabe mit modalitätsspezifischen Interferenzen und eine Aufgabe, die zusätzliche Ressourcen des zentralen Exekutivsystems beansprucht. Die Intervalllänge betrug jeweils 12 Sekunden. Exekutive Funktionen wurden

mit dem Trail Making Test (B/A) und mit einer Aufgabe zur Wortflüssigkeit getestet. Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde über die Performanz im Trail Making Test (A) erfasst.

Ergebnis: Defizite traten bei jugendlichen schizophrenen Patienten in der verbalen Modalität des BPP ausschließlich in der Bedingung mit modalitätsspezifischen Interferenzen auf. In der visuell-räumlichen Modalität des BPP zeigte sich eine gleichmäßige Beeinträchtigung in allen vier Bedingungen. Sie erwies sich sowohl in der modalitätsspezifischen Interferenzbedingung als auch in der Interferenzbedingung mit erhöhten Anforderungen des zentralen Exekutivsystems als signifikant und trat somit unabhängig von der Art der Interferenz auf. Als spezifisches Defizit schizophrener Patienten gegenüber psychiatrisch erkrankten Kontrollprobanden stellte sich die verzögerte Wiedergabe visuell-räumlicher Informationen in der Interferenzbedingung mit zusätzlicher Beanspruchung des zentralen Exekutivsystems heraus. Keine bedeutsamen Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und beiden Kontrollgruppen zeigten sich hinsichtlich des allgemeinen intellektuellen Niveaus, der verbalen und visuell-räumlichen Merkspanne, der Wortflüssigkeit und der Leistungen im Trail Making Test. Eine erhöhte Perseverationsneigung bei der Bewältigung der Aufgaben zum BPP ließ sich nicht ermitteln. Die Dysfunktionen erwiesen sich als weitgehend unabhängig vom Erstmanifestationszeitpunkt, von der Krankheitsdauer, der Medikation und der Psychopathologie.

Diskussion: Adoleszente schizophrene Patienten zeigen spezifische Defizite in ihren Arbeitsgedächtnisfunktionen, insbesondere bei der Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen. Speicher- und Rehearsalfunktionen beider Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses sind nicht beeinträchtigt. Daher weisen die Befunde auf ein Defizit hinsichtlich der Generierung alternativer Verarbeitungsstrategien zur Aufrechterhaltung verbaler Informationen hin. Zudem wird eine verminderte Effizienz von Enkodierungsprozessen in Bezug auf visuell-räumliche Informationen angenommen, die zu einer erhöhten Interferenzanfälligkeit der aufrecht zu erhaltenden Informationen führt. Die Defizite zeigen sich vor dem Hintergrund durchschnittlicher intellektueller Fähigkeiten, einer normalen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und unbeeinträchtigter exekutiver Funktionen. Es bestehen Hinweise auf eine zeitliche Stabilität dieser Defizite.

1 Einführung

Eine schizophrene Erkrankung im Kindes- und Jugendalter stellt einen gravierenden Einschnitt in den bisherigen Entwicklungsverlauf der Betroffenen dar. Sowohl während der Prodromalphase als auch während der eigentlichen Erkrankungsphase können anstehende Entwicklungsaufgaben meist nicht mehr adäquat bewältigt werden. Ob es beispielsweise die altersangemessene emotionale Loslösung von den Eltern, die Hinwendung zu den Peers mit entsprechenden sozialen Kompetenzen, die Entwicklung von Interessen und Stärken, die Identitätsbildung oder die schulische und berufliche Entwicklung betrifft, so führt die mangelhafte Bewältigung dieser Aufgaben zu einem Entwicklungsdefizit, das nur schwer aufzuholen ist. Im Gegensatz zu Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter beginnen, ist somit bei früh beginnenden Schizophrenien ein Rückgriff auf bereits erworbene Kompetenzbereiche kaum möglich, was den weiteren Lebensweg der Patienten¹ massiv beeinträchtigt. Die Prognose bei früh erkrankten Patienten ist in sehr vielen Fällen ungünstiger als bei Patienten, die erstmals im Erwachsenenalter unter einer Schizophrenie leiden. Dies scheint einerseits auf einen ungünstigeren Verlauf früher Manifestationen der Erkrankung selbst und andererseits auf die beeinträchtigte psychosoziale Anpassung in den sehr sensiblen Entwicklungsphasen von Kindheit und Pubertät zurückzuführen zu sein.

¹ Im Folgenden bedeutet die männliche Form („Patienten“ etc.) immer zugleich die weibliche Form („Patientinnen“), entsprechendes gilt auch für andere Personenbezeichnungen.

Eine zentrale Bedeutung bei der mangelhaften Anpassung kommt der kognitiven Seite der Erkrankung zu. Bei erwachsenen Patienten konnte eine Vielzahl kognitiver Einbußen ermittelt werden, die mittlerweile, neben der schizophrenen Psychopathologie, als weitgehend eigenständige Symptomdimension angesehen werden. Ihnen wird ein maßgeblicher Anteil an den Funktionsstörungen der Patienten zugeschrieben und da sie in enger Beziehung sowohl zum „clinical outcome“ als auch zum „functional outcome“ der Erkrankung stehen, weisen sie eine entsprechende Behandlungsrelevanz auf (Green, 1998). Vorwiegend sind die Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen betroffen, d.h. Funktionen, die wesentlich zur Informationsverarbeitung und Handlungssteuerung beitragen und damit grundlegend für die Bewältigung alltäglicher Anforderungen sind. Das Arbeitsgedächtnis steht dabei im Zentrum des Interesses, da es eine zentrale Rolle bei der Bewältigung vielfältiger kognitiver Aufgaben einnimmt, indem es Informationen verschiedener Modalitäten speichert, aufrechterhält und verarbeitet sowie exekutive Funktionen vermittelt.

Zunehmend wird davon ausgegangen, dass es sich bei der Schizophrenie um eine neuronale Entwicklungsstörung handeln könnte, die, zumindest in Teilen, das Resultat einer beeinträchtigten Hirnentwicklung darstellt (Weinberger, 1987). Das Hauptmanifestationsalter der Erkrankung liegt nach Erreichen des zwanzigsten Lebensjahres. Eine Erkrankung vor der Pubertät stellt ein sehr seltenes Ereignis dar, während die Inzidenz nach dem 13. Lebensjahr deutlich ansteigt. Bislang ist noch weitgehend unklar, welche ätiologischen Faktoren einer früheren oder späteren Manifestation der Erkrankung zugrunde liegen. Ebenso ist noch unzureichend geklärt, welche kognitiven Beeinträchtigungen in Abhängigkeit vom jeweiligen Manifestationsalter auftreten und inwieweit sich Patienten mit unterschiedlichem Erkrankungsbeginn hinsichtlich neuropsychologischer Funktionen unterscheiden. Insbesondere liegen nur wenige Daten über schizophrene Patienten mit einer Erstmanifestation im Jugendalter vor. Diese Altersgruppe ist von besonderem Interesse, da sich Jugendliche in einer sehr vulnerablen Phase der Hirnentwicklung befinden und zudem weniger konfundierende Einflüsse, wie mehrfache Hospitalisierungen, langjährige Krankheitsdauer oder Effekte einer langdauernden Medikation aufweisen.

Vor diesem Hintergrund sollen in der folgenden Arbeit die Arbeitsgedächtnisleistungen bei schizophrenen Erkrankungen im Jugendalter untersucht werden. Nach einem Überblick über die zentralen Merkmale schizophrener Störungen im Kindes- und Jugendalter wird das Konzept des Arbeitsgedächtnisses vorgestellt. Weiterhin werden die Befunde zu kognitiven Defiziten bei erwachsenen Patienten mit einer Schizophrenie unter dem Aspekt der Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses zusammengefasst, um anschließend den aktuellen Forschungsstand zu kognitiven Defiziten bei Kindern und Jugendlichen mit einer Schizophrenie darzustellen. In diesem Bereich sind die Befunde bislang spärlich, insbesondere wurden spezifische Beeinträchtigungen einzelner Komponenten des Arbeitsgedächtnisses kaum untersucht. So soll die vorliegende Studie mit ihrem explorativen Charakter einen Beitrag zu diesem noch wenig erforschten Sachgebiet leisten.

2 Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter

2.1 Zentrale Merkmale

Schizophrene Erkrankungen zeichnen sich durch eine tiefgreifende Störung des Realitätsbezugs aus, wobei die Grenzen zwischen Ich und Außenwelt nicht mehr intakt sind. Neben den Störungen des Ich-Erlebens können auch Wahn und Halluzinationen, Denk- und Sprachstörungen, Störungen des Affekts und des Antriebs sowie der Psychomotorik auftreten. Die Vielschichtigkeit der Symptomatik fasste Kraepelin (1896) unter dem Begriff „dementia praecox“ zusammen, wobei für ihn das Verbindende zwischen den unterschiedlichen klinischen Bildern der krankheitsbedingte Verlust von Intellekt und Persönlichkeit bis hin zu einem dementiellen Zustand darstellte. Bleuler (1911) modifizierte dieses Konzept und führte erstmals den Begriff der „Schizophrenie“ ein. Er betrachtete die Störung als eine Klasse von Krankheiten mit unterschiedlichen Symptomausprägungen („Gruppe von Schizophrenien“) und möglicherweise auch unterschiedlichen Ursachen und bezweifelte das unausweichliche Fortschreiten der Erkrankung bis zur „Verblödung“. Für ihn stellte das Konzept der „gerissenen Assoziationsfäden“ das verbindende Element zwischen den oftmals sehr heterogenen Ausprägungen der Erkrankung dar, wodurch zielgerichtetes Denken und Kommunizieren erheblich beeinträchtigt seien.

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts lagen erste Beschreibungen von Schizophrenien im Kindes- und Jugendalter vor (Bleuler, 1911; DeSanctis, 1908; Kraepelin, 1913). Dennoch blieb der nosologische Status dieser Erkrankung lange Zeit unklar. Zu den kindlichen Schizophrenien wurden verschiedenste psychotische Erkrankungen bis hin zu schweren geistigen Behinderungen gezählt. Erstmals beschrieb Homburger (1926) die bei kindlichen Psychosen häufigen Negativsymptome wie Rückzug, Negativismus und fremdanmutendes, unangemessenes Verhalten. Er unterschied zwei Arten der Manifestation: eine schleichende hebephrene Form mit fortschreitenden Einbußen von kognitiven Fähigkeiten und eine akute katatone Form. Lutz (1937) grenzte die kindliche Schizophrenie als eigene Entität von adulten Erkrankungen ab. Kanner (1943) und Asperger (1944) konnten durch ihre Arbeiten die autistischen Syndrome von der Gruppe der kindlichen Psychosen abgrenzen. Später unterteilte Kanner (1957) die kindlichen Psychosen in drei Gruppen, die den frühkindlichen Autismus, die kindliche Schizophrenie und desintegrative Psychosen des Kindesalters (wie z.B. dementia infantilis HELLER und andere Demenzformen) umfassten, die jeweils einen recht unterschiedlichen Bezug zur Schizophrenie aufwiesen. In den 50er und 60er Jahren führten verschiedene Strömungen in der Klassifikation der kindlichen Psychosen jedoch zu größerer Verwirrung und schränkten die Brauchbarkeit vieler empirischer Studien bis in die 70er Jahre ein (Werry, 1992). So wurden noch im DSM-II unter der Kategorie „childhood schizophrenia“ verschiedene psychotische Störungen im Kindesalter subsumiert, so dass Untersuchungspopulationen vielfach sehr heterogene Störungsbilder aufwiesen. Erst durch die Arbeiten von Kolvin (1971) besserte sich die Forschungslage ab den 80er Jahren. Er unterschied aufgrund des späteren Manifestationsalters, der unterschiedlichen Phänomenologie und einer stärkeren familiären Belastung die kindliche Schizophrenie deutlich von den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen. In seinen Arbeiten hob er, ebenso wie Rutter und Kollegen hervor, dass Alter und Entwicklungsstand wesentliche Kriterien für die Klassifikation der kindlichen Psychosen darstellen (Rutter, Greenfeld, & Lockyer, 1967; Rutter & Lockyer, 1967). Durch diese Arbeiten und den Vorschlag von Kanner (1957) fand der Entwicklungsaspekt bei der Einteilung und Klassifikation der kindlichen Psychosen seinen Niederschlag in den neueren multiaxialen Klassifikationsversuchen des DSM und ICD. Es erfolgte eine klare Trennung zwischen den drei Gruppen psychotischer

Störungen, dem frühkindlichem Autismus, der Schizophrenie des Kindesalters und der frühkindlichen Demenz.

Durch die genannten Arbeiten ist eine klare Abgrenzung der kindlichen Schizophrenie von anderen psychotischen Störungen des Kindesalter möglich (Remschmidt, Schulz, Martin, Warnke, & Trott, 1994) und es zeichnet sich ab, dass in wesentlichen Punkten eine Kontinuität zwischen den Schizophrenien mit Erstmanifestationen im Kindes-, im Jugend- und im Erwachsenenalter besteht (Jacobsen & Rapoport, 1998). In ihrer Übersichtsarbeit führen Nicolson und Rapoport (1999) deutliche Übereinstimmungen hinsichtlich Phänomenologie, Neuropsychologie und Neurobiologie auf. So konnte gezeigt werden, dass Kinder weitgehend vergleichbare klinische Symptome wie Erwachsene aufweisen, jedoch mit alterstypischen Ausprägungen. Ebenso ließ sich zeigen, dass eine Schizophrenie bei Kindern und Jugendlichen unter Anwendung derselben Kriterien, die auch für Erwachsene gelten, reliabel diagnostiziert werden kann (Asarnow et al., 2001; Gordon et al., 1994; Green, Padron-Gayol, Hardesty, & Bassiri, 1992; Russell, 1994). Bei einer frühen Manifestation der Erkrankung sind ähnliche prämorbid Auffälligkeiten zu finden, die vornehmlich die Sprachentwicklung, die motorische und soziale Entwicklung betreffen (Alaghband-Rad et al., 1995; Asarnow & Ben Meir, 1988; Hollis, 1995). Ebenso ließen sich in einigen Untersuchungen mit schizophrenen Kindern und Jugendlichen analoge neuropsychologische Beeinträchtigungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutiver Funktionen finden (Asarnow et al., 1994; Kumra et al., 2000). Die meisten Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie, MRT) berichteten übereinstimmend von reduzierten Hirnvolumina und Erweiterungen der lateralen Ventrikel. Zudem wurden Volumenänderungen im temporalen und frontalen Cortex, im Thalamus, in den Basalganglien und im limbischen System gefunden. Diese Veränderungen entsprechen weitgehend den Veränderungen, die auch bei Patienten gefunden wurden, die im Erwachsenenalter erkrankten, sind aber bei Patienten mit Erkrankungsbeginn im Kindesalter stärker ausgeprägt (zur Übersicht Mehler & Warnke, 2002; Sowell, Toga, & Asarnow, 2000). Untersuchungen zum Langzeitverlauf schizophrener Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter verweisen auf eine recht hohe Stabilität der Diagnosen, die bei Follow-up-Studien nach 11 bis zu 42 Jahren zwischen 80 und 97% liegt (Eggers &

Bunk, 1997; Hollis, 2000; Remschmidt et al., 2007; Röpcke & Eggers, 2005). Dies spricht für die Reliabilität und die hohe prädiktive Aussagekraft der Erstdiagnose. Die Stabilität der Diagnosen bei Patienten, die im Erwachsenenalter erkrankten, wurde bislang wenig erforscht. In einer ersten Übersichtsarbeit werden Stabilitätsraten beschrieben, die ebenfalls im Bereich von ca. 90% liegen (Bromet, Naz, Fochtmann, Carlson, & Tanenberg-Karant, 2005).

Obwohl die beschriebenen Gemeinsamkeiten der Erkrankungen über die verschiedenen Altersstufen hinweg und die hohe diagnostische Stabilität die Annahme einer ätiologischen Kontinuität unterstützen, weisen die schizophrenen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter einige Besonderheiten auf, die sie von Erkrankungen mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter unterscheiden. In der Literatur wird zwischen einer frühen Manifestation der Erkrankung vor dem 13. Lebensjahr („very early onset schizophrenia“, VEOS oder auch „childhood-onset schizophrenia“, COS) und einer im Jugendlichenalter beginnenden Form („early onset schizophrenia“, EOS) unterschieden, die zwischen dem 13. und 18. Lebensjahr beginnt (Werry, McClellan, Andrews, & Ham, 1994). Dahinter steht der Gedanke, zwischen prä- und postpubertär einsetzender Erkrankung differenzieren zu können. Allerdings werden in den seltensten Fällen Daten zum Stand der pubertären Entwicklung erhoben, so dass die altersgebundene Unterscheidung eine Behelfslösung darstellt. Erkrankungen im Erwachsenenalter werden als „adult onset schizophrenia“ (AOS) bezeichnet.

Während die Prävalenz der AOS bei ca. 1% liegt, stellen die schizophrenen Störungen im Kindesalter eine sehr seltene Erkrankung dar, deren Prävalenz auf 0,14‰ geschätzt wird (McKenna, Gordon, & Rapoport, 1994). Nach dem 13. Lebensjahr kommt es jedoch zu einem bedeutsamen Anstieg der Inzidenzraten mit einem Altersgipfel im 15. Lebensjahr (Remschmidt et al., 1994). Die Prävalenz in dieser Altersgruppe beträgt etwa 0,23% (Gillberg, 2001). Der Zeitpunkt der Ersterkrankung ist im Kindes- und Jugendalter bei Mädchen und Jungen gleichverteilt. Erstmanifestationen im Erwachsenenalter treten bei Frauen durchschnittlich fünf Jahre später auf als bei Männern, was möglicherweise auf eine östrogenbedingte Erhöhung der Vulnerabilitätsschwelle zurückzuführen ist (Hafner et al., 1998). Die Schizophrenie kommt bei Männern und

Frauen, die im Erwachsenenalter erkranken, gleich häufig vor. Bei kindlichen Schizophrenien vor dem 14. Lebensjahr erkranken Jungen zwei- bis dreimal häufiger als Mädchen. Dieses Verhältnis scheint sich ab der Pubertät auszugleichen und dem Geschlechterverhältnis bei erwachsenen Patienten zu entsprechen (Remschmidt et al., 1994). VEOS beginnen häufiger schleichend, im Jugendlichenalter nimmt die Häufigkeit akut verlaufender Schizophrenieformen zu (Werry, 1992). Nicolson und Rapoport (1999) sowie Vourdas, Pipe, Corrigan und Frangou (2003) beschreiben bei VEOS im Vergleich zu AOS schwerere prämorbid Auffälligkeiten sowie eine stärkere familiäre Belastung mit Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Remschmidt, Martin, Schulz, Gutenbrunner und Fleischhaker (1991) berichteten unter Anwendung des Konzepts der Positiv- und Negativsymptomatik nach Andreasen und Olsen (1982) von einem Alterseffekt in der Form, dass negative Symptome vornehmlich bei jüngeren Kindern und in der späten Adoleszenz auftraten, während die Positivsymptomatik erst mit zunehmenden Alter häufiger beobachtet wurde. Zudem kam es in ihrer Untersuchung zu einem deutlichen Symptomshift in Richtung Negativsymptomatik während des Krankheitsverlaufs, was zumeist in schlechtere Behandlungserfolge mündete. Dieser Befund steht in Einklang mit den Ergebnissen aus den bisher vorliegenden Langzeituntersuchungen zum Verlauf und Outcome der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Remschmidt et al. (2007) fanden bei einer Nachuntersuchung von kindlichen Schizophrenien nach 42 Jahren nur bei 16% einen guten Verlauf, während 24% der Patienten moderate und 60% starke Beeinträchtigungen aufwiesen. Das Ergebnis deckt sich weitgehend mit den Befunden von Asarnow, Tompson und Goldstein (1994). Nachuntersuchungen bei Patienten, die im Jugendlichenalter erkrankten, kamen zu etwas günstigeren Ergebnissen mit guten Remissionsraten von ca. 20-23% (Fleischhaker et al., 2005; Krausz & Muller-Thomsen, 1993; Werry, McClellan, & Chard, 1991). Dagegen weisen Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter beginnen, einen positiveren Verlauf auf. Die Angaben zu vollständigen Remissionsraten schwanken dabei zwischen 22% und annähernd 50% (Harrison et al., 2001; Hegarty, Baldessarini, Tohen, Wateraux, & Oepen, 1994; Huber, Gross, & Schuttler, 1979; Mason et al., 1995). Wird bei der Definition von Remission zwischen psychopathologischer Symptomatik und psychosozialem Funktionsniveau unterschieden, dann zeigt sich, dass bei einem frühen Erkrankungsalter die Beschäftigungssituation der Patienten 15 Jahre nach Erkrankungsbeginn deutlich schlechter ist als bei

Patienten mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter, obwohl der psychopathologische Remissionsgrad vergleichbar war (Lay, Blanz, Hartmann, & Schmidt, 2000; Röpcke & Eggers, 2005). Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass bei VEOS und EOS die Erkrankung in die wichtige Phase der Schul- und Berufsausbildung fällt, während Erwachsene vor der Erkrankung die Möglichkeit hatten, sich schulisch und beruflich zu etablieren. Es kann aber auch damit zusammenhängen, dass die Entwicklung von Hirnfunktionen bei Kindern und Jugendlichen noch bis in die Phase der Adoleszenz voranschreitet und der Ausbruch einer schizophrenen Erkrankung diesen Prozess negativ beeinflusst, so dass es zu einer schlechteren psychosozialen Anpassung kommt. Und zudem besteht die Möglichkeit, dass es sich bei der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter um eine schwerere Form der Erkrankung handelt, so dass diese Patienten ausgeprägtere kognitive und soziale Beeinträchtigungen aufweisen und erst gar nicht das Niveau der psychosozialen Anpassung von Patienten erreichen, die erst im Erwachsenenalter erkranken.

Die beschriebenen Besonderheiten bei VEOS legen die Annahme einer schwereren Form der Erkrankung mit deutlich schlechterer Prognose und einer Tendenz zur Chronifizierung nahe. Diese Annahme wird durch hirnmorphologische Befunde gestützt, die bei VEOS im Vergleich zu Gesunden nicht nur erweiterte Ventrikel fanden, sondern auch belegen konnten, dass dieser Prozess bis in die Adoleszenz hinein fortschreitet und in einem positiven Zusammenhang mit der Symptombelastung steht (Rapoport et al., 1997). Neuere Untersuchungen weisen zudem auf eine verstärkte Volumenabnahme in der grauen Substanz des Cortex bei VEOS im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen hin. Im Rahmen des Hirnreifungsprozesses während der Übergangsphase vom Jugendlichen- zum Erwachsenenalter findet ein normaler begrenzter Abbau von grauer Hirnsubstanz statt, ausgehend von posterioren bis in präfrontale Regionen (Gogtay et al., 2004). Bei Kindern und Jugendlichen mit einer schizophrenen Erkrankung zeigt sich in der Adoleszenz jedoch ein beschleunigter Abbau der grauen Substanz über einen Zeitraum von fünf Jahren, der im Zusammenhang mit der Schwere der Symptomatik und mit kognitiven Dysfunktionen steht (Thompson et al., 2001). Die Progression des Abbaus erweist sich bei VEOS ausgeprägter als bei erwachsenen Patienten mit einer Schizophrenie (Gogate, Giedd, Janson, & Rapoport, 2001). Inwieweit dieser fort-

schreitende Prozess auch auf juvenile Schizophrenien zutrifft, ist derzeit nicht eindeutig zu beurteilen. Während DeLisi (1998) bei EOS eine zunehmende Ventrikelerweiterung ermitteln konnte, insbesondere bei Patienten mit einem schleichenden Krankheitsbeginn, fanden Badura et al. (2001) in ihrer Übersichtsarbeit nur Hinweise für eine derartige Veränderung bei VEOS und nicht bei EOS. Bei chronisch erkrankten AOS gilt ein fortschreitender Prozess himnmorphologischer Veränderungen als ausreichend belegt (Davis et al., 1998; Mathalon, Sullivan, Lim, & Pfefferbaum, 2001; Woods et al., 1990). Damit bleibt die Frage, ob alle schizophrenen Patienten oder nur bestimmte Subgruppen in Abhängigkeit vom Manifestationszeitpunkt oder der Schwere der Erkrankung fortschreitende himnmorphologische Veränderungen aufweisen, Gegenstand aktueller Diskussionen (Pantelis et al., 2005). Aufgrund der vorliegenden Befunde wird die Schizophrenie im Kindesalter jedoch mittlerweile als eine progressiv verlaufende entwicklungsneurologische Störung betrachtet, da die beobachteten Veränderungen in enger Beziehung zur Schwere der Erkrankung, zur Negativsymptomatik, zur Krankheitsdauer und zu kognitiven Dysfunktionen stehen (Jacobsen & Rapoport, 1998; Remschmidt, 2002). Insgesamt zeigt sich, dass die frühen Formen der Erkrankung durch eine höhere genetische Belastung, einen schlechteren prämorbidem Zustand, einen eher schleichenden Verlauf, eine erhöhte Rate an Negativsymptomatik, eine schlechtere Prognose und vermehrte, wahrscheinlich auch progressive, himnmorphologische Auffälligkeiten gekennzeichnet sind.

2.2 Ätiologische Überlegungen

Die Bedeutung genetischer Faktoren für die Ätiologie der Schizophrenie steht aufgrund vielfacher empirischer Belege aus Zwillingsstudien und Adoptionsstudien außer Frage (Gottesman, 1991). Da das Erkrankungsrisiko bei eineiigen Zwillingen mit identischem Erbgut nicht 100%, sondern bei etwa 50% liegt, ist keine ausschließlich genetische Vermittlung der Störung gegeben. Daher ist ein zusätzlicher Einfluss von Umweltfaktoren bei der Entstehung der Erkrankung anzunehmen. Das Diathese-Stress-Modell von Zubin und Spring (1977) trägt dieser Beobachtung Rechnung und postuliert eine multifaktorielle Genese. In der Interaktion von genetischer Disposition und weiteren biologischen und psychosozialen Faktoren kommt es schließlich zur Manifestation der

Erkrankung. In der neueren Genforschung wird versucht, sogenannte „Kandidatengene“ zu ermitteln, die für eine Übertragung der Vulnerabilität gegenüber schizophrenen Erkrankungen verantwortlich sein können. Im Gegensatz zu monogenen Erkrankungen, wie beispielsweise der zystischen Fibrose, wird die Schizophrenie als komplexe Erkrankung mit polygener Vererbung in Interaktion mit verschiedenen Umweltfaktoren aufgefasst. Dabei tragen die einzelnen genetischen Veränderungen nicht als Kausal-, sondern als Risikofaktoren, als sogenannte Suszeptibilitätsgene, zur Entstehung der Erkrankung bei. Da Assoziations- und Kopplungsstudien bei derartigen komplexen Erkrankungen oftmals nur mäßig ausgeprägte Werte ergeben, sind die ermittelten Befunde in der Regel nur dann aussagekräftig, wenn sie mehrfach repliziert werden können. Dies stellt derzeit eher die Ausnahme als die Regel dar. Hoffnungen stützen sich auf beobachtete Veränderungen am Dysbindin-Gen (DTNBP1) auf Chromosom 6p22.3, die mittlerweile mehrfach repliziert werden konnten (Schwab et al., 2003; Straub et al., 2002; Talbot et al., 2004). Dysbindin kommt in synaptischen Axonenden von Cerebellum und Hippocampus vor und weist Verbindungen zum glutamatergen Neurotransmittersystem auf. Die genaue Funktion ist bislang noch unklar. Angenommen wird eine Beteiligung an der Signalübertragung oder auch an Veränderungen der postsynaptischen Struktur und Funktion.

Neben der Bedeutung genetischer Faktoren führten Beobachtungen veränderter biochemischer Neurotransmittersysteme zur Entwicklung der Dopaminhypothese (Snyder, 1976). Es hatte sich gezeigt, dass dopamimetische Substanzen psychoseähnliche Symptome induzierten, und dass die Reduktion psychotischer Symptome eng mit der Fähigkeit neuroleptischer Medikamente korrelierte, sich an striatale Dopaminrezeptoren zu binden. Davis, Kahn, Ko und Davidson (1991) modifizierten die Theorie, indem sie ein Ungleichgewicht der Dopaminkonzentration annehmen. Dabei korrespondiert eine Hypoaktivität im mesocortikalen Dopaminsystem, insbesondere im dorsolateralen präfrontalen Cortex, mit einer Hyperaktivität dopaminerger Rezeptoren im mesolimbischen Dopaminsystem. Das mesocortikale Dopaminsystem beeinflusst cortikale Funktionen und ist für eine adäquate Bedeutungszumessung von internen und externen sensorischen Signalen verantwortlich. Somit weist es eine bedeutsame Rolle für die Informationsverarbeitung auf. Das mesolimbische Dopaminsystem ist vornehmlich an der Regu-

lierung affektiver und mnestischer Funktionen beteiligt. Davis et al. (1991) postulieren, dass die Negativsymptomatik auf einer Hypoaktivität dopaminerger Rezeptoren im präfrontalen Cortex beruht, während die Hyperaktivität im mesolimbischen Dopaminsystem für die Positivsymptomatik verantwortlich ist. Zu den angeführten Belegen der Autoren gehörten Studien, welche die Wirksamkeit klassischer Neuroleptika auf die Positivsymptomatik nachwiesen, während die Negativsymptomatik von diesen Medikamenten nur gering oder gar nicht beeinflusst wird. Erklärbar ist dieser Befund dadurch, dass durch die Blockade weiterer Dopaminrezeptoren die Aktivität der bereits hypoaktiven Region zusätzlich reduziert wird. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Überlegungen zu einfachen Über- oder Unterfunktionen dopaminerger Strukturen keine ausreichenden Erklärungsmodelle für schizophrene Störungen darstellen, da von bedeutsamen Einflüssen weiterer Neurotransmitter wie Serotonin, GABA und Glutamat auszugehen ist (Miyamoto et al., 2003). Besondere Aufmerksamkeit wird dem Neurotransmitter Glutamat gewidmet, nachdem beobachtet wurde, dass Glutamatantagonisten, wie Phencyclidin (PCP), über eine Blockierung von glutamatergen NMDA-Rezeptoren schizophrenieähnliche Symptome hervorriefen und zu einer erhöhten Dopaminkonzentration im mesolimbischen System führten (Coyle, 1996; Goff & Coyle, 2001). Anders als die durch Dopaminagonisten induzierten Psychosen, war die sogenannte PCP-Psychose nicht nur mit positiven, sondern auch mit negativen und kognitiven Symptomen der Schizophrenie verbunden. Glutamat scheint somit die Dopaminregulation zu beeinflussen und für die Entwicklung von Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten bedeutsam zu sein. Unterstützung erfährt diese Hypothese durch die Befunde von Bartha et al. (1997), die bei unmedizierten Schizophrenen eine herabgesetzte glutamaterge Aktivität im medialen präfrontalen Cortex fanden und von Hirsch, Das, Garey und Bellerocche (1997), die einen Zusammenhang zwischen glutamaterger Aktivität und neuropsychologischen Defiziten bei schizophrenen Patienten ermittelten. Glutamat wird zudem eine bedeutsame Rolle in der frühen Hirnentwicklung zugeschrieben, indem es die Proliferation und Zellmigration fördert und Einfluss auf die synaptische Plastizität hat (Herkert, Rottger, & Becker, 1998; Komuro & Rakic, 1993). In dieser Phase sind die betreffenden glutamatergen NMDA-Rezeptoren sehr sensibel gegenüber toxischen Einflüssen, so dass prä- oder perinatale Noxen, wie beispielsweise Infektionen oder Sauerstoffmangelzustände, die Hirnentwicklung von Individuen mit

einer genetisch bedingten Störung des Glutamatstoffwechsels empfindlich beeinträchtigen können.

Als umweltbezogene Risikofaktoren, die in diesen Entwicklungsprozess negativ wirksam werden könnten, werden Geburtskomplikationen und fetale Virusinfektionen diskutiert. So wird von einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie beim Auftreten von Sauerstoffmangel in Verbindung mit Geburtskomplikationen berichtet (Cannon, Rosso, Bearden, Sanchez, & Hadley, 1999), wobei das erhöhte Risiko in Interaktion mit einer genetischen Belastung gesehen werden muss. Ebenso bestehen Hinweise auf einen Einfluss jahreszeitlich bedingter Virusinfektionen. Personen, die später eine Schizophrenie entwickelt hatten, wiesen konsistent eine um 5-15% erhöhte Geburtenrate in den Winter- und frühen Frühlingsmonaten auf (Davies, Welham, Chant, Torrey, & McGrath, 2003). Glutamat weist nicht nur auf den frühen, sondern auf den gesamten Verlauf der Hirnentwicklung einen wesentlichen Einfluss auf. Die synaptische Proliferation schreitet während der gesamten Kindheit fort. Parallel dazu erfolgt eine programmierte Elimination von überschüssigen Synapsen, die bis in die Adoleszenz fortschreitet. An diesen apoptotischen Veränderungen, die in Abhängigkeit von der jeweiligen Aktivierung der entsprechenden Neurone stattfindet, sind insbesondere glutamaterge Synapsen beteiligt. Eine ständige Aktivierung verhindert somit den Untergang von synaptischen Verbindungen und umgekehrt scheint eine Hypofunktion von entsprechenden Rezeptoren zur Folge zu haben, dass zu wenige funktionelle Synapsen bestehen bleiben (Constantine-Paton, 1994). Aufgrund dieser Beobachtungen und dem Umstand, dass auch die Entwicklung des präfrontalen Cortex bis in die Adoleszenz fortschreitet, stellt diese Alterspanne eine sehr vulnerable Phase in der gesamten Hirnentwicklung dar, die zudem eine Überlappung mit dem typischen Manifestationsalter schizophrener Erkrankungen aufweist.

Vor etwa 20 Jahren versuchte Weinberger die wesentlichen Befunde zu genetischen und biochemischen Besonderheiten, zu strukturellen hirnanatomischen Veränderungen, prä-morbiden Auffälligkeiten, kognitiven Defiziten und erhöhten Raten an prä- und perinatalen Risikofaktoren in ein Gesamtkonzept zu integrieren und stellte seine Hypothese der Schizophrenie als neuronale Entwicklungsstörung vor (Weinberger, 1987). Unter

dem Begriff „*neurodevelopmental disease*“ werden schädigende Einflüsse in frühen Phasen der Hirnentwicklung und -reifung postuliert, die genetisch bedingt und möglicherweise durch zusätzliche prä- und perinatale Noxen beeinflusst werden. Weinberger geht davon aus, dass es vornehmlich während des zweiten Schwangerschaftsdrittels zu cerebralen Entwicklungsstörungen kommt, durch die eine vollständige Reifung spezifischer Hirnareale, insbesondere des präfrontalen Cortex und limbischer Areale, verhindert wird. Die Läsionen der betroffenen Strukturen seien statischer Natur, würden aber weitere Hirnreifungsprozesse beeinflussen. Da die Auswirkungen dieser Schädigungen wenig offensichtlich seien, würden sie sich zunächst in unspezifischer Weise in Form von Entwicklungsverzögerungen und prämorbidem Auffälligkeiten zeigen. Erst mit zunehmendem Alter, wenn entsprechende Hirnstrukturen ausgereift sind, würden die Effekte der frühen Hirnläsionen manifest, so dass es zu diesem Zeitpunkt zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Da die floride psychotische Symptomatik jedoch mit einer dopaminergen Hyperaktivität im mesolimbischen System einhergeht, postuliert Weinberger, dass diese Überaktivität sekundärer Natur und auf eine verminderte inhibitorische Kontrolle zurückzuführen sei. Direkt geschädigt sei jedoch das mesocorticale Dopaminsystem, was zu einer verminderten präfrontalen dopaminergen Aktivität führe und somit für die Ausbildung negativer Symptome, wie beispielsweise Affektverflachung, sozialer Rückzug, Mangel an zielgerichtetem Verhalten und Antriebshemmung verantwortlich sei. Um diese Annahmen mit der nachgewiesenen Überaktivität des mesolimbischen Systems in Einklang zu bringen, müsste eine Beeinträchtigung im cortico-limbisch-striatalen Rückkopplungssystem bestehen. Dies hätte zur Folge, dass es bei verminderter Dopaminaktivität in präfrontalen Regionen kompensatorisch zu einer Überaktivität im mesolimbischen System kommt. Dieser Annahme entsprechend konnten Meyer-Lindenberg et al. (2002) derartige Regulationsvorgänge bei schizophrenen Patienten mit reduzierten tonischen und erhöhten phasischen Freisetzungen von Dopamin nachweisen. Weinberger geht weiterhin davon aus, dass dieses Rückkopplungssystem eine wesentliche Bedeutung für die Stressregulation aufweist. Die Bewältigung von Stress erfordert beim Menschen in der Regel problemlösendes Denken, wie beispielsweise Handlungsplanung, Strategie- und Entscheidungsfindung, und stellt somit erhöhte Anforderungen an den präfrontalen Cortex. Läsionen im mesocortikalen System bzw. dem präfrontalen Cortex würden dem Individuum die physiologische Basis entziehen, um mit angemessenen kognitiven

Reaktionen auf Stresssituationen zu reagieren. Zudem bekäme der präfrontale Cortex keine adäquaten Rückmeldungen über die dopaminerge mesolimbische Aktivität, so dass in der Folge eines gestörten Rückkopplungsprozesses eine unmodulierte mesolimbische Überaktivität entstünde, die eine psychotische Dekompensation hervorrufen könne. Zu einer bevorzugten Manifestation der Störung in der Adoleszenz oder dem frühen Erwachsenenalter komme es dadurch, dass in dieser Periode viele relevante Faktoren für die Pathogenese der Schizophrenie zusammen fallen. Der hochentwickelte präfrontale Cortex erreicht seine anatomische und funktionelle Reife erst in diesem Altersabschnitt. Läsionen in der frühen Entwicklungsphase können bereits einen fehlerhaften Reifungsprozess einleiten, der zu veränderten synaptischen Um- und Abbauprozessen sowie zu einer Störung der Myelinisierung während der Pubertät führt. Gleichzeitig ist diese Entwicklungsphase mit hormonellen Veränderungen verbunden und von deutlichen emotionalen und sozialen Anforderungen geprägt, die als Stressfaktoren fungieren können. Wird nun das Individuum mit Stress konfrontiert, so können die erforderlichen physiologischen und kognitiven Bewältigungsprozesse nicht vollzogen werden und die Folge kann unangemessenes Verhalten sein, das sich in ungeordnetem Denken, Furchtsamkeit, Agitiertheit bis hin zu Wahnideen oder Halluzinationen äußert.

Die Hypothese von der Schizophrenie als neuronale Entwicklungsstörung hat eine breite Zustimmung erfahren. Es wurden Belege aus verschiedenen Richtungen für diese Hypothese gefunden. Dazu gehören die bereits beschriebenen Faktoren, wie genetische Einflüsse, eine erhöhte Anzahl prä- und perinataler Risiken, prämorbid auffälligkeiten und biochemische Befunde. Ebenfalls für dieses Modell sprechen hirnstrukturelle Veränderungen, die bereits bei Krankheitsausbruch vorhanden sind (Hirayasu et al., 1998; Velakoulis et al., 1999) und auch bei nichterkrankten Angehörigen schizophrener Patienten auftreten (Keshavan et al., 1997; Seidman et al., 1997). Postmortem-Untersuchungen wiesen einerseits auf Abweichungen in der Hirnentwicklung hin, die zu einer Verminderung des interneuronalen Neuropils mit einer reduzierten Anzahl neuronaler Verzweigungen führen (Selemon, Rajkowska, & Goldman-Rakic, 1995), andererseits konnten sie aber keine Gliosis finden, die als typisches Anzeichen für cerebrale Degenerationsprozesse gilt (Harrison, 1999). Gliosis sind Ansammlungen von Glia-

zellen, die entstehen, wenn neuronales Gewebe abstirbt oder vernarbt und entsteht in utero frühestens im zweiten Trimester der Schwangerschaft. Ein Nachweis von Gliosis würde darauf hinweisen, dass der Krankheitsprozess erst nach diesem Zeitpunkt beginnt. Die Tatsache, dass in den meisten Fällen von Schizophrenie keine Gliosis nachweisbar war, wurde somit als Argument dafür angesehen, dass sich die Schizophrenie von anderen chronischen neurodegenerativen Erkrankungen unterscheidet. Der neuropathologische Prozess setze bereits in der pränatalen Entwicklung ein und die Erkrankung weise, im Gegensatz zu einem progressiv verlaufenden degenerativen Prozess, eine statische Enzephalopathie auf (Weinberger, 1995). In neuerer Zeit mehren sich jedoch die Hinweise, dass hirnpathologische Veränderungen nicht nur einen pränatalen Ursprung aufweisen, sondern dass insbesondere die Zeit des Ausbruchs der Erkrankung von progressiven strukturellen Veränderungen gekennzeichnet ist (zur Übersicht: Pantelis et al., 2005). Die Frage, ob die Schizophrenie eine statische oder eine degenerative Enzephalopathie aufweist, konnte auch durch Längsschnittstudien bislang noch nicht eindeutig beantwortet werden. Während in einigen Studien keine progressiven Veränderungen ermittelt werden konnten (Degreef et al., 1991; James, Javaloyes, James, & Smith, 2002; Vita et al., 1994), wurden in Untersuchungen mit längeren Abständen zwischen den einzelnen Messungen zunehmende Erweiterungen der lateralen Ventrikel (Davis et al., 1998; DeLisi et al., 1997; Saijo et al., 2001) und eine Abnahme des Volumens in frontalen und temporalen Regionen gefunden (Gur et al., 1998; Mathalon et al., 2001). Nicht alle Untersuchungen wurden mit ersterkrankten Patienten durchgeführt, so dass nicht eindeutig zu beantworten ist, inwieweit die progressiven Veränderungen möglicherweise nur auf eine Subgruppe von schwerer erkrankten Patienten zutreffen. Manche Autoren versuchen die unterschiedlichen Befunde in der Weise zu integrieren, dass sie sowohl entwicklungsbedingte als auch degenerative Prozesse in ihren Modellvorstellungen berücksichtigen. Woods (1998) sieht in der Schizophrenie eine Erkrankung mit pränatalem Ursprung, die langsam bis zum zweiten und dritten Lebensjahrzehnt fortschreitet. In dieser Zeit komme es zu einem progressiven Hirnvolumenverlust, der sich ohne Entwicklung von Gliosis mit zunehmendem Alter wieder verlangsamt. Pantelis (2005) resümiert, dass frühe entwicklungsbedingte neuronale Läsionen das Gehirn vulnerabel für spätere anomale Entwicklungen machen. Diese anomalen Entwicklungen würden zum Zeitpunkt der Manifestation mit zusätzlichen Noxen, wie beispielsweise Stress oder Substanz-

missbrauch interagieren und progressive neurodegenerative Veränderungen nach sich ziehen, die insbesondere präfrontale und temporo-limbische Strukturen betreffen.

Neuere Konzeptualisierungen der Hypothese einer neuronalen Entwicklungsstörung favorisieren demnach, im Gegensatz zum Modell einer frühen statischen Hirnläsion, Überlegungen, die von einer zusätzlichen Störung der Hirnentwicklung in der späten Adoleszenz ausgehen (Rapoport, Addington, Frangou, & Psych, 2005). Bislang ist jedoch noch ungeklärt, wie es zu Frühmanifestationen der Erkrankung im Kindes- und Jugendalter kommt. Unter der Annahme, dass die frühen Manifestationen eine schwerere Form der Erkrankung darstellen, wäre zu vermuten, dass ausgeprägtere frühe Hirnläsionen vorliegen, welche die weitere Hirnentwicklung stärker beeinträchtigen, so dass diese Kinder keine ausreichenden physiologischen und kognitiven Fähigkeiten entwickeln, um den psychosozialen Anforderungen gerecht werden zu können. Dies würde sich im sozialem Rückzug, in erhöhter Ängstlichkeit und Reizbarkeit sowie in emotionaler Verflachung im Sinne einer dominierenden Negativsymptomatik in dieser Altersstufe widerspiegeln. Nicht geklärt ist, wieso die positive Symptomatik erst in späteren Alterstufen deutlicher hervortritt. Da sowohl neuronale entwicklungsbedingte als auch degenerative Prozesse zwangsläufig kognitive Defizite nach sich ziehen müssen, ist zudem zu klären, welcher Art die Defizite sind: Ob und in welcher Weise sie mit den Funktionen der beeinträchtigten Hirnregionen korrespondieren, ob sie die gleichen Verlaufskarakteristika wie hirnstrukturelle Veränderungen aufweisen und inwieweit sie sich in Abhängigkeit vom Alter und vom jeweiligen Manifestationszeitpunkt voneinander unterscheiden. Ausgehend von der Annahme einer schwereren Form der Erkrankung, sind dementsprechend schwerere kognitive Defizite bei VEOS und EOS im Vergleich zu AOS zu erwarten.

3 Schizophrenie und Arbeitsgedächtnis

3.1 Einführung

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts gingen Kraepelin und Bleuler von kognitiven Leistungseinbußen als Kernsymptome schizophrener Erkrankungen aus. Dennoch standen Untersuchungen zur positiv-produktiven Symptomatik lange Zeit im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Erst in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten erlebte die Erforschung kognitiver Funktionen bei schizophrenen Patienten einen gravierenden Aufschwung, wesentlich unterstützt durch die Entwicklung bildgebender Verfahren. Mittlerweile existiert eine fast nicht mehr zu überschauende Anzahl empirischer Arbeiten, die für eine Beeinträchtigung schizophrener Patienten in vielen Bereichen kognitiver Leistungen sprechen. In ersten Übersichtsartikeln über die neuropsychologische Befundlage kamen sowohl Goldberg und Gold (1995) als auch Heinrichs und Zakzanis (1998) zu dem Ergebnis, dass neurokognitive Defizite vorwiegend in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen auftreten. Zunehmend wurden kognitive Leistungseinschränkungen als zentrales Merkmal der Erkrankung betrachtet (Green, 1996; Green & Nuechterlein, 1999). Eine neuere Metaanalyse faktorenanalytischer Untersuchungen, durchgeführt im Rahmen der MATRICS-Initiative (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) des National Institute of Mental Health (NIMH), USA, ergab, dass kognitive Beeinträchtigungen insbesondere folgende Leistungsbereiche betreffen: Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, verbales Lernen und Gedächtnis, visuelles Lernen und

Gedächtnis, Schlussfolgern und Problemlösen, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und soziale Kognitionen (Nuechterlein et al., 2004). Das Arbeitsgedächtnis weist aufgrund seiner Funktion, Informationen aufrecht zu erhalten und zu manipulieren, eine wesentliche Bedeutung für die Bewältigung alltäglicher Aufgaben auf und stellt eine zentrale Rolle für die Durchführung vieler kognitiver Prozesse dar (Baddeley, 1986; Baddeley & Hitch, 1974). So wurden schon früh neurokognitive Modelle auf der Basis beeinträchtigter Arbeitsgedächtnisfunktionen zur Erklärung verschiedener Aspekte der schizophrenen Störung entwickelt. Beispielsweise sieht Goldman-Rakic (1994) Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses als fundamentale Störung schizophrener Erkrankungen an. Sie geht davon aus, dass die Symptome aus einem Zusammenbruch der Prozesse des Arbeitsgedächtnisses resultieren, so dass internale Repräsentationen nicht mehr ausreichend zur Verfügung stehen, um kontextangemessenes Verhalten zu leiten und auszuführen. Dadurch werde das Verhalten verstärkt durch Umgebungsreize gesteuert, anstatt von einem permanenten Abgleich vergangener und gegenwärtiger Informationen. Diese Defizite liegen einerseits positiven Symptomen zugrunde. Über eine Kombination von vermehrter Ablenkbarkeit, Aufmerksamkeitsstörungen und Fehlinterpretationen hinsichtlich der Kausalität von Ereignissen komme es zu Denkstörungen, Wahn und Halluzinationen. Andererseits führen die Defizite über einen Verlust von Planungs- und Handlungskontrolle bei zielgerichtetem Verhalten zu negativen Symptomen. Aufgrund der Vielzahl von Studien zu Arbeitsgedächtnisleistungen bei schizophrenen Patienten herrscht heute Übereinstimmung darüber, dass die Schizophrenie von deutlichen Defiziten in diesen Funktionsbereichen gekennzeichnet ist (Keefe, 2000). Silver (2003) fand in seiner Untersuchung Beeinträchtigungen schizophrener Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden im verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis sowie bei weiteren neuropsychologischen Leistungen. Darüber hinaus ließen sich bei der Patientengruppe Zusammenhänge zwischen Arbeitsgedächtnisleistungen und den untersuchten neuropsychologischen Maßen ermitteln, während bei der Kontrollgruppe keinerlei Zusammenhänge auftraten. Die Autoren nehmen an, dass eine geringere Kapazität im verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis die Performanz in weiteren kognitiven Funktionsbereichen limitiert und interpretieren das Defizit im Arbeitsgedächtnis schizophrener Patienten als Kernstück ihrer neuropsychologischen Dysfunktion.

3.2 Das Arbeitsgedächtnis

Das gegenwärtige Verständnis vom Konzept des Arbeitsgedächtnisses beruht vornehmlich auf zwei verschiedenen Forschungszweigen, der kognitiven Psychologie und der Neuroanatomie. Innerhalb der kognitiven Psychologie nimmt das von Baddeley und Hitch (1974) entwickelte Modell eine herausragende Stellung ein, da es wohl das einflussreichste und am besten untersuchte Arbeitsgedächtnismodell darstellt. Demgegenüber wurden Untersuchungen zum Arbeitsgedächtnis im Rahmen neuroanatomischer Studien vornehmlich an Primaten durchgeführt. Diese bilden die Grundlage der Arbeiten von Goldman-Rakic (1994) und haben sehr zum Verständnis der morphologischen Basis des Arbeitsgedächtnisses beigetragen. Gemeinsam ist beiden Forschungszweigen, dass sie das Arbeitsgedächtnis als ein Gedächtnissystem auffassen, das Wahrnehmungsinhalte kurzfristig speichern, aktiv aufrechterhalten und bei Bedarf manipulieren kann. Diese Funktionen dienen der Aufrechterhaltung der Kontinuität zwischen vergangenen Erfahrungen und gegenwärtigen oder auch zukünftigen Handlungen. Generell kann das Arbeitsgedächtnis an der Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, Langzeitgedächtnis, kognitiver Kontrolle und Handlungsplanung angesiedelt werden (Miyake & Shah, 1999).

Das Arbeitsgedächtnis unterscheidet sich von anderen Gedächtnisformen dadurch, dass es aus mehreren Subsystemen besteht, über eine begrenzte Kapazität und eine kurze Aufrechterhaltungsdauer verfügt. Es stellt kein isoliertes System dar, sondern bildet die Grundlage für verschiedene kognitive Leistungen wie Lernen, Schlussfolgern oder Vergleichen. Das anfangs von Baddeley und Hitch (1974) präsentierte Modell umfasste drei funktionelle Komponenten (s. Abbildung 1). Das zentrale Exekutivsystem (*central executive*) wird als ein Kontrollsystem mit begrenzter Aufmerksamkeitskapazität aufgefasst, das für die Manipulation von Informationen und die Koordination zweier Subsysteme zuständig ist. Diese Subsysteme umfassen die artikulatorische Schleife (*articulatory loop*) bzw. phonologische Schleife (*phonological loop*), die für das kurzfristige Speichern und Aufrechterhalten von sprachlichen Informationen verantwortlich ist und das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis (*visuospatial sketchpad* oder *VSSP*), welches die kurzfristige Speicherung und Aufrechterhaltung von visuellen und räumlichen Informationen gewährleisten soll. Das Modell wurde von Baddeley (2000)

um eine vierte Subkomponente, den episodischen Speicher (*episodic buffer*), erweitert. Es handelt sich dabei um einen aktiven Kurzzeitspeicher mit begrenzter Kapazität, der unter der Kontrolle der zentralen Exekutiven steht. Der episodische Speicher verfügt über einen multimodalen Speichercode und kann die aufgenommenen Informationen zu einer kohärenten Struktur verknüpfen, die somit verbale, visuell-räumliche oder anders sensorisch kodierte Informationen umfasst. Diese Informationen können dann als Szene oder Episode vor dem inneren Auge festgehalten werden, ins Langzeitgedächtnis übergehen oder aus diesem wieder abgerufen werden. Da der episodische Speicher im Rahmen neuropsychologischer Studien zur Schizophrenie bislang noch wenig untersucht wurde, wird im Folgenden insbesondere auf die phonologische Schleife, das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis und das zentrale Exekutivsystem eingegangen.

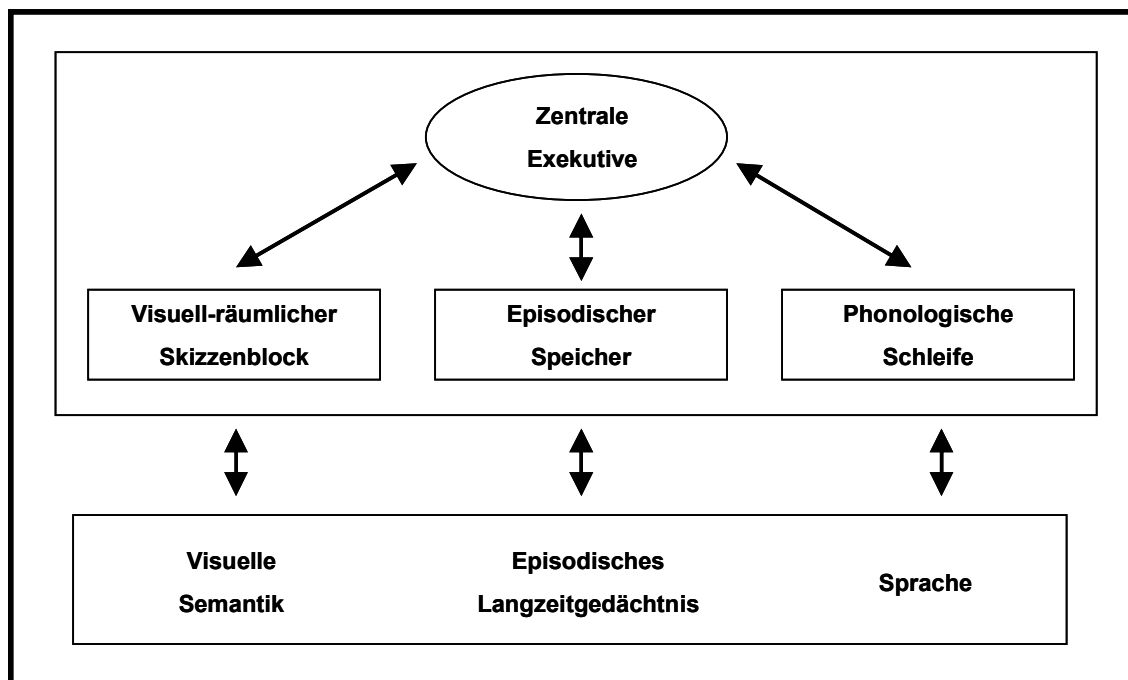


Abbildung 1: Vereinfachtes Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (2000)

3.2.1 Die phonologische Schleife

Die phonologische Schleife umfasst zwei Komponenten, einen passiven phonologischen Speicher (*phonological store*), der Gedächtnisspuren in akustischer Form für die Dauer

von ein bis zwei Sekunden aufrechterhält und einen aktiven artikulatorischen Kontrollprozess (*articulatory rehearsal*), der die Informationen aus dem Speicher abrufen oder auch durch subvokales Wiederholen wieder auffrischen kann, um sie vor dem Vergessen zu bewahren. Während sprachbasierte Informationen direkt in den phonologischen Speicher gelangen, müssen Informationen anderer Modalitäten, beispielsweise visuelle Informationen, zunächst über die Rehearsal-Funktion in eine phonologische Form umkodiert werden, bevor sie dem phonologischen Speicher zugeführt werden können. Die Funktion der phonologischen Schleife hinsichtlich alltagsrelevanter kognitiver Aufgaben wird im Zusammenhang mit der verbalen Gedächtnisspanne, dem Lesen und Sprachverstehen, dem Zählen und Rechnen, dem Spracherwerb bei Kindern und dem Lernen einer Fremdsprache gesehen (vgl. Della Sala & Logie, 1993).

Die Existenz und Charakteristik der phonologischen Schleife lässt sich durch eine Reihe bekannter Effekte stützen. Phonologisch ähnlich klingende Wörter können schlechter reproduziert werden als unähnliche Wörter, während semantisch ähnliche Begriffe keine Verschlechterung der Behaltensleistung hervorrufen. Dieser akustische Ähnlichkeitseffekt (*acoustic similarity effect*) zeigt, dass die kurzfristige Speicherung auf einem phonologischen und nicht auf einem semantischen Code beruht (Baddeley, 1966). Einen weiteren Beleg für die phonologische Codierung liefert der Effekt irrelevanter Sprache oder Geräusche (*irrelevant sound effect*). Die serielle Wiedergabe von Wörtern wird durch die gleichzeitige Darbietung irrelevanter Sprache oder Geräusche beeinträchtigt. Diese irrelevanten akustischen Informationen weisen einen privilegierten und direkten Zugang zum passiven Speicher auf und ersetzen bereits vorhandene Gedächtnisspuren (Salamé & Baddeley, 1982). Mit dem Wortlängeneffekt (*word length effect*) konnte gezeigt werden, dass die unmittelbare Gedächtnisspanne mit der Länge der zu behaltenden Wörter korrelierte. Je schneller ein Wort ausgesprochen werden kann, desto mehr Items können erinnert werden. Dieser Effekt wurde als Beleg für die phonologische Rehearsal-Funktion gewertet und im Sinne des Spurenerfalls interpretiert. Da längere Wörter mehr Zeit benötigen, um aktiv aufrechterhalten zu werden, kommt es bei ihnen zu einem größeren Spurenerfall als bei kürzeren Wörtern (Baddeley, Thomson, & Buchanan, 1975). Wenn Probanden aufgefordert werden, sich unsinnige Silben laut vorzusprechen, während sie sich auditiv oder visuell präsentiertes Material einprägen

sollen, sinkt ihre spätere Behaltensleistung. Das zu erinnernde Material kann dadurch nicht mehr wiederholt und der Speicherinhalt nicht mehr aufgefrischt werden, so dass sich die Behaltensleistung verringert. Das gleichzeitige Sprechen von Wörtern oder Silben (*articulatory suppression*) blockiert somit die artikulatorische Rehearsal-Funktion (Baddeley, Lewis, & Vallar, 1984).

3.2.2 Das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis

Das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis dient der Aufrechterhaltung und Manipulation visueller und räumlicher Informationen und spielt somit eine bedeutsame Rolle für die Durchführung vielfältiger kognitiver Aufgaben. Angesichts der breiten Basis an experimental- und auch neuropsychologischen Befunden gilt eine Trennung zwischen phonologischer Schleife und visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis heute als eindeutig belegt (Baddeley & Lieberman, 1980; Basso, Spinnler, Vallar, & Zanobio, 1982; Farmer, Berman, & Fletcher, 1986; Hanley, Young, & Pearson, 1991; Logie, Zucco, & Baddeley, 1990; Shallice & Warrington, 1970). In enger Anlehnung an das Modell zur phonologischen Schleife entwickelte Logie (1995) ein Modell des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses, das zwei Komponenten umfasste. Mit *visual cache* bezeichnete Logie einen passiven Speicher für das temporäre Behalten visueller Merkmale von Objekten, räumlicher Gegebenheiten oder Szenen. Als *inner scribe* beschrieb er eine Komponente, die einerseits als passiver Speicher für räumliche Informationen und andererseits als eine aktive Rehearsal-Funktion zur Aufrechterhaltung visueller und räumlicher Informationen fungiert. Dadurch soll ein zielgerichtetes Handeln und Planen unter stabilen oder wechselnden Situationsbedingungen ermöglicht werden. Um eine Unabhängigkeit oder getrennte Verarbeitung von unterschiedlichen Materialien nachzuweisen, wird häufig auf das *dual-task*-Paradigma zurückgegriffen, bei dem Probanden zwei Aufgaben parallel durchführen sollen. Interferenzen treten auf, wenn die Behaltensleistung durch die gleichzeitige Darbietung einer zweiten Aufgabe beeinträchtigt wird. Treten keine oder geringe Interferenzen auf, können beide Aufgaben weitgehend unabhängig voneinander bewältigt werden. So konnte gezeigt werden, dass eine räumliche Interferenzaufgabe die Leistung im Corsi Block-Tapping-Test (Milner, 1971), eine räumliche Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis, beeinträchtigte ohne sich auf die Behaltensleistung von visuellen Mustern auszuwirken (Della, Gray, Baddeley,

Allamano, & Wilson, 1999). Ein umgekehrter Effekt wurde bei der Darbietung einer visuellen Interferenzaufgabe gefunden. Der Nachweis derartiger doppelter Dissoziationen gilt als Beleg für die Unabhängigkeit der jeweils untersuchten Subkomponenten (Logie & Marchetti, 1991).

Das Modell von Logie musste jedoch erweitert werden, da in neueren Untersuchungen nachgewiesen wurde, dass über die getrennte Verarbeitung beider Materialien hinaus für beide Informationsarten jeweils eigene Speicher- und Rehearsal-Mechanismen anzunehmen sind (Klauer & Zhao, 2004). Die Aufrechterhaltung der Informationen scheint dabei unabhängig von der zentralen Exekutive abzulaufen, während die Manipulation der Informationen Ressourcen dieses Systems beansprucht (Bruyer & Scailquin, 1998). Hinsichtlich der Behaltensleistung räumlicher Informationen wurden weiterhin Interferenzen gefunden, wenn die Probanden während einer gleichzeitig durchzuführenden Aufgabe spontane Augenbewegungen (Baddeley, 1986) oder Armbewegungen (Quinn, 1994) ausführten und sogar, wenn sie sich derartige Bewegungen nur vorstellten (Johnson, 1982). Es wurde zunächst angenommen, dass nicht die Bewegungen an sich, sondern ein Wechsel in der räumlichen Aufmerksamkeit die gemeinsame Quelle der Interferenzen darstellen könne. So konnte Smyth (1996) auch nachweisen, dass allein der Wechsel in der räumlichen Aufmerksamkeit zu Interferenzen führte, also auch in Abwesenheit von Augenbewegungen. Awh und Jonides (2001) nehmen an, dass räumliche Ziele aktiv aufrechterhalten werden können, indem die Aufmerksamkeit immer wieder zwischen den jeweiligen Zielorten wechselt. Dieser Mechanismus soll die Grundlage der Rehearsal-Funktion des räumlichen Arbeitsgedächtnisses darstellen. Spätere Untersuchungen (Lawrence, Myerson, & Abrams, 2004; Pearson & Sahraie, 2003) zeigten jedoch, dass Augenbewegungen die Behaltensleistungen stärker beeinträchtigten als räumliche Aufmerksamkeitswechsel. Demnach scheinen räumliche Beziehungen auch auf okkulomotorischer Ebene repräsentiert zu werden, wobei die genaue Form dieser Repräsentanz noch ungeklärt ist.

Insgesamt ist aufgrund der empirischen Evidenz davon auszugehen, dass das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis in visuelle und räumliche Subkomponenten unterteilt werden kann und dass jede dieser Subkomponenten über separate passive Speicher-

funktionen und Mechanismen zur Aufrechterhaltung und Manipulation verfügt. Die Manipulation von Informationen beansprucht Ressourcen der zentralen Exekutive, während die Aufrechterhaltung durch die komponenteneigene Rehearsal-Funktion geleistet wird. Das räumliche Arbeitsgedächtnis weist zudem gemeinsame Ressourcen mit der räumlichen Aufmerksamkeit und einem okkulomotorischen Kontrollprozess auf.

3.2.3 Das zentrale Exekutivsystem

Baddeley (1996b) beschreibt das Exekutivsystem als einen zentralen Prozessor mit begrenzter Kapazität zur Steuerung der Aufmerksamkeit. Er operiert an der Schnittstelle zwischen verbalem und visuell-räumlichem Subsystem auf der einen Seite und dem Langzeitgedächtnis auf der anderen Seite. Das zentrale Exekutivsystem hat Zugang zu den wahrgenommenen Informationen aus der Umwelt und zu Informationen des episodischen Gedächtnisses. Dadurch wird ein adäquates Modell oder eine Repräsentation einer gegebenen Situation aufgebaut, auf dessen Grundlage eine angemessene Handlung geplant und initiiert werden kann. Die Informationen werden „online“ gehalten und ständig aktualisiert, womit für einen reibungslosen Ablauf vieler alltäglicher kognitiver Aufgaben gesorgt wird. Zu diesen Aufgaben werden u.a. flexible Handlungsplanung, logisches Schlussfolgern und Problemlösen, Entscheidungen fällen, Rechnen und langfristiges Lernen gezählt (vgl. Della Sala & Logie, 1993).

Folgende Funktionen werden von Baddeley (1996a) als grundlegend für das zentrale Exekutivsystems postuliert:

Die Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu kontrollieren, zu teilen und zu wechseln, um selektiv auf vorgegebene Stimuli reagieren zu können. So kann zwischen verschiedenen Abrufstrategien gewechselt werden, was auch die Inhibition reflexartiger Antworten umfasst. Weiterhin koordiniert es die Aktivität spezialisierter Subsysteme untereinander, sowie den Informationsfluss zwischen den Subsystemen und dem Langzeitgedächtnis. Schließlich weist es die Fähigkeit auf, Informationen aus dem Langzeitgedächtnis zu selektieren und diese zu manipulieren. Ungeklärt ist bislang die Frage, ob es sich bei diesem System um verschiedene Operationen eines einzigen Kontrollmechanismus

handelt, was eine Art Homunkulus implizieren würde, oder ob von einem so genannten „Exekutivkomitee mit voneinander unabhängigen Mitgliedern“ auszugehen ist.

Baddeley (1990) betrachtet das von Norman und Shallice (1986) entwickelte Modell zur Aufmerksamkeitskontrolle, das *supervisory attentional system (SAS)*, als möglichen konzeptuellen Rahmen für das zentrale Exekutivsystem. Nach diesem Modell werden Routinehandlungen durch das modalitätsunabhängige *contention scheduling system* mittels Repräsentationen von Antwortprogrammen in Form von Schemata aktiviert und aufrechterhalten. Das SAS wird dann aktiviert, wenn situativ bedingte, nicht routinemäßige Abläufe oder Verhaltensweisen erforderlich sind. Bestehende Schemata werden blockiert oder verändert und unangemessene oder aufgabenirrelevante Antworten im Sinne von Perseverationen werden unterdrückt. So können alternative Verhaltensweisen generiert und aktiviert werden, um neuen Anforderungen gerecht zu werden. Einzelne Funktionen der zentralen Exekutive wurden beispielsweise unter Anwendung des dual-task-Paradigmas untersucht. So konnten gezeigt werden, dass Alzheimer Patienten bei der isolierten Durchführung von Aufgaben zur phonologischen Schleife und zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis kaum Einbußen zeigten, während ihre Leistung bei der simultanen Durchführung beider Aufgaben dramatisch absank (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie, & Spinnler, 1991). Die Ergebnisse belegen, dass das zentrale Exekutivsystem im Sinne von Aufmerksamkeitsverteilung an der Koordination beider Subsysteme beteiligt ist, dass es eine begrenzte Kapazität aufweist und dass Alzheimer Patienten, neben ihren Gedächtnisproblemen, ein Defizit hinsichtlich dieser Koordinationsfunktion aufweisen (Baddeley, 1996a).

3.2.4 Untersuchungsansätze

Für die Untersuchung von Arbeitsgedächtnisfunktionen wurden vielfältige Aufgaben verwendet, die insbesondere kognitive Prozesse erfassen, die der Speicherung, Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen dienen. In der Schizophrenieforschung kamen jedoch auch Verfahren zur Anwendung, die zwar einige Aspekte des Arbeitsgedächtnisses überprüfen, aber darüber hinaus weitere kognitive Funktionen ansprechen, weshalb sie nicht als reine „Arbeitsgedächtnistests“ angesehen werden

können. In seinem Überblicksartikel weist Keefe (2000) auf mögliche Fehlinterpretationen hin, die zu einer Überschätzung der Bedeutung von Defiziten im Arbeitsgedächtnis führen könnten. Im Folgenden wird daher eine Übersicht über gebräuchliche Verfahren zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisfunktionen schizophrener Patienten gegeben.

Eine einfache Aufgabe zur Testung des verbalen Arbeitsgedächtnisses stellt die Zahlenmerkspanne dar, bei der vorgegebene Zahlenreihen nachgesprochen werden sollen. Der Schwierigkeitsgrad steigt mit der zunehmenden Anzahl an Ziffern. Die vorwärts-Bedingung testet vor allem die Aufrechterhaltung des Materials, während die rückwärts-Bedingung zusätzlich Manipulationsprozesse erfasst, da eine Reorganisation des Materials erforderlich ist. Faktorenanalytische Untersuchungen zeigten, dass beide Tests vielfach auf unterschiedlichen Faktoren laden (Ramsay & Reynolds, 1995). In Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren ließ sich nachweisen, dass beide Tests linkshemisphärische Regionen aktivieren. Die Zahlenmerkspanne rückwärts aktiviert hingegen zusätzlich den dorsolateralen präfrontalen Cortex (Hoshi et al., 2000).

Als eine weitere klassische Aufgabe wird das Brown-Peterson-Paradigma (*BPP*) beschrieben (Peterson & Peterson, 1959). In der Originalform werden den Probanden verbale Stimuli vorgegeben, die sie nach einem kurzen Zeitintervall (*delay*) wiedergeben sollen. Das Intervall wird mit einer konkurrierenden Ablenkungsaufgabe gefüllt, beispielsweise in 3er-Schritten rückwärts rechnen. Da die Schwierigkeit und die Ähnlichkeit der Interferenzaufgabe mit dem zu behaltenden Material die Behaltensleistung wesentlich beeinflussen (Kroll & Kellicutt, 1972; Pellegrino, Siegel, & Dhawan, 1976; Posner & Rossmann, 1965; Wickelgren, 1965), bietet das BPP keinen Weg zur Untersuchung von Spurenerfallsprozessen, sondern ist als geeignetes Verfahren zur Untersuchung von Rehearsal-Prozessen für die kurzfristige Aufrechterhaltung von Informationen unter Interferenzbedingen anzusehen (Vallar & Baddeley, 1982). Die Bewältigung der Aufgaben erfordert eine Verteilung der Aufmerksamkeit, die bei schwierigeren Interferenzaufgaben eine Beteiligung der zentralen Exekutive einschließt (Tsiakas, Gagnon, Awad, & Messier, 2004).

Das Sternberg-Paradigma (Sternberg, 1966) gilt als ein Verfahren, das reine Aufrechterhaltungsfunktionen anspricht. Es zählt zu den so genannten „*item-recognition-tests*“. Hierbei wird ein Stimulusset (etwa drei bis neun Buchstaben) präsentiert, das der Proband aufrechterhalten soll. Nach einem kurzen Intervall wird ein neuer Reiz dargeboten und der Proband soll so schnell wie möglich entscheiden, ob dieser Reiz zum zuvor präsentierten Set gehört oder nicht. Ein weiteres Verfahren zur Untersuchung des verbalen Arbeitsgedächtnisses stellt der „*letter-number-test*“ (Wechsler, 1997) dar, bei dem Zahlen und Buchstaben durcheinander präsentiert werden (Bsp.: 7–F-3-K-8-B). Der Proband soll anschließend die Zahlen und Buchstaben in aufsteigender bzw. alphabetischer Reihenfolge umsortieren und wiedergeben (Bsp.: 3-7-8-B-F-K). Dieses Verfahren stellt kein reines Verfahren zur Überprüfung der Funktion der phonologischen Schleife dar, sondern involviert Prozesse, die über die reine Aufrechterhaltung hinausgehen (Twamley, Palmer, Jeste, Taylor, & Heaton, 2006).

Aufgrund dieser unterschiedlichen kognitiven Anforderungen ist eine Abgrenzung der Untersuchungsansätze, die Prozesse der Aufrechterhaltung prüfen, von so genannten Manipulationsparadigmen sinnvoll und notwendig. Letztere beanspruchen zusätzliche kognitive Prozesse, wie Umstrukturierungen und ein kontinuierliches Abgleichen des zu behaltenden Materials, das Generieren von Lösungen oder auch die Inhibition von Antwortalternativen sowie die Koordination von mehreren Aufgaben. Die Bewältigung derartiger Aufgaben erfordert somit eine hohe Beteiligung exekutiver Funktionen, zusätzlich zu einer modalitätsspezifischen Beteiligung der verbalen oder visuell-räumlichen Subkomponente in Abhängigkeit vom jeweils dargebotenen Material. In Anlehnung an Fletcher und Henson (2001) können diese Aufgaben grob in fünf Gruppen unterteilt werden: Umsortierungsaufgaben (*reordering-tasks*), wie der bereits beschriebene letter-number-test, Generierungsaufgaben (*generation-tasks*), Doppelbelastungsaufgaben (*dual-task-Paradigma*), Planungsaufgaben (*planning-tasks*) und so genannte *n-back*-Aufgaben.

Zu den Generierungsaufgaben zählen beispielsweise das Generieren zufälliger Abfolgen von Zahlen oder auch das zufällige Drücken von Tasten (*random generation*) und Tests

zur verbalen Flüssigkeit (*verbal fluency*), bei denen Probanden innerhalb einer bestimmten Zeit möglichst viele Objekte einer bestimmten Kategorie (z.B. Tiere) oder Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben nennen sollen. In seinem Übersichtsartikel beschreibt Baddeley (1996a) spezifische Interferenzen zwischen Generierungsaufgaben und Aufgaben, die exekutive Funktionen beanspruchen. Das zufällige Generieren von Zahlen, das hohe Anforderungen an die Fähigkeit zur Inhibition automatisierter Antworten stellt, wurde beispielsweise durch gleichzeitiges Schachspielen, durch Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit und durch die Bewältigung einer modifizierten Form des Trail Making Tests (Reitan, 1992) beeinträchtigt. Bei der Version B des Trail Making Tests (*TMT B*) sollen Probanden so schnell wie möglich Zahlen und Buchstaben abwechselnd und in aufsteigender Folge miteinander verbinden (Bsp.: 1-A-2-B-3-C-4-D-usw.). Die Bewältigung dieser Aufgabe stellt hohe Anforderungen an die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit schnell von einer Kategorie zur anderen hin- und herlenken zu können (*set-shifting*). Die Tests zur verbalen Flüssigkeit werden mit Prozessen der Suche und des Abrufs von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis in Verbindung gebracht und erfordern ebenfalls die Inhibition von inadäquaten Antwortalternativen (Baddeley, Lewis, Eldridge, & Thompson, 1984). Patienten mit Frontalhirnläsionen schneiden im Trail Making Test und bei Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit typischerweise schlechter ab (Lezak, 1995; Perret, 1974).

Bei den Aufgaben zum dual-task-Paradigma sollen Probanden zwei Handlungen simultan durchführen, wodurch sich die Kapazität zur Aufmerksamkeitsverteilung für die Koordination zweier Aufgaben untersuchen lässt. Geteilte Aufmerksamkeit wird als bedeutsame Funktion des zentralen Exekutivsystems beschrieben, die beispielsweise bei Alzheimer-Patienten beeinträchtigt ist (Baddeley et al., 1991). Baddeley, Della Sala, Papagno und Spinnler (1997) fanden aber auch, dass Patienten mit Frontalhirnläsionen, die schlechter bei dual-task-Aufgaben abschnitten, bei anderen exekutiven Tests gleich gute Leistungen aufwiesen wie Frontalhirnpatienten ohne Leistungsbeeinträchtigung bei dual-task-Aufgaben. Beide Gruppen unterschieden sich nicht bei der Bewältigung von Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit und des Wisconsin-Card-Sorting-Tests (*WCST*) (Heaton, 1981). Die Autoren schlussfolgerten, dass exekutive Funktionen nicht bei allen Patienten mit Frontalhirnläsionen gleichermaßen gestört sind und dass die verwendeten

Verfahren unterschiedliche Aspekte exekutiver Funktionen abbilden. Dabei involvieren manche der Verfahren zusätzlich komplexe kognitive Prozesse.

Zu den Planungsaufgaben, die komplexe Problemlösestrategien erfordern und in der Schizophrenieforschung zur Anwendung kommen, zählen u.a. der WCST und der „Tower of London“ (*ToL*). Beim WCST besteht die Aufgabe darin, anhand der Eigenschaften von dargebotenen Kärtchen (Farbe, Form, Anzahl) Regeln zu erkennen. Wenn sich die Regel der Darbietung ändert, sollte der Proband diese Änderung möglichst schnell erfassen. Das Beibehalten einer falschen Strategie wird als Perseveration bezeichnet. Die exekutiven Funktionen, die mit dem WCST gemessen werden sollen, umfassen abstraktes Denken, Schlussfolgern, Konzeptbildung, Entscheidungsfindung und strategisches Handeln. Die Interpretation der Ergebnisse des WCST im Sinne von Arbeitsgedächtnisleistungen ist dadurch erschwert, dass dieser Test ein multidimensionales Verfahren darstellt, das mit verschiedenen kognitiven Leistungen korreliert, die über die grundlegenden Funktionen hinausgehen, die dem zentralen Exekutivsystem zugeschrieben werden (Dehaene & Changeux, 1991; Pukrop et al., 2003; Sullivan et al., 1993). Dem WCST wird eine Sensitivität für Dysfunktionen im dorsolateralen präfrontalen Cortex zugeschrieben, sowohl bei neurologischen als auch bei psychiatrischen Patienten (zur Übersicht: Van der Does & Van den Bosch, 1992). Mit dem ToL sollen ebenfalls Aspekte der Handlungsplanung, des schlussfolgernden Denkens und der Entscheidungsfindung erfasst werden (Shallice, 1982). Die Aufgabe besteht darin, einen Stapel mit verschiedenen großen Scheiben unter Einhaltung bestimmter Regeln von einem Stab auf einen anderen zu versetzen. Die Schwierigkeit wird durch die Anzahl der Scheiben gesteigert. Je weniger Zeit oder Züge benötigt werden, desto vorausplanender ist das Verhalten und desto schneller wurde die Strategie erfasst, die ein fehlerfreies Umsetzen der Scheiben ermöglicht. Die Bearbeitung dieser Aufgabe geht bei gesunden Probanden mit einer erhöhten Aktivierung des linken frontalen Cortex einher (Andreasen et al., 1992).

Das n-back-Paradigma gilt mittlerweile als klassisches Verfahren zur Überprüfung von Arbeitsgedächtnisleistungen und wurde besonders häufig in der Schizophrenieforschung

eingesetzt. Bei diesen Aufgaben wird eine fortlaufende Serie von verbalen oder nicht-verbalen Stimuli dargeboten und der Proband soll entscheiden, ob der aktuell präsentierte Reiz mit dem n-Durchgänge zuvor dargebotenen Reiz übereinstimmt. Beispielsweise soll der Proband in der 1-back-Bedingung immer dann eine Taste drücken, wenn der aktuelle Reiz dem zuvor dargebotenen Reiz entspricht. In der 2-back-Bedingung soll der aktuelle Reiz dem vorletzten Reiz entsprechen, usw. Die Aufgabe erfordert eine kurzfristige Speicherung und Aufrechterhaltung des dargebotenen Materials, die ständige Aktualisierung des Speicherinhalts und einen permanenten Abgleich der aktuell wahrgenommenen Information mit den jeweiligen Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass es wenig komplex ist und sich somit sehr gut für den Einsatz in Studien mit bildgebenden Verfahren eignet. Dabei kann die Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses einfach variiert werden und es können verschiedene Stimulusmodi bei gleich bleibenden Testanforderungen eingesetzt werden. In einer neueren Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass es bei verschiedenen Versionen des n-back-Paradigmas generell zu einer erhöhten Aktivierung frontaler und parietaler kortikaler Regionen kommt. Verbale Aufgaben gehen mit einer linkshemisphärischen Aktivierung einher, während nonverbale Aufgaben, bei denen Reize lokalisiert werden sollen, vornehmlich rechtshemisphärische Aktivierungsmuster erzeugen (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005).

Auch bei Aufgaben zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis ist die Unterscheidung zwischen Aufgaben hilfreich, die reine Aufrechterhaltungsfunktionen prüfen und Aufgaben, die Manipulationsprozesse beinhalten und somit Funktionen des zentralen Exekutivsystems involvieren. Ein gängiges Verfahren zur Überprüfung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses stellt der Block-Tapping-Test (*BTT*) von Corsi (Milner, 1971) dar. Analog zur Zahlenmerkspanne werden dem Probanden räumliche Sequenzen dargeboten, die nachgetippt werden sollen. Der Schwierigkeitsgrad steigt mit der Länge der dargebotenen Sequenz. Allerdings wiesen Schellig und Hättig (1993) darauf hin, dass auch die Winkelsumme der nachzutippenden Pfade die Lösungswahrscheinlichkeit beeinflusst. So können, je nach Winkelsumme, längere Sequenzen (z.B. sieben Blöcke) einfacher zu reproduzieren sein als kürzere Sequenzen (z.B. sechs Blöcke). Die Autoren unternahmen einen Schritt in Richtung Objektivierung, indem sie die Gestaltung des

Corsi-Bretts, die Instruktion und die Tippsequenzen standardisierten. Die vorwärts-Bedingung testet auch hier vor allem die Aufrechterhaltung des Materials, während die rückwärts-Bedingung zusätzliche Manipulations- und Abgleichprozesse beinhaltet. Smyth und Pendleton (1989) konnten nachweisen, dass die Wiedergabe der räumlichen Sequenzen des BTT mit einer räumlichen Finger-Tapping-Aufgabe interferierte, was für die räumliche Natur des BTT spricht. Weiterhin konnten verminderte Leistungen im BTT wiederholt mit rechtshemisphärischen Läsionen in Zusammenhang gebracht werden (De Renzi, Faglioni, & Previdi, 1977; De Renzi & Nichelli, 1975; Hanley et al., 1991; Vilkki & Holst, 1989). Insbesondere der rechte posteriore Parietalcortex und der rechte präfrontale Cortex werden bei der Durchführung dieser Aufgabe beansprucht (van Asselen et al., 2006). In ähnlicher Weise können mit der Muster-Spanne (*pattern span*) visuelle Arbeitsgedächtnisleistungen für zunehmend komplexere zweidimensionale Muster erfasst werden (Della et al., 1999).

Sehr häufig werden in der Schizophrenieforschung Paradigmen zum räumlichen Arbeitsgedächtnis angewendet, die auf den so genannten „*delayed-response-tasks*“ (DRT) beruhen. Diese Aufgabenart wurde von Goldman-Rakic und ihren Mitarbeitern entwickelt und zunächst in der Primatenforschung angewendet. Später wurden verschiedene modifizierte Versionen auch auf den Humanbereich übertragen. Die Aufgabe erfordert, dass die räumliche Position eines visuell präsentierten Reizes für einen bestimmten Zeitraum „online“ gehalten wird. Nach einem Intervall soll die Lokalisation des Reizes wiedergegeben werden. Es muss also eine interne Repräsentation der räumlichen Position aufgebaut, aufrechterhalten und aktualisiert werden, die als Grundlage für die jeweilige Antwort dient. Einzelableitungen bei Affen wiesen auf eine Beteiligung präfrontaler Neuronen bei der Bewältigung dieser Aufgaben hin (Friedman & Goldman-Rakic, 1994). Gesunde Probanden zeigen während einer DRT eine Aktivierung verschiedener Hirnregionen, insbesondere des rechten präfrontalen Cortex (Baker et al., 1996; Sweeney et al., 1996).

3.2.5 Neuroanatomische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses

Die Vorstellungen über hirnanatomische Lokalisationen von Funktionen des Arbeitsgedächtnisses beruhen auf einer Vielzahl empirischer Studien, so dass mittlerweile relativ präzise Angaben dazu vorliegen. Sowohl anfängliche elektrophysiologische Untersuchungen und Läsionsstudien an Affen als auch neuere Studien mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) weisen auf die herausragende Bedeutung des präfrontalen Cortex (PFC) bei der Realisierung von Arbeitsgedächtnisleistungen hin. Der PFC wird allgemein in einen anterioren frontalen Cortex und einen lateralen frontalen Cortex untergliedert. Der laterale präfrontale Cortex kann weiter in einen dorsolateralen und einen ventrolateralen Anteil unterteilt werden. Die Trennlinie zwischen diesen beiden Anteilen bildet der Sulcus frontalis inferior. Somit umfasst der dorsolaterale präfrontale Cortex (dlPFC) Teile des Gyrus frontalis superior und medialis, was den Brodman-Arealen (BA) 9 und 46 entspricht. Der ventrolaterale präfrontale Cortex (vlPFC) erstreckt sich weitgehend über den Gyrus frontalis inferior und umschließt somit die Brodman-Areale 44, 45 und 47.

In der Erforschung von Hirnstrukturen, die an Arbeitsgedächtnisfunktionen beteiligt sind, kamen viele der bereits beschriebenen Aufgaben zur Anwendung, die zumeist mit bildgebenden Verfahren kombiniert wurden. Anhand der jeweiligen Aktivierungsmuster werden Rückschlüsse auf beteiligte Hirnregionen gezogen. Der Begriff des Arbeitsgedächtnisses weist in unterschiedlichen Forschungsrichtungen eine unterschiedliche Konnotation auf. Um die jeweiligen Ergebnisse integrieren und bewerten zu können, wird in der Folge die Unterscheidung aufgegriffen, die Manipulationsaufgaben von Aufgaben abgrenzt, der Speicherung und Aufrechterhaltung dienen. In den Begrifflichkeiten des Modells von Baddeley korrespondiert dies mit der Differenzierung zwischen den Subsystemen für die Speicherung und Aufrechterhaltung von Informationen und dem Exekutivsystem, das für eine weitere Verarbeitung der gespeicherten Information zuständig ist. Die Unterscheidung der Aufgabentypen geht auf die Theorie von Petrides (1995) zurück. Er versucht, alternativ zur Annahme modalitätsspezifischer Funktionen des Frontalcortex (Goldman-Rakic, 1995), die Funktionsweise dieses Areals in Abhängigkeit von zu bewältigenden kognitiven Anforderungen zu erklären.

Petrides nimmt an, dass Prozesse des Arbeitsgedächtnisses unterschiedlich im dlPFC und vlPFC lokalisiert sind. Während der vlPFC eher der Aufrechterhaltung von Informationen dient, sollen Manipulationsvorgänge vornehmlich von den Strukturen des dlPFC bewältigt werden. Diese Annahmen, die ursprünglich tierexperimentellen Studien entstammen, konnten durch Untersuchungen mit hirnerkrankten Patienten und bildgebenden Verfahren gestützt werden (D'Esposito & Postle, 1999; D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999; Owen, Downes, Sahakian, Polkey, & Robbins, 1990; Petrides & Milner, 1982). Es wurde aber auch gefunden, dass bei gesunden Probanden mit Zunahme der Gedächtnisbelastung (*working memory load*) eine Ausdehnung der Aktivierung über den vlPFC hinaus auf den dlPFC erfolgte (Rypma, Berger, & D'Esposito, 2002; Rypma & D'Esposito, 1999). Die Autoren nehmen an, dass die Aufrechterhaltung von Informationen zwar generell über den vlPFC erfolgt, während der dlPFC insbesondere dann an der Aufrechterhaltung von Informationen beteiligt ist, wenn strategische Aufbereitungen der Informationen mittels „*chunking*“ oder Umsortierung für eine bessere Behaltensleistung bei überschrittener Kapazitätsgrenze erforderlich sind.

Phonologische Schleife

Hinsichtlich der Aufrechterhaltung verbaler Informationen wurden erhöhte Aktivitätsmuster in verschiedenen linkshemipärischen Regionen gefunden, die Teile des Parietalcortex, prämotorische Regionen und den vlPFC umfassen (Awh et al., 1996; Smith & Jonides, 1997). Untersuchungen, die direkt zwischen Speicherung und Aufrechterhaltung unterschieden, fanden erhöhte Aktivitätsmuster für einfache Speichervorgänge im inferioren und superioren Parietalcortex (BA 7 und 40). Aufgaben, die ein inneres Rehearsal erforderten, führten jedoch zu einer erhöhten Aktivität im linken vlPFC (BA 44 und 45) (Awh et al., 1996; Chein & Fiez, 2001). Die Bereiche BA 44 und 45 umfassen das Broca-Areal, das wesentlich an der Sprachmotorik, Lautbildung, Lautanalyse und Artikulation beteiligt ist. Neuere Untersuchungen weisen auf eine differenzierte Beteiligung parietaler Regionen bei der Bewältigung verbaler Arbeitsgedächtnisaufgaben hin (Ravizza, Delgado, Chein, Becker, & Fiez, 2004). Bei der Durchführung von n-back-Aufgaben kommt es zu einer Aktivierung des linken ventrolateralen posterioren Parietalcortex (vlPPC) in Abhängigkeit von der Materialart,

während der dorsolaterale PPC eine bilaterale Aktivierung mit zunehmender Gedächtnisbelastung unabhängig von der Materialart aufweist. Die Autoren gehen davon aus, dass der linke vLPPC eine Funktion für das Enkodieren, Umkodieren und Speichern verbaler Materialien bereitstellt. Hingegen sei der dorsolaterale PPC für die Aufrechterhaltung und das Aktualisieren von Informationen unabhängig von der Materialart zuständig und unterstützt somit in Verbindung mit dem präfrontalen Cortex exekutive Funktionen. Die Befunde entsprechen dem Modell einer phonologischen Schleife als links lateralisiertes Netzwerk, bestehend aus Broca-Areal, lateralem präfrontalen Cortex, supplementärem Motorareal und inferiorem Parietalcortex. Dabei besteht eine enge Verbindung der verbalen Rehearsal-Funktion mit dem linken vLPFC, während der passive phonologische Speicher insbesondere von der Funktion des inferioren Parietalcortex unterstützt wird. Eine zusätzliche Beteiligung des Cerebellums an diesem Netzwerk wird von verschiedenen Autoren angenommen (Gruber, Gruber, & Falkai, 2005; Smith & Jonides, 1999).

Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

In einem direkten Vergleich zwischen Aufgaben zur Aufrechterhaltung von verbalen und visuell-räumlichen Informationen konnten Smith, Jonides und Koeppel (1996) eine Aktivierung analoger Netzwerkstruktur ermitteln, die eine links-rechts-Lateralisierung aufwies. Visuell-räumliche Aufgaben gingen mit erhöhten Aktivitätsmustern im rechten vLPFC, in dorsalen prämotorischen Arealen und im rechten Parietalcortex (BA 40 und 7) einher. Wurde die Aufrechterhaltung visueller und räumlicher Informationen direkt miteinander verglichen, so zeigte sich eine stärkere Beteiligung des linken posterioren Parietalcortex und des linken inferioren Temporalcortex bei visuellen Aufgaben und eine erhöhte rechtshemisphärische Aktivität des vLPFC, des posterioren Parietalcortex, des anterioren Occipitalcortex und prämotorischer Areale bei räumlichen Aufgaben (Smith & Jonides, 1995).

Schwieriger ist es, beteiligte Hirnareale für die passive Speicherung und die aktive Rehearsal-Funktion des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses voneinander abzugrenzen. Awh und Jonides (2001) gehen bei der Aufrechterhaltung räumlicher Informationen von einer aufmerksamkeitsbasierten Rehearsal-Funktion aus (s. Kap. 3.2.2).

Diese soll mit cortikalen Strukturen in Verbindung stehen, die räumliche Aufmerksamkeitsprozesse unterstützen. Dabei wird insbesondere von einer Beteiligung des rechten PPC ausgegangen. In einer fMRT-Studie mit gesunden Probanden konnten entsprechende Aktivierungsmuster in diesem Areal nachgewiesen werden (Postle, Awh, Jonides, Smith, & D'Esposito, 2004). Demnach könnten visuelle Informationen als abstrakte oder objektbezogene Repräsentationen im occipitalen und temporalen Cortex gespeichert sein. Die räumliche Organisation dieser Informationen würde über assoziative Verbindungen zwischen diesen Regionen und dem rechten Parietalcortex hergestellt. Die Aufrechterhaltung und das Erneuern räumlicher Gedächtnisinhalte wäre dann über die Aufmerksamkeit steuernde Funktion des rechten Parietalcortex vermittelt, die in enger Verbindung zu prämotorischen Arealen und insbesondere zum rechten vIPFC steht.

Neuere Studien gehen von einer zusätzlichen Beteiligung der frontalen Augenfelder (BA 8) aus. Curtis et al. (2004) bestätigten einerseits eine Aktivierung eines frontoparietalen Netzwerks während visuell-räumlicher Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis. Andererseits konnten sie aber auch mittels zeitlicher Auflösung der Aktivierungsmuster während einer *delayed-matching-to-sample*-Aufgabe genauer bestimmen, welche Areale zu welchem Zeitpunkt der Aufgabenbearbeitung aktiv waren. Sie analysierten die Phase der Einspeicherung, der Aufrechterhaltung während eines Intervalls und den Zeitpunkt vor bzw. während einer motorischen Antwort. Aufgrund ihrer Ergebnisse folgerten die Autoren, dass die Speicherung wahrgenommener räumlicher Informationen zu Beginn des Intervalls mittels eines so genannten „retrospektiven Codes“ vornehmlich durch die Funktion des Parietalcortex bewerkstelligt wird. Die Aufrechterhaltung der räumlichen Positionen erfolgt durch ein Zusammenspiel des PFC mit den frontalen Augenfeldern. Während exakte Positionen durch Aktivität des dIPFC aufrechterhalten werden, sind die frontalen Augenfelder für die Umsetzung der räumlichen Informationen in einen motorischen Handlungsplan verantwortlich. Diese Information wird mittels eines „prospektiven Codes“ in Form eines „sakkadischen Planens“ anhand okkulomotorischer Koordinaten aufrechterhalten.

Zentrale Exekutive

Die Funktionen zur Manipulation von Gedächtnisinhalten werden vornehmlich der Funktion des dlPFC zugeschrieben. Braver et al. (1997) konnten bei einer verbalen n-back-Aufgabe mit ansteigenden Anforderungen erhöhte Aktivitäten im vlPFC (BA 6 und 44), dlPFC (BA 9 und 46), prämotorischen Arealen (BA 4 und 6) und dem Parietalcortex (BA 7 und 40) ermitteln, wobei die Aktivität vornehmlich links lateralisiert war. Die Aktivierung des dlPFC trat hingegen bilateral auf, was für zusätzliche Anforderungen an den dlPFC bei Manipulationsaufgaben spricht.

Smith et al. (1996) verglichen Aktivitätsmuster bei verbalen und räumlichen n-back-Aufgaben und fanden eine erhöhte Aktivität des dlPFC, aber auch des anterioren Frontalcortex (AFC) (BA 10). Dabei scheinen verbale Aufgaben eher den linken dlPFC und räumliche Aufgaben eher den rechten dlPFC zu aktivieren. Verbale Umsortierungsaufgaben aktivierten den dlPFC stärker als Aufgaben zur Aufrechterhaltung (D'Esposito et al., 1999; Postle, Berger, & D'Esposito, 1999). Ebenso stehen Generierungsaufgaben in einem engen Zusammenhang mit Funktionen des dlPFC. So konnte von einer erhöhten bilateralen Aktivität des dlPFC bei random-generation-Aufgaben und von erhöhten Aktivitätsmustern im linken dlPFC bei Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit berichtet werden (Frith, Friston, Liddle, & Frackowiak, 1991). Auch die parallele Durchführung zweier Aufgaben entsprechend dem dual-task-Paradigma erfordert größere Ressourcen des dlPFC als die ausschließliche Durchführung einer einzelnen Aufgabe (D'Esposito et al., 1995). Planungsaufgaben, wie beispielsweise der Tower of London, aktivierten den dlPFC und darüber hinaus auch den AFC (Baker et al., 1996). Auf die Bedeutung des AFC für die Bewältigung komplexer Planungsaufgaben wurde auch von anderen Autoren hingewiesen (Burgess, Veitch, de Lacy, & Shallice, 2000).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass bei der Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben ein frontoparietales Netzwerk aktiviert wird, das je nach Anforderungen spezifische Aktivitätsmuster aufweist. Funktionen der passiven Speicherung stehen in engem Zusammenhang mit dem Parietalcortex, die Aufrechterhaltung und das Wiederauffrischen von Informationen im Sinne eines Rehearsals erfolgt über parietale Anteile und insbesondere über den vlPFC. Hinsichtlich der Aufrechterhaltung von verbalen und

räumlichen Materialien ist von einer Lateralisierung des Netzwerks auszugehen. Während die Rehearsal-Funktion des verbalen Arbeitsgedächtnisses in enger Verbindung zum linken vIPFC steht, scheint die Aufrechterhaltung von räumlichem Material vornehmlich rechtshemisphärisch organisiert zu sein. Bei der Aufrechterhaltung räumlicher Informationen sind neben dem vIPFC jedoch auch der rechte inferiore Parietalcortex mit einer Aufmerksamkeit steuernden Funktion und die frontalen Augenfelder von Bedeutung. Letztere scheinen räumliche Ziele in Form von Sakkaden im Arbeitsgedächtnis aufrechtzuerhalten, insbesondere wenn eine motorische Handlung hinsichtlich der räumlichen Positionen geplant oder initiiert wird. Die Manipulation von Informationen wird vornehmlich durch den dlPFC bewerkstelligt. Inwieweit auch für die Funktionen des dlPFC eine Lateralisierung analog des vIPFC anzunehmen ist, kann bislang noch nicht ausreichend beurteilt werden. Die Koordination verschiedener Prozesse der Informationsverarbeitung bei Aufgaben, die mehrere Teilschritte oder überdauernde Handlungspläne erfordern, beansprucht Funktionen des AFC. Eine zusätzliche Beteiligung des anterioren cingulären Cortex (ACC) wurde gefunden, wenn die Gedächtnisanforderungen sehr hoch waren (Glahn et al., 2002). Diesem Areal kommt demnach eine Funktion bei der Bewältigung von Aufgaben zu, die sehr hohe oder komplexe Anforderungen stellen oder ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern (Callicott et al., 1999; Duncan & Owen, 2000). D'Esposito (2001) wies zudem auf eine Beteiligung subcortikaler Strukturen wie Basalganglien und Thalamus im Rahmen eines arbeitsgedächtnisspezifischen Netzwerks hin.

3.3 Funktionsdefizite des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Erkrankungen

Die Literatur, die eine Beeinträchtigung schizophrener Patienten hinsichtlich ihrer Arbeitsgedächtnisfunktionen belegt, ist mittlerweile sehr umfangreich (Keefe, 2000). Ob die gefundenen Defizite als globale Störung des Arbeitsgedächtnisses beschrieben werden können, oder ob einzelne Komponenten oder Funktionen selektiv gestört sind, ist jedoch weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Auch bei der Beurteilung einzelner Defizite bestehen oftmals noch deutliche Widersprüche. Untersuchungen zu einzelnen Arbeitsgedächtnisfunktionen werden einerseits mit entsprechenden Tests durchgeführt, die sensibel für die jeweilige Komponente oder Funktion sind. Anderer-

seits werden Hirnregionen untersucht, von denen angenommen wird, dass sie die jeweilige Arbeitsgedächtnisfunktion unterstützen.

3.3.1 Verbales Arbeitsgedächtnis und Schizophrenie

Die Funktionen des verbalen Arbeitsgedächtnisses schizophrener Patienten wurden oftmals mit Aufgaben zur seriellen Wiedergabe verbaler Informationen geprüft. Dazu wurden die Zahlenmerkspanne, das Sternberg-Paradigma und auch das Brown-Peterson-Paradigma angewendet. Zur Bewältigung dieser Aufgaben werden die Funktionen des passiven verbalen Speichers und die Rehearsal-Funktion der phonologischen Schleife angesprochen. In einer Vielzahl von Untersuchungen zeigten schizophrene Patienten intakte Leistungen bei der Zahlenmerkspanne (Fitzgerald et al., 2004; Goldberg et al., 1993; Park & Holzman, 1992; Salame, Danion, Peretti, & Cuervo, 1998), während in anderen Studien ebenso konsistent Beeinträchtigungen in diesem Bereich gefunden wurden (Brebion, Amador, Smith, & Gorman, 1998; Conklin, Curtis, Katsanis, & Iacono, 2000; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Perry et al., 2001; Silver, Feldman, Bilker, & Gur, 2003). In einer Metaanalyse zu Gedächtnisstörungen bei schizophrenen Patienten zeigte sich, dass zwar signifikante Beeinträchtigungen bei der Zahlenmerkspanne vorwärts und rückwärts vorliegen. Diese weisen aber relativ geringe Effektstärken gegenüber anderen Defiziten auf (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999). In einer neueren Untersuchung an einer sehr großen Stichprobe konnten ebenfalls geringere Leistungen schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ermittelt werden (Twamley et al., 2006). Die Autoren wiesen aber darauf hin, dass diese Defizite weniger als eine halbe Standardabweichung betragen und daher als milde Beeinträchtigung zu bewerten seien.

Fleming, Goldberg, Gold und Weinberger (1995) zeigten unter Anwendung des Brown-Peterson Paradigmas, dass schizophrene Patienten Wörter schlechter reproduzieren konnten, wenn sie während des Intervalls vorwärts zählen oder rückwärts rechnen sollten. Ohne Interferenz war die Reproduktionsleistung gegenüber Gesunden nicht beeinträchtigt. Somit erscheint die Speicherung und Aufrechterhaltung des verbalen Materials intakt, solange nicht die Rehearsal-Funktion durch articulatory suppression

blockiert wird oder zusätzliche exekutive Anforderungen durch rückwärts rechnen erforderlich sind. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als Dysfunktion des verbalen Arbeitsgedächtnisses auf der Basis verringerter Verarbeitungskapazitäten des zentralen Exekutivsystems, die in einer verminderten Aufmerksamkeitszuwendung für die Bearbeitung beider Aufgaben mündet. Analoge Ergebnisse wurden auch unter Verwendung von Konsonanten-Trigrammen gefunden, die während eines mit Interferenzaufgaben gefüllten Intervalls aufrechterhalten und anschließend reproduziert werden sollten (Stuss et al., 1982; Weinberger & Cermak, 1973). Perry et al. (2001) konnten dagegen keine Beeinträchtigungen bei der Wiedergabe von Konsonanten-Trigrammen nach Interferenzaufgaben ermitteln. Untersuchungen zum akustischen Ähnlichkeitseffekt ergaben, dass schizophrene Patienten keine überproportionale Beeinträchtigung bei der Wiedergabe ähnlich klingender Items aufwiesen. Daher kann von einer intakten Speicherung phonologischer Informationen ausgegangen werden (Elvevag, Weinberger, & Goldberg, 2002). Dagegen zeigten sich in weiteren Studien Defizite bei der seriellen Wiedergabe verbaler Items im Vergleich zu nonverbalen akustischen Informationen in Form von Tönen. Dies spricht für eine spezifische Beeinträchtigung bei der Aufrechterhaltung verbaler Informationen im Vergleich zu nonverbalen akustischen Informationen. (Stevens, Goldman-Rakic, Gore, Fulbright, & Wexler, 1998; Wexler, Stevens, Bowers, Sernyak, & Goldman-Rakic, 1998). Möglicherweise ist davon aber nur eine bestimmte Subgruppe von Patienten betroffen, die nicht nur eine isolierte Störung des verbalen Arbeitsgedächtnisses aufweist, sondern Defizite in der allgemeinen verbalen Gedächtnisleistung (Bruder, Wexler, Sage, Gil, & Gorman, 2004). Andererseits fanden Morice und Delahunty (1996) keine Beeinträchtigung schizophrener Patienten hinsichtlich ihrer Merkspanne für Wörter, während ihre Merkspanne für Sätze merklich reduziert war. Hier war die einfache Speicherung und Aufrechterhaltung von verbalen Items intakt, die Verarbeitung komplexerer verbaler Informationen in Form von Sätzen hingegen vermindert. Dies interpretierten die Autoren als Beeinträchtigung der Funktion des zentralen Exekutivsystems.

Untersuchungen, die überprüfen sollten, ob schizophrene Patienten in ihren verbalen oder nonverbalen Arbeitsgedächtnisfunktionen differentiell beeinträchtigt sind, ergaben uneinheitliche Befunde. Grön (1998) verwendete eine modifizierte Version des Stern-

berg-Paradigmas zur Überprüfung verbaler und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistungen schizophrener Patienten. Er fand insbesondere bei steigenden Anforderungen, die ein aktives Rehearsal erfordern, verminderte verbale Leistungen gegenüber visuell-räumlichen Leistungen. Umgekehrt fanden Salamé et al. (1998) bei Schizophrenen bedeutsamere visuell-räumliche Defizite im Arbeitsgedächtnis im Vergleich zu ihren verbalen Leistungen. Andere Untersuchungen wiederum zeigten annähernd gleichwertige Defizite in beiden Subkomponenten (Barch, Csernansky, Conturo, & Snyder, 2002). In ihrer Metaanalyse zu Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten kamen Lee und Park (2005) zu dem Schluss, dass keine signifikanten Unterschiede in den Effektgrößen für domänenspezifische Arbeitsgedächtnisdefizite vorliegen. Dennoch scheinen die Defizite im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis konsistenter und robuster aufzutreten als im verbalen Arbeitsgedächtnis. Bei der Suche nach funktionellen Abweichungen in Hirnregionen, die entscheidend für die Funktion der phonologischen Schleife sind, interessieren insbesondere Regionen, die den vlPFC und den linken posterioren Parietalcortex umfassen. In einem Großteil der Studien mit bildgebenden Verfahren wird übereinstimmend von intakten Aktivierungsmustern des vlPFC bei schizophrenen Patienten während der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben berichtet. Barch (2005) fand in einer Übersicht von Studien mit n-back-Aufgaben nur einen geringen Anteil von Untersuchungen, in denen defizitäre Aktivierungsmuster im vlPFC ermittelt wurden. Dagegen ließen sich in einigen Untersuchungen Veränderungen in der Funktion des PPC aufzeigen, die entweder als abnormale Aktivierungsmuster zu erkennen waren oder auf eine Dyskonnektion im Netzwerk zum Arbeitsgedächtnis hinwiesen (Barch et al., 2002; Kim et al., 2003; Meyer-Lindenberg et al., 2001). Insgesamt zeigt sich, dass die Funktion der phonologischen Schleife bei schizophrenen Patienten weitgehend intakt zu sein scheint. Die Befunde sprechen allenfalls für eine milde Beeinträchtigung von Speicher- und Rehearsal-Funktion, die insbesondere unter Interferenzbedingungen auftreten. Dysfunktionen des PPC oder beeinträchtigte Verbindungen im gesamten frontoparietalen Netzwerk des Arbeitsgedächtnisses scheinen ausschlaggebend für diese Leistungsminderungen zu sein.

3.3.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis und Schizophrenie

In ihrer wegweisenden Arbeit, die weitere Forschungen zu Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Schizophrenen anstieß, wiesen Park und Holzman (1992) erstmals auf Defizite im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis hin. Sie ermittelten schlechtere Reproduktionsleistungen bei der Bewältigung einer räumlichen delayed-response-Aufgabe. In einer späteren Untersuchung stellten Fleming et al. (1997) zunächst sicher, dass elementare räumliche Fähigkeiten bei schizophrenen Patienten intakt waren. Anschließend untersuchten sie die Patienten mit einer räumlichen delayed-response-Aufgabe zur Testung von Speicherung und Aufrechterhaltung räumlicher Informationen. Darüber hinaus prüften sie die Aufrechterhaltung und Manipulation räumlicher Informationen anhand der Blockspanne (vorwärts und rückwärts) mit dem Block-Tapping-Test. Sie fanden sowohl die Speicherung als auch Aufrechterhaltung beeinträchtigt, ebenso wie die Manipulation des räumlichen Materials in der rückwärts-Bedingung des BTT. Salamé et al. (1998) fanden ähnliche Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Ihre Patienten zeigten sowohl eine verminderte Merkspanne für visuelle Muster als auch für räumliche Anordnungen in der vorwärts-Bedingung des BTT. Während manche Untersucher ebenfalls beeinträchtigte Blockspannen ermittelten (Chey, Lee, Kim, Kwon, & Shin, 2002; Conklin, Curtis, Calkins, & Iacono, 2005; Rizzo, Danion, Van Der Linden, Grangé, & Rohmer, 1996), zeigten sich schizophrene Patienten in anderen Untersuchungen wiederum unbeeinträchtigt (Kolb & Wishaw, 1983; Nelson et al., 1990; Tamlyn et al., 1992). Klarer scheint die Lage hinsichtlich der Bewältigung von räumlichen delayed-response-Aufgaben zu sein. In weiteren Untersuchungen konnten die bereits beschriebenen Defizite bei der Speicherung und Aufrechterhaltung visuell-räumlicher Informationen bestätigt werden (Carter et al., 1996; Leiderman & Strejilevich, 2004; McDowell et al., 2001; Park, Puschel, Sauter, Rentsch, & Hell, 1999; Snitz, Curtis, Zald, Katsanis, & Iacono, 1999).

Möglicherweise beruhen die beschriebenen Minderleistungen bei schizophrenen Patienten zumindest teilweise auf eine Beeinträchtigung der perzeptuellen Fähigkeiten. Tek et al. (2002) fanden Beeinträchtigungen in der perzeptiven Diskrimination für visuelle und räumliche Reize und verminderte Leistungen in einer visuellen und einer räumlichen delayed-response-Aufgabe. Nach individueller Anpassung der Perzeptionsleistungen waren die objektbezogenen Defizite nicht mehr zu ermitteln, während die räumlichen

Beeinträchtigungen weiterhin bestanden. Die Autoren interpretieren die vorhandenen Defizite als Enkodierungsproblem, das zu einer reduzierten Speicherleistung führt. Allerdings konnte die Verminderung von Speicherung und Aufrechterhaltung räumlicher Informationen nicht über eine Beeinträchtigung der Enkodierungsfunktion erklärt werden. Ebenso stellten Lencz et al. (2003) fest, dass die Defizite bestehen blieben, auch wenn die perzeptuellen Unterschiede zwischen den Gruppen kontrolliert wurden. Tek et al. (2002) führen diese Defizite auf eine Dysfunktion im posterioren Parietalcortex zurück, der an visuell-perzeptiven Prozessen beteiligt ist und auf Dysfunktionen in präfrontalen Arealen, die bedeutsam für die aktive Aufrechterhaltung der Informationen sind.

Beim direkten Vergleich zwischen Aufrechterhaltung und Manipulationen von Informationen wurden ebenfalls verminderte Reproduktionsleistungen schizophrener Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden gefunden (Kim, Glahn, Nuechterlein, & Cannon, 2004). Mit steigenden Anforderungen an die Gedächtnisleistung sank die Wiedergaberate in beiden Gruppen gleichermaßen, was darauf schließen lässt, dass keine weitere Beeinträchtigung bei hohen Gedächtnisanforderungen auftritt. Ein proportional stärkerer Leistungsabfall wurde hingegen gefunden, wenn das Material zusätzlich manipuliert werden sollte. Dieser Effekt trat sowohl für verbale als auch für visuell-räumliche Aufgaben auf. Dieses Ergebnis spricht wiederum mehr für ein modalitätsunabhängiges Defizit bei der Speicherung und Aufrechterhaltung von Informationen und darüber hinaus für eine besonders ausgeprägte Beeinträchtigung der Fähigkeit zur Manipulation dieser Information und damit des zentralen Exekutivsystems. Cannon et al. (2005) konnten unter Anwendung desselben Untersuchungsaufbaus in Kombination mit bildgebenden Verfahren diese Ergebnisse replizieren. Sie fanden darüber hinaus eine stärkere Aktivierung des dlPFC (BA 45 und 46) bei gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu schizophrenen Patienten, sowohl bei der Manipulationsaufgabe als auch bei der Aufrechterhaltung von Informationen über einen kurzen Zeitraum hinweg. Diese Befunde stehen in Einklang mit der bereits zitierten Metaanalyse von Lee und Park (2005), die keine bedeutsamen modalitätsspezifischen Unterschiede bei Arbeitsgedächtnisdefiziten schizophrener Patienten ermitteln konnten, aber von einem robusteren Auftreten visuell-räumlicher Beeinträchtigungen berichten.

Insgesamt bestehen einige Hinweise für die Annahme einer gestörten Speicher- und Rehearsal-Funktion bei schizophrenen Patienten hinsichtlich visuell-räumlicher Informationen. Allerdings schlossen einige der Aufgaben zur Aufrechterhaltung von Informationen zusätzlich Interferenzbedingungen während des Intervalls ein. Dies war beispielsweise in der Untersuchung von Park und Holzman (1992) der Fall. Zur Bewältigung dieser Aufgabe ist jedoch eine ausreichende Abschirmung von Interferenzeinflüssen erforderlich, was wiederum eine Funktion der zentralen Exekutive darstellt. Dadurch sind manche Befunde hinsichtlich Speicherung und Aufrechterhaltung visuell-räumlicher Informationen durch exekutive Einflüsse überlagert und somit schwieriger zu interpretieren.

3.3.3 Zentrales Exekutivsystem und Schizophrenie

Konsistenter ist dagegen die empirische Evidenz für eine Beeinträchtigung von kognitiven Prozessen, die mit dem zentralen Exekutivsystem in Zusammenhang gebracht werden. Die Befunde, die gegen ein modalitätsspezifisches Defizit beider Subsysteme bei schizophrenen Patienten sprechen, unterstützen die Annahme eines Defizits in der zentralen Exekutive. Dieses System ist bedeutsam für verschiedenste kognitive Prozesse, unabhängig von der Art des jeweils zu bearbeitenden Materials. Entlang der Unterscheidung zwischen Prozessen der Aufrechterhaltung und der Manipulation von Informationen, belegen die bereits beschriebenen Untersuchungen von Kim et al. (2004) und Cannon et al. (2005) die reduzierte Fähigkeit schizophrener Patienten zur Manipulation von Informationen.

Defizite hinsichtlich der Koordination zweier Aufgaben unter Anwendung des dual-task-Paradigmas sind als Indikator für eine begrenzte Kapazität des zentralen Exekutivsystems bei schizophrenen Patienten zu werten, die sich in einer verminderten Zuweisung von Ressourcen für die parallele Durchführung zweier Aufgaben widerspiegelt (Bressi et al., 1996; Cameron et al., 2002; Leiderman & Strejilevich, 2004; Oram, Geffen, Geffen, Kavanagh, & McGrath, 2005). Nicht alle Untersuchungen konnten diesen Befund bestätigen (Salame et al., 1998; Spindler, Sullivan, Menon, Lim, & Pfefferbaum, 1997), allerdings traten in der Untersuchung von Spindler et al. (1997)

Bodeneffekte auf, so dass eine weitere Beeinträchtigung nicht mehr ermittelt werden konnte. Salamé et al. (1998) fanden insbesondere bei Patienten mit einer verminderten kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit Defizite in allen drei Komponenten des Arbeitsgedächtnisses, während schneller verarbeitende Patienten sich von Gesunden nur noch in der Merkspanne für visuelle Muster und in einer Generierungsaufgabe (random generation) unterschieden, nicht jedoch bei der dual-task-Aufgabe. Die Interpretation der Autoren lautete, dass kognitive Verlangsamung einen moderierenden Einfluss auf Arbeitsgedächtnisleistungen aufweise, allerdings konnte ein Einfluss der Medikation auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Verbale Flüssigkeit und der Trail Making Test werden auch als „Frontalhirntests“ bezeichnet und stehen in Verbindung mit Läsionen des PFC (Kolb & Wishaw, 1993; Liddle & Morris, 1991). Bei schizophrenen Patienten wurden Beeinträchtigungen sowohl hinsichtlich der verbalen Flüssigkeit (Cameron et al., 2002; O'Leary et al., 2000; Stolar, Berenbaum, Banich, & Barch, 1994) als auch bei der Durchführung des TMT (Mahurin et al., 2006; Mahurin, Velligan, & Miller, 1998; O'Leary et al., 2000) gefunden, wobei die Leistungen in beiden Testverfahren eng mit der Ausprägung der Negativsymptomatik verknüpft sind. Weiss et al. (2006) sehen die Ursache für die reduzierte Wortflüssigkeit bei Schizophrenen in einer verminderten Lateralisierung von Sprachfunktionen. Während gesunde Probanden eine erhöhte linkshemisphärische Aktivierung im Broca-Areal (BA 44 und 45) aufwiesen, war die Aktivierung bei schizophrenen Patienten bilateral über beide Hemisphären verteilt. Dies galt sowohl für stabilisierte Patienten als auch für unmedizierte Patienten in der akuten Phase (Weiss et al., 2004; Weiss et al., 2006). Spence (2000) wies bei dieser Patientengruppe zudem auf eine Dyskonnektion zwischen ACC und linken dlPFC bei der Generierung von Wörtern hin. Für die Spezifität dieses Defizits bei schizophrenen Patienten sprechen unterschiedliche Aktivierungsmuster im Vergleich zu bipolar gestörten Patienten (Curtis et al., 2001).

Komplexere exekutive Anforderungen wie Problemlösen, Handlungsplanung, Aufrechterhalten einer Strategie und Grad der Umstellungsfähigkeit wurden bei schizophrenen Patienten mehrfach mit dem Tower of London untersucht (Goldberg, Saint-Cyr, &

Weinberger, 1990; Morice & Delahunty, 1996; Perry et al., 2001). Die Patienten zeigten hierbei durchgängige Einschränkungen, die sogar unter dem Leistungsniveau von Patienten mit frontalen Läsionen lagen (Pantelis et al., 1997) und mit einer verminderten Aktivierung im medialen frontalen Cortex einhergingen (Andreasen et al., 1992). Zur Prüfung der Problemlöse- und Abstraktionsfähigkeit sowie der Fähigkeit zum Strategiewechsel wird der WCST als „exekutiver Test“ eingesetzt. Schon frühe Untersuchungen belegten Defizite schizophrener Patienten bei der Durchführung dieses Tests, die meist mit einem Hypometabolismus im frontalen Cortex einhergingen (Goldberg, Weinberger, Berman, Pliskin, & Podd, 1987; Weinberger, Berman, & Zec, 1986). Obwohl der WCST ein sehr komplexes Verfahren darstellt, mit dem mehr als reine Arbeitsgedächtnisleistungen untersucht werden (Pukrop et al., 2003), konnte nachgewiesen werden, dass die beeinträchtigte Arbeitsgedächtnisleistung schizophrener Patienten in engem Zusammenhang mit ihrer Testleistung im WCST stehen (Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg, & Weinberger, 1997). So korrelierten verbale Arbeitsgedächtnisleistungen (letter-number-span) positiv mit der erreichten Kategorienganzahl, während Aufmerksamkeit und verbale Flüssigkeit negativ mit der Anzahl der Perseverationen zusammen hingen. Die Korrelationen waren bei Patienten höher als bei Kontrollprobanden. Die Leistungsunterschiede verschwanden, wenn der Einfluss des letter-number-span-Tests statistisch kontrolliert wurde. Demnach trugen die Defizite im verbalen Arbeitsgedächtnis schizophrener Patienten wesentlich zu ihren geringeren Leistungen im WCST bei. Die Autoren folgerten, dass Arbeitsgedächtnisfunktionen notwendig, aber nicht hinreichend für die erfolgreiche Bearbeitung dieses Test seien.

Insgesamt schienen die Befunde von Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren während der Durchführung exekutiver Aufgaben die Hypothese von einer „Hypo-frontalität“ bei schizophrenen Störungen zu bestätigen. Unter Anwendung des WCST, des n-back-Paradigmas oder mentaler Rechenaufgaben wurden vielfach verminderte Aktivierungen im dIPFC im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden (Barch, Sheline, Csernansky, & Snyder, 2003; Carter et al., 1998; Hugdahl et al., 2004; Perlstein, Dixit, Carter, Noll, & Cohen, 2003; Weinberger et al., 1986). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Befunden zur Zytoarchitektur des PFC. Selemon, et al. (1995) fanden die Gesamtzahl präfrontaler Neuronen im Vergleich zu Gesunden

unverändert, allerdings war die Verzweigung von Dendriten wesentlich verringert. Diese Reduktion des interneuronalen Neuropils wird mit einer dopaminergen Hypoaktivität der Pyramidenzellen des PFC in Verbindung gebracht, was zu einer Verminderung der neuronalen Konnektivität führen soll. Selemon und Goldman-Rakic (1999) sehen darin eine Basis für die Symptomatik und die kognitiven Dysfunktionen schizophrener Patienten. Obwohl viele Befunde in der Schizophrenieforschung für eine verminderte Aktivität des PFC bei der Durchführung exekutiver Aufgaben sprechen, liegen aber auch kontroverse Ergebnisse vor. So wurden in einigen Studien keinerlei Veränderungen in der Aktivierungsrate im Vergleich zu Gesunden gefunden (Kindermann, Brown, Zorrilla, Olsen, & Jeste, 2004; Walter et al., 2003). Andere Studien ermittelten sogar eine verstärkte Zunahme der Aktivierung des dlPFC (Callicott et al., 2000; Callicott et al., 2003b; Jansma, Ramsey, van der Wee, & Kahn, 2004).

Eine mögliche Erklärung dieser diskrepanzen besteht darin, dass die unterschiedliche Aktivierung des dlPFC abhängig von der Belastung des Arbeitsgedächtnisses ist. Bei Gesunden verläuft die Aktivierungskurve in einer invertierten U-Form. Die Aktivierung steigt mit zunehmenden working-memory-load an, erreicht bei maximaler Auslastung einen Gipfel und fällt bei Überschreiten der Kapazitätsgrenze wieder ab (Braver et al., 1997; Callicott et al., 1999). Callicott et al. (2003b) nehmen an, dass der Zusammenhang zwischen Aktivierung und memory-load bei Schizophrenen anders aussehen könnte. So könnten schizophrene Patienten eine gleich verlaufende Aktivierungskurve bei verminderter Kapazität des Arbeitsgedächtnisses aufweisen, bei der es bei einer geringeren Belastung zu einem früheren Anstieg, einem früheren Gipfel und früheren Abfall der Aktivierung kommt. In einer neueren Metaanalyse zu n-back-Studien bei Schizophrenen konnte die Hypothese der Hypofrontalität bestätigt werden, was auf eine begrenzte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses hinweist (Glahn et al., 2005). Allerdings wurde auch eine verstärkte Aktivierung des ACC (BA 32) sowie linker frontaler Polregionen (BA 10) gefunden. Die Autoren weisen darauf hin, dass die veränderten Aktivitätsmuster nicht auf den dlPFC beschränkt sind und stellen die Spezifität pathophysiologischer Dysfunktionen für diesen Bereich in Frage.

Da die reduzierte Aktivierung des dlPFC auch mit einer relativen Erhöhung der Aktivität in anderen Hirnregionen assoziiert ist (Callicott et al., 2000), sind alternative Erklärungen im Sinne kompensatorischer Aktivierungsmuster oder Dysfunktionen in der Konnektivität innerhalb des working-memory-Netzwerks möglich. Es bestehen Hinweise dafür, dass auch der Parietalcortex, insbesondere der dorsolaterale inferiore Parietalcortex (dlPPC), wesentlich an der Durchführung exekutiver Aufgaben beteiligt ist (Ravizza et al., 2004) und dass schizophrene Patienten eine beeinträchtigte Funktion in dieser Hirnregion unabhängig von der Art des Materials aufweisen (Barch & Csernansky, 2007). Diese Befunde sprechen für die Hypothese einer frontoparietalen Dyskonnektion bei diesen Patienten (Kim et al., 2003). Andere Autoren fanden im Vergleich zu Gesunden zusätzlich verstärkte Aktivierungsmuster in den Basalganglien und im Thalamus, insbesondere unter steigenden Gedächtnisanforderungen (Callicott et al., 1999; Manoach et al., 2000). Schlosser et al. (2003) konnten eine bei schizophrenen Patienten erhöhte Konnektivität zwischen Thalamus und Frontalcortex nachweisen. Sie nehmen an, dass die Projektionen der Basalganglien zum Frontalcortex über den Thalamus insbesondere für die frühe Phase der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben bedeutsam sind. Andere Regionen, wie der präfrontale und parietale Cortex, würden die Aktivität übernehmen, sobald sich die Performanz verbessert. In einer neueren Untersuchung an gesunden Probanden ließ sich auch eine Abnahme der Aktivierung des Putamens, des Thalamus und des anterioren frontalen Gyrus mit zunehmender Übung bei der Aufgabenbewältigung demonstrieren (Landau, Schumacher, Garavan, Druzgal, & D'Esposito, 2004). So gesehen könnte die Reduktion der Aktivierung in frontostriatalen Verbindungen einen abnehmenden Bedarf widerspiegeln, auf die Regeln und Anforderungen der Aufgabe zu fokussieren, sobald ein Übungseffekt eingetreten ist. Umgekehrt bedeutet die Persistenz der Aktivierung in diesen Bereichen bei schizophrenen Patienten, dass sie sich möglicherweise stärker und länger auf die jeweiligen Anforderungen der Aufgabe konzentrieren müssen bis ein Übungseffekt eintreten kann. Erst danach können entsprechende Aktivierungen in den anderen beteiligten Hirnregionen auftreten. Dadurch könnten auch ineffiziente Aktivierungsmuster im PFC hervorgerufen werden, die sich in den verschiedenen Untersuchungen als Hypo- oder auch Hyperaktivierungen zeigten.

Zusammengefasst ergibt sich aus der Literatur zu Arbeitsgedächtnisstörungen bei schizophrenen Erkrankungen folgendes Bild. Sowohl Speicherung als auch Aufrechterhaltung von verbalen Informationen innerhalb der phonologischen Schleife scheinen milde beeinträchtigt zu sein und treten vornehmlich bei erhöhtem working-memory-load oder unter Interferenzbedingungen auf. Analoge Beeinträchtigungen ergeben sich für die Speicher- und Rehearsalfunktion des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Allerdings stellt sich die Forschungslage hier uneinheitlicher dar, da viele Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis auch exekutive Anforderungen beinhalten. Eine klare Trennung ist jedoch nur schwer herbeizuführen, da jede Manipulationsaufgabe auch immer eine Speicherung der Informationen voraussetzt. Umgekehrt beansprucht die Aufrechterhaltung des Materials über die Rehearsalfunktion auch Ressourcen im Sinne einer verstärkten Aufmerksamkeitszuwendung. Dennoch scheinen die Speichersysteme relativ gering beeinträchtigt zu sein, was auch durch Befunde gestützt wird, die keine bedeutsamen Veränderungen in der Aktivierung des vIPFC und des vlPPC ermitteln konnten. Deutlicher sind die Hinweise für eine Beeinträchtigung schizophrener Patienten bei der Manipulation von Informationen, bei der Koordination zweier parallel durchzuführenden Aufgaben, bei Generierungsaufgaben, bei Aufgaben die einen schnellen Kategorienwechsel erforderlich machen und bei komplexeren exekutiven Aufgaben. Die Aktivierungsmuster von Hirnregionen unterscheiden sich gegenüber Gesunden bei der Bewältigung dieser Aufgaben und weisen auf eine Hypoaktivität des dlPFC und des dlPPC bzw. auf eine beeinträchtigte Verbindung zwischen diesen Regionen hin. Zudem ist eine mangelnde Deaktivierung frontostriataler Verbindungen anzunehmen, die auf eine Einschränkung hinweist, mit Anforderungen der jeweiligen Aufgaben vertraut zu werden und entsprechende Leistungen zu erbringen.

3.3.4 Spezifität, Stabilität und Relevanz kognitiver Funktionsdefizite

Auf der Basis der vorliegenden Befunde kann derzeit nicht der Schluss gezogen werden, dass im Arbeitsgedächtnis schizophrener Patienten einzelne Modalitäten selektiv gestört sind, vielmehr ist von einem supramodalen Defizit auszugehen. Dabei wird wiederholt die Frage aufgeworfen, ob diese Arbeitsgedächtnisdefizite selektiv sind oder einem generalisiertem Defizit zugrunde liegen (Dickinson, Iannone, Wilk, & Gold, 2004). Viele Studien konnten jedoch zeigen, dass Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses

bei schizophrenen Patienten auch auftreten, wenn andere kognitive oder perzeptuelle Funktionen intakt sind, so dass von differentiellen Effekten ausgegangen werden kann. So ermittelten Weikert et al. (2000) eine Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit bei chronischen Patienten, die jedoch moderat ausfiel und nicht bei allen Patienten gleichermaßen auftrat. Bei Patienten ohne Abnahme des Intelligenzquotienten (IQ) fanden sich dennoch Beeinträchtigungen in ihren exekutiven Fähigkeiten und der Aufmerksamkeit. Demnach treten die Defizite auch in Abwesenheit einer allgemeinen intellektuellen Verschlechterung auf, und wenn Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich IQ und Bildung kontrolliert wurden (z.B. Joyce et al., 2002; Park & Holzman, 1992). Weiterhin konnte in diversen Untersuchungen gezeigt werden, dass Personen mit ausgeprägten schizotypen Merkmalen analoge Defizite wie Schizophrene aufweisen (Gooding, Kwapil, & Tallent, 1999; Park, Holzman, & Lenzenweger, 1995; Park & McTigue, 1997). Diese Probanden waren Studenten einer Universität, waren normal- bis höherbegabt und wiesen in anderen neuropsychologischen Tests unauffällige Werte auf. Dadurch wird die Annahme eines generellen Defizits zwar nicht gänzlich zurückgewiesen, kann aber weiter entkräftet werden. Defizite im Arbeitsgedächtnis sind auch weitgehend unabhängig von äußeren Faktoren, wie Alter, Geschlecht, prämorbid Intelligenz und Erkrankungsdauer (Minor & Park, 1999; Pantelis et al., 2004) und weisen darüber hinaus eine prognostische Relevanz auf. Green (1996) zeigte, dass Aufmerksamkeits- und verbale Gedächtnisleistungen gute Prädiktoren für diverse Erfolgsmaße bei chronisch schizophrenen Patienten darstellten. Sie kamen besser in ihrem Umfeld zurecht, wiesen günstigere soziale Problemlösestrategien auf und konnten sich leichter soziale Fertigkeiten aneignen. Dagegen bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen psychotischer Symptomatik und Outcome. Dies spricht dafür, dass die Ausprägung der akuten Symptomatik die soziale und berufliche Reintegration nicht wesentlich zu beeinflussen scheint. In neueren Übersichtsarbeiten konnte die Bedeutung von Arbeitsgedächtnisleistungen für das spätere soziale Funktionsniveau der Patienten auch in Longitudinalstudien untermauert werden (Green, Kern, & Heaton, 2004; Liddle, 2000).

Bei der Betrachtung der Spezifität von Arbeitsgedächtnisdefiziten zeigt sich, dass nicht nur bei schizotypen Persönlichkeitsstörungen derartige Beeinträchtigungen gefunden

wurden, sondern auch bei anderen psychotischen Störungen innerhalb des schizophrenen Formenkreises. Bertolino et al. (2003) wiesen bei Patienten mit einer schizophreniformen Störung verminderte Leistungen im n-back-Paradigma mit einhergehender pathologischer Aktivierung des dlPFC nach. Auch Patienten mit einer schizoaffectiven Erkrankung unterschieden sich nicht von schizophrenen Patienten bei visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben und im WCST (Gooding & Tallent, 2002). Dies führt zu der Annahme, dass das gefundene Muster an Defiziten im Arbeitsgedächtnis ein gemeinsames Merkmal der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis darstellt und somit die Ausprägung eines gemeinsamen genetischen Faktors reflektiert. Andererseits konnten auch bei depressiven Patienten Minderfunktionen im Arbeitsgedächtnis gefunden werden (Channon, Baker, & Robertson, 1993; Landro, Stiles, & Sletvold, 2001), was die Spezifität dieser Beeinträchtigungen für schizophrene Erkrankungen in Frage stellt. In einer Metaanalyse bestimmten Zakzanis, Leach und Kaplan (1998) Effektstärken für neurokognitive Funktionen bei depressiven Patienten. Diese fielen hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisfunktionen jedoch nur minimal aus, was auf einen unterschiedlichen Grad der Beeinträchtigung hindeutet. Ein entsprechendes Ergebnis ergab ein direkter Vergleich zwischen schizophrenen und depressiven Patienten. Beide Gruppen zeigten ähnliche exekutive Defizite. Allerdings lagen die depressiven Patienten in ihrem Leistungsniveau zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden (Fossati, Amar, Raoux, Ergis, & Allilaire, 1999). Moritz et al. (2002) fanden dagegen vergleichbare Leistungen von depressiven und schizophrenen Patienten, die sich von Leistungen gesunder Probanden unterschieden. Patienten mit einer Zwangsstörung waren weniger von Leistungseinbußen betroffen. In einer Untersuchung mit Kindern und Jugendlichen, die unter einer Schizophrenie oder einem Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom litten, konnten ebenfalls vergleichbare verbale und visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen gefunden werden (Karatekin & Asarnow, 1998). Nicht alle psychiatrischen Erkrankungen gehen mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses einher, jedoch treten sie nicht allein bei schizophrenen Patienten auf. Daher können sie auf der Basis derzeitig vorliegender Befunde nicht als diagnosespezifisch angesehen werden, auch wenn Unterschiede in der Art und Ausprägung wahrscheinlich sind und Hinweise auf unterschiedliche Aktivierungsmuster in betreffenden Hirnregionen bei verschiedenen Patientengruppen bestehen (Barch et al., 2003; Curtis et al., 2001; Hugdahl et al., 2004).

Die Stabilität von Arbeitsgedächtnisdefiziten bei Schizophrenen konnte mehrfach belegt werden. So kann davon ausgegangen werden, dass sie primär vorliegen und nicht als Epiphänomen der Medikation, eines chronischen Verlaufs oder jahrelanger Hospitalisation zu betrachten sind. Bereits vor der ersten Gabe antipsychotischer Medikamente zeigen erkrankte Patienten verminderte Arbeitsgedächtnisleistungen, die sich auch in veränderten Aktivierungsmustern des dlPFC widerspiegeln (Barch et al., 2001; Lencz et al., 2003). Ebenso sind bei vorher medizierten Patienten nach Absetzen der Medikation entsprechende Defizite festzustellen (Carter et al., 1996). Diese Befunde sprechen gegen die Annahme, dass die gefundenen Leistungseinschränkungen auf Medikamentenwirkungen zurückzuführen sind. Über den Einfluss der Medikation auf die kognitive Funktionstüchtigkeit bei schizophrenen Patienten wurde vielfach diskutiert. In ihrer Übersichtsarbeit fassen Weickert und Goldberg (2005) den aktuellen Stand zu dieser Frage folgendermaßen zusammen. Klassische Neuroleptika weisen einen schwachen positiven Einfluss auf die kognitiven Leistungen der Patienten auf, jedoch nur in niedrigen Dosierungen. Höhere Dosierungen scheinen dagegen keinen oder einen negativen Effekt auszuüben, insbesondere hinsichtlich der psychomotorischen Geschwindigkeit. Atypische Neuroleptika zeigen ebenfalls einen begrenzten positiven Einfluss, aber etwas ausgeprägter als klassische Neuroleptika. Dagegen ist von einer negativen Wirkung von Anticholinergika auf verbale Gedächtnisleistungen auszugehen (Mori, Yamashita, Nagao, Horiguchi, & Yamawaki, 2002; Spohn & Strauss, 1989). Die positive Wirkung der Atypika auf die Informationsverarbeitung scheint dabei direkter Natur zu sein. Dies bedeutet, dass die Verbesserung nicht einfach nur dadurch zustande kommt, dass aufgrund der geringeren extrapyramidalen Nebenwirkungen seltener Anticholinergika verabreicht werden. Die insgesamt recht geringen neurokognitiven Verbesserungen durch Neuroleptika bei gleichzeitiger effektiver Reduktion psychotischer Symptome sprechen wiederum für die Stabilität neurokognitiver Leistungen und deren relative Unabhängigkeit von der aktuellen Symptomatik.

Die Befundlage hinsichtlich der Beziehung zwischen den Syndromen der Schizophrenie und neuropsychologischen Leistungen zeigt folgendes Bild. Von der Positiv- und Negativsymptomatik kann als dritter Syndromtyp die Desorganisation abgegrenzt

werden, die sich vornehmlich durch formale Denkstörungen, inadäquaten Affekt oder Affektlabilität und Störungen der Aufmerksamkeit auszeichnet und ebenfalls in Beziehung zu kognitiven Beeinträchtigungen zu sehen ist (Bilder, Mukherjee, Rieder, & Pandurangi, 1985; Liddle, 1987). So konnten Cameron et al. (2002) bestätigen, dass positive Symptome nicht mit der Bewältigung verschiedener Arbeitsgedächtnisaufgaben korrelieren. Weiterhin zeigte sich, dass Leistungen in Tests zur verbalen Flüssigkeit, im letter-number-Test und in dual-task-Aufgaben eng mit negativen Symptomen verbunden sind. Ebenso stehen visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisfunktionen in enger Beziehung zur Schwere der Negativsymptomatik (Pantelis et al., 2004; Pantelis, Stuart, Nelson, Robbins, & Barnes, 2001). Visuell-räumliche Leistungen unter Ablenkungsbedingungen, Perseverationsfehler im WCST und eine geringere Leistung im TMT zeigten wiederum Zusammenhänge mit der desorganisierten Symptomatik. So konnte unter Anwendung des n-back-Paradigmas und Bildgebung mittels fMRT gezeigt werden, dass desorganisierte Patienten im Vergleich zu Patienten mit Negativsymptomatik schlechtere Leistungen zeigten und diese Minderleistung mit dysfunktionalen Aktivierungen des rechten dlPFC einhergingen (Perlstein, Carter, Noll, & Cohen, 2001). Die aktuelle Befundlage zur Beziehung zwischen Syndromen der Schizophrenie und neuropsychologischen Beeinträchtigungen scheint somit die damalige Aussage von Green und Nuechterlein (1999) zu bestätigen, die aufgrund eines stärkeren Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und neuropsychologischen Defiziten deren gemeinsame Varianz auf etwa 15% schätzten. Hinsichtlich der Positivsymptomatik scheint sie weniger als 10% zu betragen. In ihrer Übersichtsarbeit zur Beziehung zwischen negativen Symptomen und kognitiven Defiziten favorisieren Harvey et al. (2006) ein Modell, dass von zwei separaten Krankheitsdimensionen mit jeweils eigener Ätiologie ausgeht, wobei sich die ätiologischen Faktoren gegenseitig beeinflussen. Dadurch seien auch die beobachteten korrelativen Zusammenhänge erklärbar. Da kognitive Dysfunktionen zudem ebenso stark mit der desorganisierten Symptomatik wie mit der Negativsymptomatik verbunden sind, kann geschlossen werden, dass die Stärke der kognitiven Beeinträchtigungen von multiplen Merkmalen der Erkrankung beeinflusst wird. Somit ist auf der Basis der derzeit vorliegenden Ergebnisse die Annahme gerechtfertigt, kognitive Beeinträchtigungen als eigenständige und weitgehend unabhängige Symptomdimension zu betrachten.

Neurokognitive Beeinträchtigungen liegen nicht nur zum Zeitpunkt der Erstmanifestation vor, sondern bleiben auch im weiteren Verlauf der Erkrankung weitgehend stabil (Heaton et al., 2001; Hoff et al., 1999; Rund, 1998). In keiner dieser Untersuchungen zu Langzeitverläufen konnte ein weiterer Abbau der kognitiven Leistungen ermittelt werden. Dies spricht gegen eine progressive Form der Erkrankung hinsichtlich neuropsychologischer Beeinträchtigungen. In Bezug auf Arbeitsgedächtnisdefizite konnten Pantelis et al. (1997) auch bei chronischen Patienten verminderte visuell-räumliche und exekutive Leistungen ermitteln. Park et al. (1999) wiesen unter Anwendung einer delayed-response-Aufgabe eine Stabilität der Beeinträchtigungen vom Zeitpunkt der Erstaufnahme in der Klinik über den weiteren Verlauf von vier Monaten nach. Untersuchungen zur Stabilität dieser Merkmale beschränken sich nicht nur auf manifeste Formen der Erkrankung und deren Verlauf, sondern versuchen auch zu ermitteln, ob bereits im Vorfeld der Erkrankung kognitive Beeinträchtigungen auftreten. Von besonderem Interesse sind dabei so genannte „high-risk“-Probanden, die selber nicht erkrankt, aber mit einem schizophrenen Patienten verwandt sind und damit einen gewissen Prozentsatz gemeinsamen Erbguts mit dem Erkrankten aufweisen.

Aufgrund der Annahme, dass genetische Faktoren eine wesentliche Rolle in der Ätiologie der Schizophrenie spielen, ist davon auszugehen, dass das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken mit steigendem Verwandtschaftsgrad zunimmt (Kendler & Diehl, 1993). So liegt das Erkrankungsrisiko für monozygote Zwillinge bei 46%, während es für dizygote Zwillinge 14% beträgt. Damit liegt es kaum höher als bei weiteren Angehörigen ersten Grades, die ein Risiko von ca. 12% aufweisen (Sullivan, Kendler, & Neale, 2003). Angehörige zweiten Grades tragen nur noch ein 5%-iges Risiko. Wenn nun gemäß dem „liability/threshold“-Modell von McGuffin (1991) die Vulnerabilität als normalverteilt betrachtet wird, dann sollten Angehörige ersten Grades eine erhöhte Vulnerabilität und einen größeren Anteil affizierter Personen aufweisen. Bei entfernten Verwandten wäre von weniger oder geringer ausgeprägten Riskofaktoren auszugehen. Dementsprechend sollten nicht erkrankte Angehörige ersten Grades abweichende Mittelwerte bei Vulnerabilitätsindikatoren für Schizophrenie zeigen. Dies ließ sich hinsichtlich verbaler und visuell-räumlicher Arbeitsgedächtniseinschränkungen auch zeigen (Conklin et al., 2000; Park, Holzman, & Goldman-Rakic, 1995) und konnte

mittels bildgebender Verfahren objektiviert werden (Callicott et al., 2003a; Thermenos et al., 2004). Die Leistungen der Angehörigen liegen meist zwischen dem Niveau der manifest Erkrankten und den gesunden Kontrollprobanden. Räumliche Arbeitsgedächtnisdefizite treten auch schon bei nicht erkrankten ein- und zweieiigen Zwillingen von schizophrenen Patienten auf (Glahn et al., 2003). Eine neuere Metaanalyse zu kognitiven Defiziten bei nicht erkrankten Angehörigen lieferte Belege für Beeinträchtigungen in einer großen Breite von kognitiven Leistungen, allerdings nur mit Effektstärken in kleiner bis mittlerer Ausprägung (Snitz, MacDonald, III, & Carter, 2006). Die größten Auffälligkeiten betrafen sprachbezogene Aufgaben, räumliche Fähigkeiten, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnisleistungen. Brewer (2006) hingegen wies in seiner Übersichtsarbeit zu high-risk-Studien speziell visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistungen die Rolle eines möglichen „trait“-Markers zu. Conklin (2005) schlägt vor, die prozessspezifische Dichotomisierung zwischen Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisleistungen bei Verwandten schizophrener Patienten zu nutzen, um dadurch möglicherweise ein klareres und einheitlicheres Bild zu erhalten. So konnte er bei schizophrenen Patienten sowohl bei der Aufrechterhaltung als auch bei der Manipulation von verbalen, räumlichen und visuell-objektbezogenen Materialien Leistungseinbußen nachweisen. Hingegen zeigten ihre nicht erkrankten Angehörigen nur verminderte Leistungen, wenn die Aufgaben höhere exekutive Anforderungen enthielten.

Zu einer weiteren Gruppe von high-risk-Probanden werden Personen gezählt, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine Erstmanifestation einer schizophrenen Störung zu entwickeln. Diese haben bereits kurze akute psychotische Symptome erlebt, weisen eine Familiengeschichte mit psychotischen Angehörigen auf und zeigen Anzeichen für das Vorliegen eines Prodromalsyndroms, die mit einem entsprechenden Rating-Verfahren (Structural Interview for Prodromal Symptoms, SIPS) skaliert werden (Miller et al., 2003). Räumliche Arbeitsgedächtnisdefizite waren bei diesen Hochrisikoprobanden bereits vor Ausbruch der Erkrankung vorhanden. Diejenigen Probanden, die im weiteren Verlauf tatsächlich manifest erkrankten, zeigten schon vor der Erkrankung schlechtere Testergebnisse als die Probanden, die nicht erkrankten (Wood et al., 2003). Smith, Park und Cornblatt (2006) ermittelten bei Adoleszenten mit hohem Erkrankungs-

risiko ebenfalls räumliche Arbeitsgedächtnisdefizite. Keefe et al. (2006) konnten in einer Langzeitstudie mit Hochrisikoprobanden auf die Stabilität von neuropsychologischen Defiziten über 12 Monate verweisen. Die Leistungen dieser Probanden lagen zwischen denen einer gesunden Kontrollgruppe und schizophrenen Patienten. Insbesondere waren Daueraufmerksamkeit und verbales Lernen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnisfunktionen betroffen. Letztere wurden anhand der verbalen letter-number-span-Aufgabe, einer Aufgabe zur verbalen Flüssigkeit und einer visuell-räumlichen Aufgabe (dot-Test) erhoben. Die Gruppe, die letztlich manifest erkrankte, war in ihren Leistungen schlechter als die restliche Gruppe von Hochrisikoprobanden, die sich nicht von der gesunden Kontrollgruppe unterschied.

Zusammenfassend zeigt sich, dass kognitive Dysfunktionen, entgegen früherer Annahmen, keine Folge der Erkrankung darstellen, sondern ihr vorausgehen und damit Hinweise auf genetische Einflussfaktoren liefern. Für Defizite im Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenen hat sich erwiesen, dass sie ursächlich nicht auf die Wirkung von Medikamenten zurückgeführt werden können. Sie sind als eigenständige und von der Ausprägung der Symptomatik weitgehend unabhängige Symptomdimension zu sehen und besitzen einen prognostischen Wert. Sie stellen ein gemeinsames Merkmal für Erkrankungen des gesamten schizophrenen Formenkreises dar und bleiben über den Verlauf der Störung hinweg stabil. In milderer Form treten sie bereits vor der Manifestation und bei nicht erkrankten Angehörigen auf. Auch hier zeigen sie eine gewisse Stabilität. Die relative Spezifität und die Stabilität von Arbeitsgedächtnisdefiziten, sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei high-risk-Probanden, zeichnen Arbeitsgedächtnisdefizite als Vulnerabilitätsfaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie aus, da messbare Beeinträchtigungen bei Trägern einer genetischen Vulnerabilität vorliegen, selbst in Abwesenheit schizophrener Symptome oder einer schizophrenen Diagnose. Aus den vorliegenden Befunden zu Familienstudien und high-risk-Studien hebt sich insbesondere ein räumliches Arbeitsgedächtnisdefizit als potenzieller Kandidat für einen endophänotypen Marker hervor (Saperstein et al., 2006; Smith, Park, & Cornblatt, 2006; Wood et al., 2003). Es bedarf jedoch noch weiterer Klärung, inwieweit es sich dabei um die Aufrechterhaltung räumlicher Informationen, die Manipulation oder die Kombination beider Funktionen handelt. Weiterhin ist zu

klären, ob diese Beeinträchtigungen wirklich modalitätsspezifisch auftreten und ausreichend von einer exekutiven Dysfunktion, unabhängig von der Art der Information, abgegrenzt werden können (Conklin et al., 2005).

4 Kognitive Funktionen bei Kindern und Jugendlichen mit schizophrenen Erkrankungen

4.1 Hinweise auf allgemeine kognitive Funktionsdefizite

Erwachsene schizophrene Patienten weisen kognitive Defizite in verschiedenen Bereichen auf, die anhand der Beeinträchtigungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses ausführlich dargestellt wurden. In abgeschwächter Form kennzeichnen sie auch nicht erkrankte Angehörige oder Patienten in der Prodromalphase. Kinder und Jugendliche mit einer schizophrenen Erkrankung weisen ähnliche neurobiologische Auffälligkeiten auf, wie sie auch bei Schizophrenen beobachtet werden, die im Erwachsenenalter erkranken, was zu der Annahme gemeinsamer neurobiologischer Grundstörungen führt. Dennoch scheinen kindliche und jugendliche Schizophrenien, wie bereits ausgeführt, eine schwerere Form der Erkrankung darzustellen. Daher ist es besonders interessant, Aspekte der neurokognitiven Entwicklung dieser Patientengruppe zu betrachten und zu prüfen, inwieweit diese den Befunden im Erwachsenenbereich entsprechen oder sich davon unterscheiden. Dies würde Hinweise für oder gegen die Kontinuitätshypothese liefern. Darüber hinaus kann die Untersuchung dieser Patienten zu einem besseren Verständnis für die Entwicklungsaspekte der Erkrankung führen. So ist weiterhin ungeklärt, ob es sich bei der Schizophrenie um einen neurodegenerativen Prozess oder um eine statische Enzephalopathie im Sinne einer neuronalen Entwicklungsstörung handelt. (Pantelis et al., 2005; Rapoport, Addington, Frangou, & Psych, 2005; Weinberger, 1987). Möglicherweise sind auch beide Aspekte miteinander verbunden. Bisherige

Studien zu neurokognitiven Prozessen bei EOS sind oftmals sehr heterogen, was die Interpretation der jeweiligen Befunde erschwert. Verschiedentlich wurden nur Kinder mit einer Schizophrenie untersucht, seltener ausschließlich Jugendliche. Oftmals waren die Altersgruppen gemischt und die Altersgrenzen unterscheiden sich zuweilen von einer Studie zur anderen. Zudem wurden Untersuchungen an Erwachsenen durchgeführt, deren Manifestationszeitpunkt retrospektiv mittels Befragung ermittelt wurde, worauf sie als VEOS, EOS oder AOS klassifiziert und miteinander verglichen wurden (Basso, Nasrallah, Olson, & Bornstein, 1997). Im Vergleich zu Studien mit Kindern und Jugendlichen weisen diese Patienten beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsdauer und weiterer klinischer Aspekte zum Untersuchungszeitpunkt auf. Daher wird im Folgenden vornehmlich auf Untersuchungen mit Kindern und Jugendlichen Bezug genommen. Die Anzahl an Studien zu kognitiven Beeinträchtigungen bei VEOS und EOS, speziell zu Defiziten im Arbeitsgedächtnis, ist wesentlich geringer als im Erwachsenenbereich. Somit wird zunächst ein Überblick über die aktuelle Forschungslage zu kognitiven Beeinträchtigungen in verschiedenen Funktionsbereichen gegeben, um dann spezifischer auf das Arbeitsgedächtnis bei jüngeren Erkrankten einzugehen. Die Funktionsbereiche umfassen die allgemeine Intelligenz, die Sprachentwicklung, Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, visuell-perzeptive Fähigkeiten, Feinmotorik und exekutive Funktionen.

Intelligenz

Unter Anwendung standardisierter Intelligenztestverfahren wurde bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen mehrfach eine verminderte intellektuelle Fähigkeit gefunden. Die mittleren IQ-Werte liegen zwischen 80 und 90 und damit 1 bis 1½ Standardabweichungen unterhalb der Norm (Asarnow et al., 1994; Banaschewski, Schulz, Martin, & Remschmidt, 2000; Goldberg, Karson, Leleszi, & Weinberger, 1988). Hollis (2003) ermittelte in seiner retrospektiven Studie bei annähernd einem Drittel der Patienten IQ-Werte unter 70, also im Bereich der leichten geistigen Behinderung. In manchen Studien zeigte sich eine generelle Beeinträchtigung, sowohl im Gesamt-IQ als auch im Verbal- und Handlungs-IQ, gemessen mit der Wechsler Intelligence Scale for Children (*WISC*) (Fagerlund, Pagsberg, & Hemmingsen, 2006; McCarthy et al., 2002; Yeo et al., 1997). In anderen wiederum wurden differentielle Profile mit einem

verminderten Handlungs-IQ gefunden, wobei die verbale Intelligenz unbeeinträchtigt war (Goldberg et al., 1988; Kravariti, Morris, Rabe-Hesketh, Murray, & Frangou, 2003; Kumra et al., 2000). Spezielle Defizite traten in einer Untersuchung von Asarnow et al. (1994) beim Vergleich schizophrener und autistischer Kinder auf. Leistungen in den Untertests zum Faktor Unablenkbarkeit waren vermindert, während sich der Faktor Wahrnehmungsorganisation dagegen als weitgehend unbeeinträchtigt erwies. Im Gegensatz dazu fanden Kenny et al. (1997) keine Unterschiede im Vergleich von schizophrenen Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe, wobei sie den IQ über die drei Subtests „Allgemeines Wissen“, „Gemeinsamkeiten finden“ und „Mosaik-Test“ schätzten. Sollten die sprachlichen Fähigkeiten weniger beeinträchtigt sein, wie manche Autoren fanden, wäre dies eine mögliche Erklärung für das Ergebnis. Dennoch bleibt zu erwähnen, dass der IQ oftmals über eine Kombination von Untertests aus dem WISC geschätzt wurde. Teilweise kamen ausschließlich verbale Tests oder auch unterschiedliche Testverfahren innerhalb einer Untersuchung zur Anwendung. Zudem zeigt sich auch eine enorme Spannbreite hinsichtlich der ermittelten IQ-Werte, die sich im Bereich zwischen 84,9 (Kumra et al., 2000) bis 109,1 bewegen (Vance et al., 2006). Dies dürfte einerseits auf die Heterogenität der Störung selbst, andererseits aber auch auf die Heterogenität der jeweiligen Untersuchungsstichproben und der Untersuchungsinstrumente zurückzuführen sein.

Insgesamt scheinen junge schizophrene Patienten verminderte IQ-Werte gegenüber ihren Altersgenossen aufzuweisen. Unklar bleibt weiterhin, ob es sich um ein generelles Defizit handelt oder ob spezifische Aspekte der Intelligenz, wie beispielsweise schnelles Problemlösen besonders beeinträchtigt sind. Hinsichtlich des Verlaufs konnten Gochman et al. (2005) in einer prospektiven Langzeitstudie zeigen, dass es zu einer Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit im Zeitraum von zwei Jahren vor bis ca. 1 ½ Jahren nach der Manifestation der Erkrankung kommt. Danach bleibt die intellektuelle Leistungsfähigkeit über mehr als acht Jahre auf dem verminderten Niveau stabil. Dieses Plateau bleibt demnach trotz eines progressiven Verlusts an grauer Hirnsubstanz und weiterhin persistierender Symptomatik erhalten, was gegen eine neurodegenerative Entwicklung mit zunehmendem Abbau von kognitiven Fähigkeiten spricht. Dies deckt sich mit Befunden aus dem Erwachsenenbereich. In einer Übersicht

von Langzeitstudien mit insgesamt 834 Patienten fand Kurtz (2005) ebenfalls eine Stabilität der ermittelten Intelligenzquotienten sowie weiterer neurokognitiver Fähigkeiten. Eine Ausnahme bildete eine Gruppe von älteren, langjährig institutionalisierten Patienten mit einem zunehmenden Abbau kognitiver Fähigkeiten.

Die initiale Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit vor oder zum Zeitpunkt des Ausbruchs der Erkrankung lässt auch eine damit einhergehende Verminderung der schulischen Leistungen vermuten. Einen Beleg dafür lieferten Fuller et al. (2002). In ihrer retrospektiven Untersuchung an erwachsenen Patienten ermittelten sie verminderte Schulleistungen vor Ausbruch der Erkrankung. Sie verwendeten dazu prospektiv erhobene Daten, die aus standardisierten Schultests gewonnen wurden. Während die Leistungen der damaligen, noch nicht erkrankten Kinder im Lesen, im sprachlichen und im mathematischen Bereich in den unteren Klassen noch der Norm entsprachen, zeigte sich in den höheren Klassen, nach Eintreten der Pubertät, eine signifikante Abnahme in den untersuchten Leistungsbereichen. In ihrer Übersichtsarbeit zu kindlichen Schizophrenien berichten Nicolson und Rapoport (1999) ebenfalls über verminderte Schulleistungen vor Krankheitsausbruch. In ihrer Stichprobe hatten mehr als 60% mindestens eine Versetzung nicht erreicht oder mussten speziell beschult werden.

Sprache und Motorik

Die wesentlichsten prämorbid auffälligkeiten betreffen die sprachliche, motorische und soziale Entwicklung. Sie sind bei ca. 50% der späteren schizophrenen Kinder und Jugendlichen zu finden (Alaghband-Rad et al., 1995; Hollis, 1995; Nicolson & Rapoport, 1999). Ein ähnliches Muster an Entwicklungsverzögerungen wurde auch anhand der Daten einer britischen Kohortenstudie für Patienten gefunden, die im Erwachsenenalter an Schizophrenie erkrankten (Jones, Rodgers, Murray, & Marmot, 1994). Jedoch waren prämorbid auffälligkeiten bei diesen Patienten wesentlich seltener zu beobachten. Hinsichtlich der Sprachentwicklung fand Hollis (1995) Beeinträchtigungen insbesondere in der Sprachproduktion und beim Sprachverstehen. In einer retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass bei 72% der Kinder, die vor dem 10. Lebensjahr erkrankten, deutliche Sprachauffälligkeiten schon vor ihrem 6. Lebensjahr auftraten (Watkins, Asarnow, & Tanguay, 1988). Bei der Untersuchung dieser Kinder

im Alter von 9-11 Jahren nach dem Ausbruch psychotischer Symptome, zeigten sie ein normales rezeptives Sprachvermögen. Zudem waren ihre Leistungen in den sprachgebundenen Untertests des WISC besser ausgeprägt als in den übrigen Untertests (Asarnow et al., 1994). Die Autoren nehmen an, dass es sich nicht um persistierende Auffälligkeiten handelt, sondern um eine vorübergehende Entwicklungsverzögerung. Diese Kinder lernen später sprechen, bilden ihren Wortschatz später aus und zeigen auch erst später entsprechende Leistungen im Sprachverstehen.

Schwierigkeiten zeigten die Kinder hingegen, wenn sie zunehmend komplexere sprachliche Anweisungen umsetzen mussten. Im Gegensatz dazu weisen die Ergebnisse von Kumra et al. (2000) auf Defizite im rezeptiven Sprachverstehen auch nach Ausbruch der Erkrankung hin, wobei diese Stichprobe möglicherweise eine schwerere Form der Schizophrenie repräsentierte. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen Defizite in der Kommunikation bestehen. Allerdings ist nicht von einer tiefgreifenden Beeinträchtigung auszugehen, da grundlegende Bereiche, wie Syntaxgestaltung, Benennen oder Wortfindung weitgehend unbeeinträchtigt sind. Die Schwierigkeiten treten möglicherweise erst auf, wenn komplexere Anforderungen an die sprachlichen Leistungen gestellt werden. Zudem ist anzunehmen, dass schizophrene Kinder stärker von prämorbidem und persistierenden Sprachauffälligkeiten betroffen sind als Adoleszente oder Erwachsene.

In der zitierten Untersuchung von Watkins et al. (1988) wurden bei einer Mehrheit der Kinder auch prämorbid motorische Entwicklungsauffälligkeiten in Form von verspätetem Sitzen, Stehen, Laufen lernen, einer schlechteren Koordination und einer hypotonen Körperhaltung gefunden. Auch nach Manifestation der Erkrankung schnitten Kinder und Jugendliche in Tests zur Erfassung der motorischen Geschicklichkeit und der feinmotorischen Geschwindigkeit schlechter ab (Asarnow et al., 1994; Oie & Rund, 1999). Kravariti et al. (2003) konnten hingegen keine motorischen Beeinträchtigungen ermitteln und führen bisher gefundene motorische Defizite auf die Wirkung von Medikamenten oder einer längeren Krankheitsdauer zurück. In einer neueren Untersuchung wurden wiederum motorische Defizite im Vergleich zu gesunden Jugendlichen und zu erwachsenen Schizophrenen gefunden (White, Ho, Ward, O'leary, & Andreasen,

2006). Fast die Hälfte dieser Patienten wurde bislang noch nie mit Neuroleptika behandelt, so dass dieses Argument nur begrenzt als Erklärung gelten kann. Die Autoren diskutieren eine mögliche Interaktion zwischen einer erhöhten Anfälligkeit Jugendlicher gegenüber extrapyramidalen Nebenwirkungen neuroleptischer Medikamente und stärkeren Veränderungen im Bereich der Basalganglien (Frazier et al., 1996; Jeste et al., 1998). Diese würden sich auf den dopaminergen Stoffwechsel auswirken und in der Folge zu ausgeprägteren feinmotorischen Dysfunktionen bei Adoleszenten führen. Dementsprechend fanden Brickman et al. (2004) in einer Stichprobe mit psychotischen Adoleszenten, die bislang noch nie mit Neuroleptika behandelt wurden, weitgehend unauffällige motorische Fertigkeiten. Einschränkend muss allerdings hinzugefügt werden, dass etwa 25% dieser Patienten affektive Störungen aufwies.

Aufmerksamkeit

Zur Untersuchung der Daueraufmerksamkeit wird häufig der Continuous Performance Test (CPT) herangezogen. In einer frühen Studie zeigten junge schizophrene Patienten ähnliche Beeinträchtigungen wie Patienten mit Verhaltens- oder Angststörungen, jedoch war die Anzahl von Auslassungsfehlern bei ihnen höher, was für eine flüchtigere und weniger konzentrierte Arbeitsweise spricht (Erickson, Yellin, Hopwood, Realmuto, & Greenberg, 1984). Die Autoren wiesen zudem auf eine deutliche Verminderung der Aufmerksamkeitsleistung durch eine Medikation mit Sedativa hin. White et al. (2006) konnten ebenfalls anhand des CPT Aufmerksamkeitsdefizite im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen ermitteln. Asarnow et al. (1994) interpretierten schlechtere Werte beim Indexwert „Unablenkbarkeit“ des WISC als Indikator für mangelnde Aufmerksamkeitsleistungen. Die dazugehörigen Untertests „Zahlennachsprechen“ und „rechnerisches Denken“ erfordern zwar eine erhöhte Aufmerksamkeitszuwendung, allerdings sind bei der Bewältigung dieser Aufgaben zusätzlich höhere kognitive Prozesse und Arbeitsgedächtnisleistungen beteiligt. Auch eine neuere Untersuchung mit einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie ermittelte verminderte Aufmerksamkeitsleistungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Rhinewine et al., 2005). Der Faktor Aufmerksamkeit dieser Testbatterie setzte sich hier ebenfalls aus mehreren Testleistungen zusammen, „Zahlennachsprechen“, „rechnerisches Denken“, TMT (A) und CPT. In anderen Studien zeigten jüngere Patienten weder bei Leistungen zur selektiven

Aufmerksamkeit beim dichotischen Hören noch zur Daueraufmerksamkeit Beeinträchtigungen (Oie & Rund, 1999; Oie, Rund, Sundet, & Bryhn, 1998; Ueland, Oie, Inge, & Rund, 2004). Als Ursachen für die unterschiedliche Befundlage werden die Anwendung verschiedener und schwer zu vergleichender Versionen des CPT diskutiert, ebenso wie die Heterogenität der Untersuchungsgruppen, die sich bezüglich Krankheitsdauer, Chronizität und Medikamentenstatus voneinander unterscheiden. Als Trend zeichnet sich jedoch ab, dass schizophrene Kinder und Jugendliche Aufmerksamkeitsprobleme aufweisen, die sich insbesondere bei der Bewältigung von komplexeren Aufgaben widerspiegeln, die eine erhöhte Aufmerksamkeitsleistung erfordern. Sie scheinen zudem spezifischer für junge schizophrene Patienten zu sein als für Patienten mit Angststörungen. Allerdings treten sie weniger konsistent auf als bei Patienten, die im Erwachsenenalter erkranken (Oie et al., 1998; Strandburg et al., 1999).

Lernen und Gedächtnis

Beim verbalen Lernen, überprüft mittels Wortlisten, zeigen sich Kinder und Jugendliche mit einer schizophrenen Störung beeinträchtigt, insbesondere bei verzögerter Wiedergabe mit längeren Intervallen oder unter Ablenkung (Kenny et al., 1997; Rhinewine et al., 2005). Die unmittelbare Wiedergabe war in der Untersuchung von Kenny et al. (1997) hingegen unbeeinträchtigt. Beim Vergleich von schizophrenen mit aufmerksamskeitsgestörten Kindern wiesen beide Gruppen im Vergleich zu gesunden Kindern gleich schlechte verbale Lern- und Wiedergabeleistungen nach einem längeren Intervall auf. In beiden Gruppen war das Wiedererkennen nach einem längeren Intervall unbeeinträchtigt. Deutlich schlechtere Leistungen als beide Vergleichsgruppen zeigten schizophrene Kinder im visuellen Gedächtnis (Oie, Sunde, & Rund, 1999). Beim Vergleich von schizophrenen Patienten mit Patienten, die eine weiter gefasste, nicht näher bezeichnete psychotische Störung aufwiesen, bewegten sich beide Gruppen sowohl beim verbalen als auch beim visuellen Lernen ca. 1-2 Standardabweichungen unterhalb der Norm. Dabei zeigte die Gruppe schizophrener Patienten schlechtere verbale Lernleistungen als die psychotische Gruppe (Kumra et al., 2000). Kravariti et al. (2003) fanden unter Anwendung der Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R) (Wechsler, 1987) Beeinträchtigungen im visuellen und verbalen Gedächtnis. Nach statistischer Kontrolle der unterschiedlichen Intelligenzquotienten zwischen Schizophrenen und

Gesunden erwies sich das Defizit im verbalen Gedächtnis als sehr robust. Auch bei jungen erwachsenen Schizophrenen mit normalen intellektuellen Fähigkeiten scheinen visuelle und verbale Gedächtnisleistungen eine spezifische Beeinträchtigung darzustellen. Kurzfristige verbale Behaltensleistungen waren nicht betroffen (Landro, Pape-Ellefsen, Hagland, & Odland, 2001). Beeinträchtigungen im verbalen Lernen und verbalen Gedächtnis ließen sich unabhängig von der intellektuellen Leistungsfähigkeit von Roofeh et al. (2006) bestätigen. Sie zeigten zudem, dass sich Probanden mit einer schizophrenen Störung nicht von Probanden mit einer schizoaffectiven Störung in ihrem neuropsychologischen Profil unterscheiden.

Insgesamt zeigen schizophrene Kinder und Jugendliche Einbußen im verbalen und visuellen Lernen und bei Gedächtnisleistungen, wobei die verbalen Defizite konsistenter auftreten. Kurzfristiges Behalten und Wiedererkennen scheinen dagegen weniger betroffen zu sein. Visuelle Gedächtnisleistungen differenzieren zwischen schizophrenen Kindern und Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Diese Beeinträchtigungen treten weitgehend unabhängig von der intellektuellen Begabung auf und weisen sich somit als ein spezifisches Defizit aus. Die Befunde entsprechen den vorgefundenen Beeinträchtigungen im Erwachsenenbereich. Auch hier gelten verbale Lern- und Gedächtnisleistungen als spezifisches Defizit, dass sich sogar als potenzieller Vulnerabilitätsfaktor erweist (Toulopoulou, Morris, Rabe-Hesketh, & Murray, 2003; Wittorf, Klingberg, & Wiedemann, 2004).

Visuell-perzeptive Fähigkeiten

Aufgaben zur Prüfung visuell-räumlicher Wahrnehmungsleistungen können schizophrene Kinder und Jugendliche in der Regel gut bewältigen (Asarnow et al., 1994; Schneider & Asarnow, 1987). Wird jedoch eine Gedächtniskomponente hinzugefügt, verschlechtert sich die Leistung (Asarnow et al., 1994). Ebenso zeigen sich verminderte Leistungen bei Aufgaben zum visuellen Scannen (Schneider & Asarnow, 1987). Wird der Indexwert „Wahrnehmungsorganisation“ des WISC als Maß für perzeptuelle Fähigkeiten herangezogen, so zeigen schizophrene Patienten ähnlich starke Beeinträchtigungen wie Patienten mit nicht näher bezeichneten psychotischen Erkrankungen. (Kumra et al., 2000). Gegenüber autistischen Kindern weisen schizophrene Kinder

vergleichbare Leistungen auf, wobei beide Gruppen durchschnittliche Werte aufwiesen (Asarnow et al., 1994). Bislang zeigt sich, dass basale visuell-räumliche Wahrnehmungsprozesse, wie visuelle Diskriminierung oder räumliche Lagebeurteilungen, bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen ungestört sind. Dagegen sind Beeinträchtigungen bei höheren Prozessen zu vermuten, die visuelles Scannen oder visuell-räumliche Organisation erfordern.

4.2 Spezifische Funktionsdefizite des Arbeitsgedächtnisses

Es sind bislang nur wenige Studien zu finden, die Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Kindern und Jugendlichen mit einer schizophrenen Erkrankung direkt prüften. Meist werden diese Funktionen im Zusammenhang mit einer umfangreichen Testbatterie zu verschiedenen kognitiven Leistungen untersucht, wobei die Zusammenstellung entsprechender Testverfahren recht unterschiedlich gehandhabt wird. In manchen Studien werden sie a priori als geeignete Verfahren zur Prüfung von Arbeitsgedächtnisleistungen angesehen. In anderen Studien werden Testverfahren faktorenanalytisch zusammengestellt. Dadurch werden verschiedene Testverfahren jeweils unterschiedlichen Leistungsbereichen zugeordnet. So werden beispielsweise der TMT A und B oder die Zahlenmerkspanne (vorwärts und rückwärts) einmal zum Bereich Aufmerksamkeit gezählt, dann wieder zum Bereich Arbeitsgedächtnis. In anderen Untersuchungen werden Arbeitsgedächtnisleistungen über die Performanz in den Untertests „rechnerisches Denken“ und „Zahlennachsprechen“ aus dem WISC beschrieben oder es wird ein gemeinsamer Score anhand dreier Untertests des WISC („Gemeinsamkeiten finden“, „rechnerisches Denken“ und „Mosaik-Test“) und den Leistungen im WCST gebildet. Diese uneinheitliche Verfahrensweise schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse deutlich ein. Eine Interpretation einzelner Arbeitsgedächtnisleistungen wird auch dadurch erschwert, dass vielfach nur aggregierte Daten dargestellt werden. Zudem wird selten auf Modellvorstellungen zum Arbeitsgedächtnis Bezug genommen, um ermittelte Defizite in einen theoretischen Zusammenhang zu bringen. Daher werden im Folgenden Ergebnisse von Testverfahren referiert, die sich im Hinblick auf die von Baddeley (1986) postulierten Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses interpretieren lassen.

Verbales Arbeitsgedächtnis

Eine der wenigen Untersuchungen, die Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen direkt überprüften, stammt von Karatekin und Asarnow (1998). Sie untersuchten die verbale Merkspanne und visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen mittels *dot-Test*. Die Vergleichsgruppen bestanden aus gesunden Probanden und Patienten mit ADHS. Beim dot-Test werden den Probanden Punkte auf einem Blatt präsentiert, die sie entsprechend ihrer räumlichen Anordnung entweder sofort oder nach einem Delay von 30s auf einem neuen Blatt Papier wiedergeben sollen. Während des Intervalls sollten die Probanden einfache Wörter lesen, um ein verbales Umkodieren und Aufrechterhalten zu verhindern. Sowohl bei der verbalen Merkspanne als auch bei der verzögerten Wiedergabe der visuell-räumlichen Aufgabe zeigten beide Patientengruppen schlechtere Leistungen als die gesunde Kontrollgruppe. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht voneinander, so dass die Defizite nicht krankheitsspezifisch zu interpretieren waren. Die Autoren nehmen an, dass schizophrene Patienten und Patienten mit ADHS verminderte Kapazitäten in ihren passiven sensorischen Speichern aufweisen. Darüber hinaus gehen sie von einer begrenzten Fähigkeit zur Aufmerksamkeitszuweisung durch die zentrale Exekutive aus, die eine Aufrechterhaltung der Informationen begrenzt. In dieser Untersuchung wiesen die schizophrenen Patienten gegenüber beiden Kontrollgruppen signifikant niedrigere intellektuelle Fähigkeiten auf und für die Zahlenmerkspanne wurde ein Gesamtwert gebildet, der nicht zwischen Speicherung und Umorganisieren unterschied. In anderen Untersuchungen wiesen schizophrene Kinder und Jugendliche nach Kontrolle des Intelligenzquotienten keine oder nur minimale Beeinträchtigungen in der Zahlenmerkspanne auf, weder in der vorwärts- noch in der rückwärts-Bedingung oder in der Kombination beider Bedingungen (McClellan, Prezbindowski, Breiger, & McCurry, 2004; Oie & Rund, 1999; Ueland et al., 2004). Wurde die Zahlenmerkspanne zusammen mit dem rechnerischen Denken aus dem WISC erhoben, was dem Indexwert „Unablenkbarkeit“ entspricht, der vielfach mit Arbeitsgedächtnisleistungen gleichgesetzt wird, so ergaben sich signifikante Beeinträchtigungen (Fagerlund et al., 2006; White et al., 2006). Dabei ist nicht zu entscheiden, ob eine verminderte Speichermöglichkeit, eine reduzierte Fähigkeit zur Manipulation von Informationen, eine mangelnde Aufmerksamkeitsleistung oder schwache Rechenfertigkeiten zu den Ergebnissen beitragen.

In der Studie von Landro et al. (2001) wurde der *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)* als verbale Arbeitsgedächtnisaufgabe eingesetzt. Dabei bekommen Probanden einfache Zahlen in bestimmten Abständen von einem Rekorder vorgespielt. Diese sollen sie fortlaufend zum jeweils vorausgegangenen Ergebnis hinzuaddieren. Der PASAT stellt eine verbale Aufgabe dar, die insbesondere Ressourcen des zentralen Exekutivsystems beansprucht. Sie erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeitslenkung, die aktive Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen sowie die Abschirmung von Interferenzen. Die schizophrenen Patienten in dieser Studie wiesen trotz normaler intellektueller Begabung signifikant schlechtere Ergebnisse als ihre gesunde Vergleichsgruppe auf. Verminderte Leistungen bei der Bewältigung des PASAT wurden auch in der Untersuchung von Kenny et al. (1997) gefunden. In dieser Studie überprüften die Autoren die Behaltensleistung junger schizophrener Patienten mit einer weiteren verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe (*auditory consonant trigrams, ACT*). Bei dieser Variante des Brown-Peterson-Paradigmas (Stuss et al., 1982; Stuss et al., 1985) sollten Probanden während des Intervalls rückwärts zählen und anschließend zuvor gehörte Konsonanten-Trigramme reproduzieren. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnten schizophrene Jugendliche deutlich weniger Trigramme wiedergeben. Es wird eine Dysfunktion des verbalen Arbeitsgedächtnisses angenommen, das auf einer verminderten Verarbeitungskapazität des zentralen Exekutivsystems beruht. Daher werde nur eine geringere Aufmerksamkeitszuwendung für die Bearbeitung beider Aufgaben ermöglicht. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen, die auch bei Patienten gefunden wurde, die im Erwachsenenalter erkrankten (Fleming, Goldberg, Gold, & Weinberger, 1995).

Insgesamt gesehen sind die bisherigen Ergebnisse zu verbalen Arbeitsgedächtnisleistungen nicht sehr einheitlich, was der Befundlage bei erwachsenen Schizophrenen entspricht. Aus der Mehrzahl der vorliegenden Studien scheint sich abzuzeichnen, dass die verbale Merkspanne vorwärts erhalten ist, so dass bislang allenfalls von einer milden Beeinträchtigung der passiven Speicherfunktion auszugehen ist. Dagegen wurden verminderte verbale Arbeitsgedächtnisleistungen gefunden, wenn zusätzlich exekutive Ressourcen für die Bewältigung der Aufgaben beansprucht werden, wie Aufmerksamkeitsverteilung für die Koordination zweier Aufgaben, permanenter Aufmerk-

samkeitswechsel sowie Abschirmung von Interferenz. Andererseits spricht die nur gering beeinträchtigte verbale Merkspanne rückwärts dafür, dass ein Umorganisieren der verbalen Information trotz anzunehmender exekutiver Beteiligung möglich zu sein scheint. Unklar ist daher, ob die Beeinträchtigungen nur einen Teilbereich exekutiver Funktionen betreffen oder ob die beschriebenen Aufgaben unterschiedliche Anforderungen an das zentrale Exekutivsystem stellen, so dass eine Umsortierungsaufgabe zwar bewerkstelligt werden kann, Aufgaben mit hohen Aufmerksamkeitsanforderungen dagegen zu manifesten Beeinträchtigungen im verbalen Arbeitsgedächtnis führen.

Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

Neben der Untersuchung von Karatekin und Asarnow (1998) lassen sich nur wenige Studien finden, in denen visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen bei schizophrenen Jugendlichen erfasst wurden. Die Autoren fanden eine unbeeinträchtigte räumliche Wahrnehmungsleistung. Allerdings war die Reproduktion räumlicher Informationen nach einem Intervall vermindert. Kravariti et al. (2003) verwendeten die *Computerised Executive Golf Task* (Feigenbaum, Polkey C.E., & Morris, 1996) zur Prüfung visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisleistungen. Bei dieser Aufgabe sollen Probanden an verschiedenen Stellen versteckte Golfbälle finden und bei dieser Suche möglichst wenige Orte wiederholt aufsuchen. Ausgewertet werden die unmittelbare räumliche Merkspanne und die räumliche Arbeitsgedächtnisleistung in Form von auftretenden Fehlern zwischen den Durchgängen. Wiederholtes erfolgloses Aufsuchen bereits erkundeter Orte spricht für eine verminderte räumliche Arbeitsgedächtnisleistung. Als weiteres Maß wurde die räumliche Strategiebildung erfasst. Sie zeigt an, inwieweit ein Proband bei den schwierigeren Levels systematisch vorgeht. Die letzten beiden Maße bewerten sowohl die Aufrechterhaltung als auch die Manipulation räumlicher Informationen bis hin zur Fähigkeit, aus Erfahrung und Information eine gezielte Strategie abzuleiten. Damit fließen vornehmlich exekutive Funktionen in die Bewertung ein. Es zeigte sich, dass die unmittelbare räumliche Merkspanne schizophrener Patienten unbeeinträchtigt war, während die Werte zum räumlichen Arbeitsgedächtnis und zur räumlichen Strategiebildung deutlich vermindert waren. Nach statistischer Kontrolle der unterschiedlichen intellektuellen Fähigkeiten zeigten sich diese Beeinträchtigungen nur noch als Trend. In einer neueren Untersuchung verwendeten Vance et al. (2006) ein

ähnliches Verfahren mit visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben aus der *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) (Owen, Evans, & Petrides, 1996). Die visuell-räumliche Merkspanne wurde mit einer Computerversion des Corsi Block-Tapping-Tests erfasst, während räumliche Arbeitsgedächtnisleistung und räumliche Strategiebildung analog berechnet wurden. Wiederum war die visuell-räumliche Merkspanne unbeeinträchtigt. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich räumlicher Strategiebildung, während räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen vermindert waren. Erwachsene schizophrene Patienten zeigten in Untersuchungen mit diesen Testverfahren zumeist eine beeinträchtigte räumliche Merkspanne. Diese stand in Verbindung mit vermehrten Fehlern in der räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe und der räumlichen Strategiebildung (Hutton et al., 1998; Joyce et al., 2002; Pantelis et al., 1997).

Insgesamt liegen nur wenige Daten zu visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Kindern und Jugendlichen mit einer Schizophrenie vor. Die bisherigen Befunde deuten darauf hin, dass die Speicherung räumlicher Informationen wenig beeinträchtigt zu sein scheint, insbesondere bei unmittelbarem Abruf. Die verzögerte Wiedergabe räumlichen Materials ist dagegen vermindert, was für Defizite in der räumlichen Rehearsal-Funktion spricht. Inwieweit Defizite bei räumlichen Aufgaben vorliegen, die eine Manipulation des Materials erfordern, kann bislang nicht eindeutig beurteilt werden. So ist unklar, ob ein Umorganisieren räumlichen Materials zu Schwierigkeiten führt, worauf eine verminderte Wiedergabe der Items des Block-Tapping-Tests in der rückwärts-Bedingung hinweisen würde. Die Ergebnisse aus den Untersuchungen mit Aufgaben, die ein selbstorganisiertes Suchen von räumlichen Zielen erfordern (Golf-Task, CANTAB), sind schwieriger zu interpretieren. Sie sind in ihrem Aufbau zwar räumlich, weisen aber gleichzeitig hohe exekutive Anforderungen auf. Im Gegensatz zu erwachsenen Schizophrenen zeigten jugendliche Patienten bei diesen Aufgaben bislang weniger ausgeprägte Defizite.

Sowohl bei verbalen als auch bei visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben scheint die Speicherung beider Informationsarten weitgehend unbeeinträchtigt zu sein. Deutlichere Schwierigkeiten traten auf, wenn eine verzögerte Wiedergabe oder eine Wieder-

gabe unter Interferenzbedingungen gefordert war. Unklar ist, ob es sich um modalitätsspezifische Beeinträchtigungen in den jeweiligen Subkomponenten handelt oder ob Beeinträchtigungen nur dann auftreten, wenn zusätzliche Ressourcen des zentralen Exekutivsystems zur Bewältigung der Aufgaben erforderlich sind.

Exekutive Funktionen

Für eine bessere Vergleichbarkeit mit der Literatur aus dem Erwachsenenbereich werden zunächst Untersuchungen zu komplexeren exekutiven Funktionen dargestellt, wie sie insbesondere mit dem WCST erfasst werden. Zu diesen exekutiven Funktionen werden Abstraktionsvermögen, Konzeptbildung, Flexibilität und strategisch-planendes Denken gezählt. In den meisten Studien zeigten sich schizophrene Kinder und Jugendliche bei der Durchführung des WCST beeinträchtigt. Sie erfassten weniger Kategorien und wiesen eine erhöhte Anzahl an Perseverationsfehlern auf (Fagerlund et al., 2006; Kenny et al., 1997; Kumra et al., 2000; Oie & Rund, 1999; Rhinewine et al., 2005; Schneider & Asarnow, 1987; Ueland et al., 2004). Ihre Leistung besserte sich auch nicht, wenn sie explizite Instruktionen erhielten (Asarnow et al., 1994). In der Untersuchung von Kenny et al. (1997) schnitten die Jugendlichen zusätzlich bei der Durchführung des „Labyrinth-Tests“ aus dem WISC schlechter ab, was die Annahme einer verminderten Planungsfähigkeit unterstützt. McClellan (McClellan et al., 2004) fand keinen Unterschied zwischen Adoleszenten mit schizophrener und bipolarer Störung. Darüber hinaus erbrachten beide Gruppen annähernd normale Leistungen im WCST. Bei dieser Untersuchung wurden allerdings die Einflüsse von Krankheitsdauer und Medikation nicht untersucht. Landro et al. (2001) ermittelten ebenfalls keine Beeinträchtigungen im WCST. Obwohl die Mehrzahl der Befunde für eine Beeinträchtigung dieser exekutiven Funktionen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen spricht, besteht die Möglichkeit, dass Defizite hinsichtlich Planungsfähigkeit, Abstraktionsvermögen und Konzeptbildung weniger deutlich bei normalbegabten stabilisierten Patienten hervortreten.

Zur weiteren Prüfung exekutiver Funktionen wurden auch Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit, der Stroop-Test, der TMT, der Tower of London und dual-task-Aufgaben angewendet. Die Stichprobe von Kravariti et al. (2003) zeigte bei der Durchführung

einer dual-task-Aufgabe keine Beeinträchtigungen. Bei der Aufgabe zur Handlungsplanung mit dem Tower of London und der Durchführung des TMT waren die Leistungen gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe nur tendenziell vermindert und nach statistischer Kontrolle der IQ-Werte völlig unauffällig. Anhand dieser Ergebnisse kann nicht sicher beurteilt werden, inwieweit planerisches Denken, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und schneller Kategorienwechsel spezifisch beeinträchtigt sind. Die Koordination zweier parallel durchzuführender Aufgaben war dieser Patientengruppe jedoch möglich. Andere Untersuchungen erbrachten unter Anwendung des TMT signifikante Ergebnisse, sowohl für die Version A als auch für die Version B (Brickman et al., 2004; Fagerlund et al., 2006; Oie & Rund, 1999; Rhinewine et al., 2005). Es wurde jedoch nicht in allen Untersuchungen der Grad der intellektuellen Fähigkeiten kontrolliert. In der bereits zitierten Studie von Landro et al. (2001) zeigten normalbegabte Schizophrene wiederum keine Beeinträchtigung im TMT. Als Maß wählten die Autoren den Differenzscore B-A, um den Wert für exekutive Anteile im Sinne kognitiver Flexibilität und eines schnellen Kategorienwechsels von den Einflüssen der Verarbeitungsgeschwindigkeit zu bereinigen (Moritz et al., 2002).

Eine Verringerung der Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde mehrfach gefunden, entweder anhand signifikanter Beeinträchtigungen im TMT Version A oder unter Anwendung des Zahlensymboltests aus dem WISC (Kenny et al., 1997; Oie & Rund, 1999; Ueland et al., 2004). Somit stellt sich die Frage, ob und inwieweit die ermittelte Verlangsamung in der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit die Performanz jugendlicher Schizophrener bei der Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben beeinträchtigt. Salamé et al. (1998) konnten bei erwachsenen schizophrenen Patienten einen derartigen Zusammenhang ermitteln. Patienten mit einem geringen Verarbeitungstempo, operationalisiert über die Lesegeschwindigkeit, wiesen bei Arbeitsgedächtnisleistungen generelle Defizite auf. Schnellere Leser waren nur noch bei visuell-räumlichen Aufgaben und einer Generierungsaufgabe beeinträchtigt. Bei dieser Untersuchung konnte jedoch ein Einfluss der Medikation auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit nicht ausgeschlossen werden.

Mittels Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit werden der schnelle Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis und der Transfer dieser Informationen ins Arbeitsgedächtnis geprüft, bei gleichzeitiger Inhibition inadäquater Antwortalternativen. Die Befundlage ist hier ebenfalls nicht eindeutig. Während manche Autoren Beeinträchtigungen bei der Generierung von Wörtern fanden (Fagerlund et al., 2006; McClellan et al., 2004), konnten in anderen Untersuchungen keine bedeutsamen Leistungsminderungen bei dieser Aufgabe ermittelt werden (Banaschewski et al., 2000; Kenny et al., 1997). In Studien mit einer breiter angelegten Testbatterie wurde die Leistung zur verbalen Flüssigkeit verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen zugeordnet, so dass die Einzelleistung nicht eindeutig bewertet werden kann. Im Zusammenhang mit anderen sprachlichen Funktionen ergaben sich beispielsweise in der Untersuchung von Rhinewine et al. (2005) moderate Effekte, die für eine milde Beeinträchtigung sprechen. Mit dem Stroop-Test (MacLeod, 1991) wird insbesondere die Inhibition unangemessener Antwortalternativen untersucht. Bei dieser Aufgabe sollen Probanden die Farbe benennen, in der vorgegebene Stimuli, meist Wörter, präsentiert werden. Wenn die Farbe des Wortes und die Wortbedeutung nicht übereinstimmen, kommt es zu einem Konflikt und die Antwortzeiten verlängern sich oder es treten mehr Fehler auf. In der Studie von Kenny et al. (1997) zeigten schizophrene Jugendliche eine verminderte Leistung bei dieser Aufgabe. Auch Brickman et al. (2004) fanden Defizite, die jedoch nur geringe Effektgrößen aufwiesen. Diese Ergebnisse sind als Hinweise auf eine verminderte Fähigkeit zur Inhibitionskontrolle zu bewerten.

Zusammenfassung

Die aktuelle Befundlage zeigt, dass schizophrene Kinder und Jugendliche über weite Bereiche kognitiver Funktionen Beeinträchtigungen aufweisen, die teilweise schon prämorbid vorhanden sind. Diese Beeinträchtigungen entsprechen weitgehend den Defiziten, die auch bei Patienten auftreten, die im Erwachsenenalter erkranken. Im Vergleich zu Gleichaltrigen zeigen sie eine intellektuelle Leistungsfähigkeit, die um annähernd 1 bis 1 ½ Standardabweichungen vermindert ist, vor Krankheitsausbruch abfällt und sich anschließend stabilisiert. Dabei scheinen die sprachlichen gegenüber mehr handlungsorientierten Fähigkeiten weniger betroffen zu sein. Von einem Abfall der Schulleistungen schon vor Erkrankungsbeginn ist auszugehen. Schizophrene Kinder

und Jugendliche weisen Defizite im visuellen und verbalen Lernen und Gedächtnis auf, während die basale Wahrnehmungsfähigkeit erhalten ist. Bei höheren visuellen und visuell-räumlichen Prozessen treten wiederum Defizite zutage. Die Befundlage zur Aufmerksamkeit ist nicht ganz einheitlich. Jedoch wurden mehrfach reduzierte Werte für Daueraufmerksamkeit und erhöhte Werte für Ablenkbarkeit gefunden. Die ermittelten feinmotorischen Beeinträchtigungen nach Krankheitsausbruch können vornehmlich auf Krankheitsdauer, Medikation und funktionelle Störungen in den Basalganglien zurückgeführt werden. Im Hinblick auf Dysfunktionen des Arbeitsgedächtnisses zeigte sich, dass komplexe exekutive Funktionen, wie Abstraktionsvermögen, Konzeptbildung und strategisches Problemlösen in der Mehrzahl der Untersuchungen eingeschränkt waren. Spezifischer auf wesentliche Funktionen des zentralen Exekutivsystems bezogen, sind die Ergebnisse weniger eindeutig. Es bestehen Hinweise für eine reduzierte Fähigkeit zur Inhibition inadäquater Antwortalternativen. Uneinheitlich sind die Befunde zur kognitiven Flexibilität mit entsprechender Fähigkeit zum schnellen Kategorienwechsel und zum Transfer von Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis ins Arbeitsgedächtnis. Hinsichtlich der verbalen und visuell-räumlichen Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses deuten die Befunde darauf hin, dass die Speicherfunktionen keine wesentlichen Beeinträchtigungen aufweisen. Die Aufrechterhaltung von Informationen über einen gewissen Zeitraum und unter Interferenzbedingungen scheint erschwert zu sein. Inwieweit diesen Defiziten eine verminderte kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit zugrunde liegt, ist bislang nicht klar zu beantworten.

4.3 Spezifität, Stabilität und Relevanz kognitiver Funktionsdefizite

Kognitive Defizite treten bei jüngeren Schizophrenen, ebenso wie im Erwachsenenbereich, auch bei einer breiteren Gruppe von Schizophreniespektrumstörungen auf. Ueland et al. (2004) untersuchten 22 junge Patienten mit Schizophrenien vom desorganisierten, paranoiden, undifferenzierten und residualen Typus, sowie Patienten mit schizoaffektiven und schizotypen Störungen. Diese Patientengruppe zeigte ein breit gestreutes kognitives Defizit mit besonderen Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Zwischen schizophrenen Jugendlichen und nicht näher bestimmten psychotisch Erkrankten bestehen ebenfalls keine

wesentlichen Profilunterschiede hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit, wobei die schizophrenen Patienten oftmals etwas stärker beeinträchtigt sind und ein globaleres Leistungsdefizit aufweisen (Fagerlund et al., 2006; Kumra et al., 2000). Ein Vergleich mit bipolaren Patienten erbrachte ähnliche Resultate, so dass McClellan et al. (2004) neurokognitive Defizite bei Jugendlichen mit einer psychischen Erkrankung für unspezifisch halten. Allerdings wurden auch Unterschiede in Breite und Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen im Vergleich zu Patienten mit Angststörungen und ADHS gefunden (Erickson et al., 1984; Oie et al., 1999). Es ist also festzuhalten, dass der Aspekt der Spezifität noch nicht ausreichend geklärt ist.

Der Frage, ob und inwieweit sich schizophrene Jugendliche hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen von schizophrenen Erwachsenen unterscheiden, wurde in einer interessanten Untersuchung von White et al. (2006) unter Entwicklungsgesichtspunkten nachgegangen. Sie prüften, ob Leistungsunterschiede, die zwischen EOS und AOS auftreten, auch zwischen gesunden Jugendlichen und gesunden Erwachsenen zu ermitteln sind. Wie die Autoren erwartet hatten, unterschieden sich schizophrene Jugendliche von gesunden Jugendlichen in allen erhobenen Maßen, ebenso wie sich erwachsene Schizophrene von gesunden Erwachsenen unterschieden. Beim Vergleich der Altersgruppen wiesen EOS gegenüber AOS schlechtere Leistungen in ihren sprachlichen Fähigkeiten, im Arbeitsgedächtnis und in ihren motorischen Funktionen auf. Ein Befund, der grundsätzlich für eine stärkere Beeinträchtigung jugendlicher Patienten gegenüber erwachsenen Patienten sprechen würde. Allerdings zeigten gesunde Jugendliche gegenüber gesunden Erwachsenen die gleichen Leistungsunterschiede, mit Ausnahme ihrer feinmotorischen Fähigkeiten. Somit weist dieses Ergebnis darauf hin, dass Unterschiede in den kognitiven Leistungen zwischen schizophrenen Jugendlichen und Erwachsenen einen normalen Entwicklungsprozess darstellen können und nicht zwangsläufig auf unterschiedliche Manifestationszeitpunkte oder Schwere der Erkrankung zurückgeführt werden können. Daher spricht dieser Befund für eine vergleichbare kognitive Beeinträchtigung von früh- und späterkranken schizophrenen Patienten und kann als weiterer Beleg für die Kontinuitätshypothese angesehen werden. Der Befund kann aber nicht als Unterstützung für die Annahme einer schwereren Erkrankung mit ausgeprägteren kognitiven Einbußen herangezogen werden.

Über den Langzeitverlauf kognitiver Beeinträchtigungen bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen liegen bislang nur wenige Untersuchungen vor. Eine neuere Studie konnte die Stabilität neurokognitiver Defizite von der akuten Phase bis über einen Zeitraum von 13 Monaten hinweg ermitteln, unabhängig von der Veränderung der psychotischen Symptomatik (Cervellione, Burdick, Cottone, Rhinewine, & Kumra, 2007). Die Ergebnisse zur Stabilität neurokognitiver Beeinträchtigungen sind konsistent mit den Ergebnissen aus der Literatur zu AOS-Patienten. Sie sprechen gegen einen degenerativen Prozess im Hinblick auf kognitive Dysfunktionen. Sie belegen zudem, dass auch bei Kindern und Jugendlichen schizophrene Symptomatik und neurokognitive Beeinträchtigungen als zwei diskrete und relativ unabhängige Dimensionen der Erkrankung gelten. So fiel der Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Negativsymptomatik oftmals recht schwach aus (Banaschewski et al., 2000; Brickman et al., 2004; Rhinewine et al., 2005).

In der Langzeituntersuchung von Cervellione et al. (2007) waren Arbeitsgedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeit und verbales Gedächtnis eng mit Messungen zum funktionalen Outcome verbunden. Hierzu zählten soziale und kommunikative Kompetenzen, Fähigkeiten zur persönlichen Lebensgestaltung und gesellschaftliche Integration. Spezifische kognitive Leistungen wiesen eine engere Beziehung zum Outcome auf als globale Intelligenzmaße. Diese Befunde stehen wiederum in Einklang mit Ergebnissen von Studien mit AOS-Patienten. Darin ließ sich ein ähnlicher Zusammenhang finden (Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Green, Kern, & Heaton, 2004). Der Anteil an gemeinsamer Varianz liegt zwischen 20% und 60%, was für eine besondere Therapie-relevanz kognitiver Störungen spricht.

Letztlich ist auch bei Kindern und Jugendlichen davon auszugehen, dass kognitive Beeinträchtigungen unabhängig von der Medikation auftreten (Brickman et al., 2004), bereits in frühen Krankheitsphasen zu ermitteln sind und sich auch bei high-risk-Probanden vor Ausbruch der Erkrankung zeigen (Cosway et al., 2000). Dabei stellt das Ausmaß präorbider Abweichungen einen Risikofaktor für spätere kognitive Beeinträchtigungen dar (Banaschewski et al., 2000; Rund et al., 2004).

Bislang wurden kaum Studien mit bildgebenden Verfahren im Hinblick auf kognitive Funktionen schizophrener Kinder und Jugendlicher durchgeführt, so dass wenig über beteiligte oder beeinträchtigte Hirnstrukturen in dieser Altersgruppe ausgesagt werden kann. Aus Untersuchungen an gesunden Kindern ist bekannt, dass sich kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnisleitungen und fluide Intelligenz bis in die Adoleszenz hinein weiterentwickeln (Fry & Hale, 2000). Die Entwicklung dieser Fähigkeiten weist keinen linearen, sondern einen annähernd exponentiellen Verlauf auf. Ab dem Schulalter nehmen die Fähigkeiten zunächst rapide zu. Der Anstieg verlangsamt sich ab dem 14. Lebensjahr, um sich in der späten Adoleszenz einem asymptotischen Verlauf anzunähern. Kinder scheinen bei der Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben grundsätzlich die gleichen neuronalen Strukturen und Verbindungen zu aktivieren, die auch Erwachsene bei derartigen Aufgaben nutzen. Allerdings sind im Vergleich zu Erwachsenen unterschiedliche und diffusere Aktivierungsmuster sichtbar, die auf einen noch nicht abgeschlossenen Reifungsprozess hinweisen (Casey, Giedd, & Thomas, 2000; Nelson et al., 2000). Karatekin (2004) konnte anhand von Pupillenreaktionen zeigen, dass Kinder auf Arbeitsgedächtnisaufgaben psychophysiologisch genauso reagieren wie Erwachsene. Bei ihnen ist jedoch die Fähigkeit zur kontrollierten Aufmerksamkeitszuwendung, insbesondere bei schwierigeren Aufgaben entsprechend dem dual-task-Paradigma, noch nicht voll ausgereift. Diese Befunde lassen die Annahme zu, dass kognitive Defizite bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen auf Funktionsdefizite in denselben, allerdings weniger ausgereiften, Hirnregionen wie bei Erwachsenen zurückgeführt werden können. Diese Annahme bedarf jedoch weiterer Überprüfungen.

5 Fragestellung

In der Forschung besteht Einigkeit darüber, dass schizophrene Patienten kognitive Defizite in verschiedenen Funktionsbereichen aufweisen. Diese stellen, neben dem psychopathologischen Erscheinungsbild, eine weitgehend eigenständige Krankheitsdimension dar. Noch ist nicht ausreichend geklärt, ob es sich bei diesen Beeinträchtigungen um ein generelles kognitives Defizit handelt oder um spezifische Beeinträchtigungen einzelner kognitiver Funktionsbereiche. Unklar ist auch, ob diese Defizite statisch sind oder einen progressiven Charakter aufweisen. Dem Arbeitsgedächtnis kommt innerhalb dieser Funktionsbereiche aufgrund seiner Bedeutung für wesentliche kognitive Operationen eine herausragende Position zu. So wurden viele Anstrengungen unternommen, Arbeitsgedächtnisleistungen schizophrener Patienten zu untersuchen. Die Befundlage ist allerdings nicht ganz eindeutig. Einiges spricht für eine weitgehend intakte Fähigkeit zur Speicherung und Aufrechterhaltung von Informationen innerhalb der Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses. Somit gelten die phonologische Schleife und das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis, entsprechend dem Modell von Baddeley (1990), als wenig betroffen. Andererseits werden sowohl modalitätsspezifische als auch modalitätsunspezifische Beeinträchtigungen gefunden, insbesondere wenn stärkere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis gestellt werden. In der Terminologie des Arbeitsgedächtnismodells bedeutet dies eine wesentliche Beeinträchtigung des zentralen Exekutivsystems.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer schizophrenen Erkrankung wurden ebenfalls Defizite in verschiedenen kognitiven Bereichen gefunden, die den Defiziten im Erwachsenenbereich ähneln. Allerdings existieren nicht sehr viele vergleichende Untersuchungen, so dass über die Breite und Stärke dieser Defizite noch wenig klare Aussagen getroffen werden können. Speziell in Bezug auf Arbeitsgedächtnisfunktionen ist die Befundlage noch sehr unzureichend. Zum verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis liegen kaum spezifische Befunde vor, die sich am Modell des Arbeitsgedächtnisses orientieren. Untersuchungen zum zentralen Exekutivsystem wurden oftmals mit recht unterschiedlichen Untersuchungsverfahren durchgeführt und erbrachten uneinheitliche Ergebnisse. Dies mag zusätzlich an der Heterogenität des Störungsbilds an sich liegen sowie an der Unterschiedlichkeit der untersuchten Stichproben. So wurden in manchen Fällen ausschließlich VEOS-Patienten untersucht und in anderen Untersuchungen wurde nicht zwischen EOS- und VEOS-Patienten unterschieden. Weitere Studien wurden ausschließlich an behandlungsresistenten Patienten durchgeführt, die auf herkömmliche Neuroleptika nicht ansprachen (Kumra et al., 2000). Weiterhin erwies sich die intellektuelle Leistungsfähigkeit als beeinflussender Faktor. In einigen Studien reduzierten sich signifikante Befunde nach einer späteren Kontrolle der Intelligenzwerte zu Trends. Untersuchungen an jungen Schizophrenen mit Normalbegabung erbrachten ein geringeres Ausmaß an Defiziten und andere Studien fanden Defizite, unabhängig vom intellektuellen Niveau.

Zumeist beruhen die Befunde auf Vergleichen mit gesunden Kontrollprobanden, so dass keine klaren Aussagen zur Spezifität der gefundenen Beeinträchtigungen getroffen werden können. Manche Untersuchungen verglichen schizophrene Patienten ausschließlich mit psychiatrischen Patienten (Erickson, Yellin, Hopwood, Realmuto, & Greenberg, 1984; Kumra et al., 2000; McClellan, Prezbindowski, Breiger, & McCurry, 2004) und nur wenigen Studien konnten sowohl eine klinische als auch eine gesunde Kontrollgruppe für den direkten Vergleich aufweisen (Karatekin & Asarnow, 1998; Oie & Rund, 1999; Oie, Sunde, & Rund, 1999).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht in der Untersuchung von Arbeitsgedächtnisfunktionen jugendlicher schizophrener Patienten. Eine zusammenfassende und verglei-

chende Untersuchung aller drei Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Jugendlichen liegt bislang noch nicht vor. So ist noch unklar, ob und inwieweit Speicherung und Aufrechterhaltung von Informationen gestört sind, ob mögliche Beeinträchtigungen modalitätsspezifisch oder unabhängig von der jeweiligen Modalität auftreten. Ebenso unterschiedlich ist die Befundlage zu exekutiven Funktionen, wie kognitive Flexibilität und Wortgenerierung bei gleichzeitiger Inhibition inadäquater Antworttendenzen. Aufgrund der referierten Befunde ist auch nicht auszuschließen, dass eine kognitive Verlangsamung einen moderierenden Effekt auf Arbeitsgedächtnisleistungen ausübt. Die Untersuchung schizophrener Jugendlicher gilt dabei als recht vielversprechend, da sich diese Jugendlichen in einer sehr vulnerablen Phase der Hirnentwicklung befinden und bislang nur wenige Informationen über Arbeitsgedächtnisleistungen in dieser Altersgruppe von schizophrenen Patienten vorliegen. So wird insbesondere bei VEOS-Patienten von einer schwereren Form der Störung ausgegangen, während diese Annahme bei EOS-Patienten ebenfalls gerechtfertigt erscheint. Es ist aber noch unklar, inwieweit dies ebenfalls mit stärkeren kognitiven Einschränkungen einhergeht. Zudem weist diese Altersgruppe weniger konfundierende Einflüsse, wie mehrfache Hospitalisierungen, langjährige Krankheitsdauer oder Effekte einer langdauernden Medikation auf, so dass vornehmlich Patienten mit einer Erstmanifestation und einer relativ kurzen Krankheitsdauer untersucht werden können. In Bezug auf die Stichproben sollte vor dem Hintergrund der heterogenen Befundlage ein starkes Augenmerk auf eine gute Vergleichbarkeit der Probanden gelegt werden, indem die Einflüsse von Alter, Geschlecht und Bildungsniveau als Schätzer für die prämorbid Intelligenz schon bei der Stichprobensammensetzung kontrolliert werden.

Die konkreten Fragestellungen, die sich daraus ergeben, lauten folgendermaßen:

- Weisen jugendliche schizophrene Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden Defizite in ihren Arbeitsgedächtnisfunktionen auf?
- Treten derartige Defizite auch gegenüber psychiatrischen Kontrollprobanden auf, so dass sie als spezifisch für die Störung gewertet werden können?
- Handelt es sich bei diesen potentiellen Beeinträchtigungen um ein generelles Defizit oder sind einzelne Funktionsbereiche des Arbeitsgedächtnisses, wie Speicherung, Aufrechterhaltung, Manipulation, verzögerte Wiedergabe unter Inter-

ferenzbedingungen, Perseverationsneigung, kognitive Flexibilität sowie Transfer von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis ins Arbeitsgedächtnis besonders betroffen?

- Treten diese potentiellen Defizite modalitätsspezifisch auf oder sind sie als modalitätsunabhängig zu bewerten?
- Unterscheiden sich schizophrene Patienten von Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, und weist diese einen moderierenden Einfluss auf die gezeigten Arbeitsgedächtnisleistungen auf?
- Stehen Arbeitsgedächtnisleistungen im Zusammenhang mit klinischen Variablen, wie Erstmanifestationszeitpunkt, Dauer der Erkrankung, Anzahl der stationären psychiatrischen Behandlungen und Psychopathologie?

6 Methodik

6.1 Beschreibung der Stichprobe

An der Untersuchung nahmen 54 Probanden teil, die sich auf drei Gruppen zu je 18 Teilnehmern verteilten. Es gab eine Experimentalgruppe (Schizophrenie-Gruppe, EOS), eine psychiatrische Kontrollgruppe (PKG) und eine gesunde Kontrollgruppe (GKG). Der Altersbereich lag zwischen 14 und 19 Jahren, um eine weitgehend homogene Gruppe mit Erkrankungsbeginn im Jugendalter zu erhalten. Für alle drei Gruppen galten dieselben Ausschlusskriterien, um potentiell leistungsbeeinträchtigende Faktoren kontrollieren zu können. Hierzu zählten Substanzmissbrauch, schwere neurologische und körperliche Erkrankungen, schwere Kopfverletzungen, Minderbegabung und unzureichende Deutschkenntnisse (siehe Tabelle 1).

Sämtliche Patienten der EOS-Gruppe mussten gemäß DSM IV (Addington, Brooks, & Addington, 2003; Saß, Wittchen, & Zaudig, 1996) die Kriterien für eine Schizophrenie, eine schizophrenieforme Störung, eine wahnhafte Störung, eine kurze psychotische Störung oder eine nicht näher bezeichnete psychotische Störung erfüllen. Die Diagnosen wurden von erfahrenen Kinder- und Jugendpsychiatern auf der Basis von Anamnese, Krankengeschichte und psychopathologischer Untersuchung anhand der DSM-IV-Forschungskriterien gestellt und vom Autor geprüft. Im Falle eines Dissens wurde eine Konsensdiskussion zwischen Facharzt und Autor geführt. Die Patienten

sollten sich in der postakuten Krankheitsphase befinden und keine Eigen- oder Fremdgefährdung aufweisen. Die Patienten sollten sich in stationärer Behandlung befinden, aber in einem offenen Rahmen. Die medikamentöse Einstellung sollte weitgehend abgeschlossen sein. Von den 18 Patienten wurden neun in kinder- und jugendpsychiatrischen Kliniken (Tübingen, Ulm, Ravensburg) aufgrund einer Erstmanifestation einer psychotischen Erkrankung behandelt. Neun Patienten befanden sich in einer stationären Rehabilitationsmaßnahme („Gutenhalde“, Filderstadt).

Die Probanden der PKG sollten psychiatrische Achse-I- oder Achse-II-Störungen gemäß DSM-IV aufweisen, wobei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis aktuell und anamnestisch ausgeschlossen wurden. Die Diagnosen wurden den jeweiligen Krankenakten entnommen. Die Patienten sollten sich ebenfalls in einem stationären Betreuungsrahmen befinden, womit eine Vergleichbarkeit der Behandlungsbedürftigkeit angestrebt wurde. 13 Patienten befanden sich zur stationären Behandlung in kinder- und jugendpsychiatrischen Kliniken (Tübingen, Stuttgart), fünf Patienten waren in einer stationären Jugendhilfeeinrichtung („Christian Morgenstern-Schule und Jugendhilfe“, Reutlingen) untergebracht. Zwei dieser Patienten wurden in der Vorgeschichte stationär psychiatrisch behandelt, drei Patienten erhielten ambulante psychiatrische Behandlungen.

Die gesunden Kontrollprobanden sollten weder aktuell noch anamnestisch eine psychiatrische Störung aufweisen und die Familienanamnese sollte keine Hinweise auf psychiatrische Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis enthalten. Ferner sollten die Probanden weder aktuell noch in der Vorgeschichte stationäre oder ambulante psychiatrische Behandlungen in Anspruch genommen haben. Die Probanden der GKG wurden über Aushänge in verschiedenen Tübinger Schulen rekrutiert oder durch direkte Kontaktaufnahme mit Rektoren und Lehrern, sodass der Autor in den Schulen vorsehen und für eine Teilnahme werben konnte.

Alle Teilnehmer wurden über Ziele, Dauer und Umfang der Untersuchung aufgeklärt, die Teilnahme erfolgte freiwillig. Bei nicht volljährigen Patienten wurden zusätzlich die

Eltern aufgeklärt und um ihr Einverständnis gebeten. Die Teilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass eine Nichtteilnahme oder ein Abbruch während der Untersuchung ohne Angabe von Gründen jederzeit ohne negative Folgen möglich sei.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Schizophrenie-Gruppe (EOS)	Psychiatrische Kontrollgruppe (PKG)	Gesunde Kontrollgruppe (GKG)
Einschlusskriterien		
Diagnose einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis nach DSM IV	Diagnose einer Achse-I- oder Achse-II-Störung nach DSM IV, aktuell oder anamnestisch keine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis	Anamnestisch oder aktuell keine Achse-I- oder Achse-II-Störung nach DSM IV
Postakuter stabiler Zustand	Postakuter stabiler Zustand	
Stationäre kinder- und jugendpsychiatrische Behandlung oder stationäre Behandlung in einer medizinischen Rehabilitationseinrichtung aufgrund der vorliegenden Störung	Stationäre kinder- und jugendpsychiatrische Behandlung und /oder stationäre Jugendhilfemaßnahme mit ambulanter kinder- und jugendpsychiatrischer Behandlung aufgrund der vorliegenden Störung	Weder stationäre noch ambulante kinder- und jugendpsychiatrische Behandlung
Alter: 14 – 19 Jahre	Alter: 14 – 19 Jahre	Alter: 14 – 19 Jahre
Ausschlusskriterien		
Substanzmissbrauch (in den letzten 4 Wochen) bzw. Abhängigkeit		
Anamnestisch oder aktuell neurologische Erkrankungen (z.B. M. Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie)		
Aktuell schwere körperliche Erkrankungen		
Anamnestisch schwere Kopfverletzungen mit Bewusstseinsverlust > 5 Minuten		
Minderbegabung mit IQ < 70		
Unzureichende Deutschkenntnisse		

Die Stichprobenbeschreibung ist in Tabelle 2 dargestellt und enthält die relevanten klinischen und demographischen Basisdaten. Bei der Zusammenstellung der Stichproben wurden potentielle Einflussfaktoren auf die Testleistungen kontrolliert und so genannte *matched samples* gebildet. Die Probanden der Untersuchungsgruppen wurden einander paarweise hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildung zugeordnet, so dass sie in Bezug auf diese Parallelisierungsmerkmale weitgehend identisch waren. Diese

Vorgehensweise erschien sinnvoll, um dem Aspekt der fortschreitenden Entwicklung von Arbeitsgedächtnisfunktionen bis in die Adoleszenz Rechnung zu tragen und große Altersunterschiede zu vermeiden (Fry & Hale, 2000). Weiterhin diene sie dazu, potentielle Geschlechtsunterschiede kontrollieren zu können (Brickman et al., 2004; Minor & Park, 1999) und um insbesondere auf eine Zusammensetzung der Stichproben zu achten, die sich hinsichtlich ihres Bildungsniveaus entsprechen. Das Ausbildungsniveau kann grundsätzlich auch der Einschätzung der prämorbidem Intelligenz dienen. Dabei wird entweder der Schulabschluss oder die Gesamtausbildungsdauer als Maß herangezogen. Allerdings stellt diese Herangehensweise bei schizophrenen Jugendlichen keine befriedigende Lösung dar, da viele der Jugendlichen noch keinen Schulabschluss vorweisen können. Darüber hinaus kann es aufgrund der Erkrankung zu häufigeren Wiederholungen kommen, so dass die Gesamtausbildungsdauer zu einer Verfälschung führt. Zudem ist die Anzahl der Schuljahre nicht aussagekräftig, wenn der Schultyp nicht berücksichtigt wird. Die Leistungen eines Förderschülers, der neun Jahre lang die Schule besuchte, werden sich wahrscheinlich deutlich von den Leistungen eines Gymnasiasten mit der gleichen Anzahl von Schuljahren unterscheiden. Eine derartige Vorgehensweise führt einerseits zu einer gewissen Einschränkung der externen Validität, erhöht andererseits aber die Möglichkeit, durch diese Form der Stichprobensammensetzung Hinweise auf mögliche spezifische Defizite zu erhalten. Bei der paarweisen Zuordnung sollte das Geschlecht gleich sein, das Alter der Probanden nicht mehr als 18 Monate voneinander abweichen, der besuchte Schultyp sollte sich entsprechen und die Anzahl der absolvierten Schuljahre sollten möglichst übereinstimmen. Diese Kriterien konnten bei der Zusammensetzung der Stichprobe weitgehend erfüllt werden. Aufgrund kleinerer Abweichungen wurden die Variablen Alter und Schulbildung zusätzlich teststatistisch überprüft. Da nicht alle Variablen normalverteilt waren, kam der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Die Stichproben unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter ($\chi^2=4,434$, $df=2$, $p=.109$) und Schulbildung ($\chi^2=0,702$, $df=2$, $p=.704$).

Tabelle 2: Demographische und klinische Basisdaten

	Schizophrenie-Gruppe (EOS) (n=18)	Psychiatrische Kontrollgruppe (PKG) (n=18)	Gesunde Kontrollgruppe (GKG) (n=18)	p
Alter in Jahren ¹ M (SD)	17,8 (0,8)	17,3 (1,0)	17,8 (0,8)	.109
Geschlecht				
männlich	12 (66,6%)	12 (66,6%)	12 (66,6%)	
weiblich	6 (33,3%)	6 (33,3%)	6 (33,3%)	
Schulbildung in Jahren ¹ M (SD)	9,5 (0,7)	9,7 (0,9)	9,6 (0,6)	.704
Förderschule	4 (22,2%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	
Hauptschule	7 (38,9%)	8 (44,4%)	7 (38,9%)	
Realschule	4 (22,2%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	
Gymnasium	3 (16,7%)	3 (16,7%)	3 (16,7%)	
Diagnosen nach DSM IV		s. Tabelle.3		
Paranoider Typus	5 (27,8%)			
Desorganisierter Typus	3 (16,7%)			
Residualer Typus	2 (11,1%)			
Undifferenzierter Typus	1 (5,6%)			
Schizoaffektive Störung	3 (16,7%)			
Schizophreniforme Störung	3 (16,7%)			
Kurze psychotische Störung	1 (5,6%)			
Psychopathologie (PANSS-Skalen)				
Positiv-Symptomatik M (SD)	16,3 (4,6)			
Negativ-Symptomatik M (SD)	16,3 (4,6)			
Allgemeine Psychopathologie M (SD)	35,7 (6,1)			
Gesamtwert M (SD)	68,2 (13,1)			
CBCL Gesamtproblemwert ¹ M (SD)	48,3 (22,1)	48,9 (22,2)	20,6 (18,1)	.000 ³
Alter bei Erstmanifestation in Jahren ² Md	16,7 (13,3 – 17,8)	15,9 (10,3 – 19,5)		.496
Krankheitsdauer in Monaten ² Md	13,5 (1 – 58)	10,0 (1 – 81)		.874
Anzahl stationärer psychiatrischer Behandlungen ² Md	1 (1 – 3)	1 (0 – 3)		.530
Neuroleptika (NL) bei Testung:				
Atypisches (A-NL)	14 (77,8%)	1 (5,6%)		
Klassisches (K-NL)	1 (5,6%)			
Kombination aus A-NL und K-NL	2 (11,1%)			
keine NL-Medikation	1 (5,6%)	17 (94,4%)		
CPZ-Dosis bei Testung (mg/die)	511,7 (448,2)			
weitere Medikation bei Testung				
Benzodiazepine				
Anticholinergika (Biperiden)	3 (16,7%)			
Antidepressiva (SSRI)	1 (5,6%)			
Phasenprophylaktika	3 (16,7%)	1 (5,6%)		
Methylphenidat		1 (5,6%)		

¹ Kruskal-Wallis-Test; ² Mann-Whitney-U-Test; ³ EOS unterscheiden sich signifikant von der GKG, aber nicht von der PKG

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; CBCL: Child Behavior Checklist; CPZ: Chlorpromazin-Äquivalente

Die Diagnosen der EOS-Gruppe verteilten sich folgendermaßen. Elf Patienten erhielten die Diagnose Schizophrenie. Darunter entfielen fünf auf den paranoiden, drei auf den

desorganisierten, zwei auf den residualen und eine auf den undifferenzierten Typus. Drei Patienten wurden aufgrund des nicht erfüllten Zeitkriteriums von sechs Monaten als schizophrenieform diagnostiziert, drei Patienten erhielten die Diagnose schizoaffektive Störung und ein Patient wies eine kurze psychotische Episode auf. Zur psychopathologischen Einschätzung der schizophrenen Symptomatik wurden die Patienten vom Autor mit der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS; Kay, Fiszbein, & Opler, 1987) untersucht. Die wenig auffälligen Skalenwerte der Positiv- und Negativ-Symptomatik sowie der allgemeinen Psychopathologie machen deutlich, dass sich die Patienten in einem postakuten Krankheitsstadium befanden.

Zur weiteren Einschätzung psychopathologischer Auffälligkeiten und der Vergleichbarkeit der Behandlungsbedürftigkeit der psychiatrischen Untersuchungsgruppen wurden die drei Stichproben mit der Child Behavior Checklist (CBCL; Achenbach & Edelbrock, 1983) untersucht. Die Daten beruhen auf den Angaben der Eltern. In Fällen, in denen die Eltern nicht zur Verfügung standen, erfolgte die Beurteilung durch die Bezugspersonen der Patienten in den jeweiligen Einrichtungen. Die teststatistische Auswertung mit dem Kruskal-Wallis-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2=16,393$, $df=2$, $p=.000$). Beim anschließenden multiplen Vergleich mit dem Whitney-U-Test unterschied sich die EOS-Gruppe nicht von der psychiatrischen Kontrollgruppe ($U=156,0$, $p=.849$), aber von der gesunden Kontrollgruppe ($U=56,0$, $p=.001$). Ferner liegen die Mittelwerte beider psychiatrischen Gruppen im überdurchschnittlichen Bereich, so dass von einer vergleichbaren psychopathologischen Belastung in beiden Gruppen ausgegangen werden kann. Dagegen weist die gesunde Kontrollgruppe erwartungsgemäß durchschnittliche Belastungswerte auf.

Zusätzlich zum Gesamtproblemwert des CBCL wurden beide psychiatrischen Gruppen anhand der Merkmale Erstmanifestationszeitpunkt, Krankheitsdauer und Anzahl stationärer psychiatrischer Behandlungen auf ihre Vergleichbarkeit geprüft. Das Erstmanifestationsalter kann retrospektiv über das Auftreten erster positiver Symptome oder über das Auftreten von prodromalen Anzeichen erfasst werden. Diese Anzeichen treten meist in Form einer negativen Symptomatik auf, wie z.B. sozialer Rückzug, Affektverflachung, mangelnde Rollenerfüllung. Einerseits sind retrospektive Angaben mit

Mängeln behaftet, andererseits sind prodromale Anzeichen recht unspezifisch. Oftmals ist bei schleichenden Verläufen der Übergang von präpsychotischem zu manifest psychotischem Erleben und Verhalten fließend, was die Bestimmung des Manifestationsalters erschwert. Für die vorliegende Untersuchung wurde das Kriterium Alter bei Ersthospitalisierung aufgrund einer vorliegenden psychotischen Symptomatik gewählt (Basso, Nasrallah, Olson, & Bornstein, 1997). Obwohl diese Definition die Prodromalphase nicht beinhaltet, wurde aufgrund des eindeutig zu bestimmenden Zeitpunkts darauf zurückgegriffen.

Da auch bei der PKG das Alter bei Ersthospitalisierung aufgrund der vorliegenden Störung als Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs bestimmt wurde, konnten Dauer und Verlaufsaspekte der Erkrankungen miteinander verglichen werden. Bei den drei Patienten aus der stationären Jugendhilfeeinrichtung, die noch nie in einer Kinder- und Jugendpsychiatrie stationär behandelt wurden, wurde als Manifestationszeitpunkt die erste Konsultation ambulanter psychiatrischer Dienste aufgrund der Störung im Rahmen der stationären Jugendhilfe definiert. Da bei den klinischen Variablen Alter bei Erstmanifestation, Krankheitsdauer und Anzahl stationärer psychiatrischer Behandlungen manche Extremwerte auftraten, wurden sie als Zentralwerte (Median) dargestellt. Sie zeigen, dass beide Patientengruppen in der Mehrzahl nur einen klinischen Aufenthalt aufwiesen und die Krankheitsdauer bei vielen Patienten bislang meist weniger als ein Jahr betrug. In der EOS-Gruppe trat die Störung vorwiegend nach dem 16. Lebensjahr auf, bei den Patienten der psychiatrischen Kontrollgruppe etwas früher. Aufgrund der Extremwerte waren die Daten nicht normalverteilt, weshalb zur statistischen Analyse der Mann-Whitney-U-Test herangezogen wurde. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Erstmanifestationsalter ($U=140,5$, $p=.496$), Dauer der Erkrankung ($U=157,0$, $p=.874$) und Anzahl der Hospitalisierungen ($U=145,0$, $p=.530$) ermitteln.

Obwohl die PKG in einigen klinischen Variablen der schizophrenen Untersuchungsgruppe vergleichbar ist, stellt sie aufgrund verschiedener Störungsbilder eine heterogene Gruppe dar. Die Hälfte der Patienten wiesen eine Angststörung oder eine Störung des Sozialverhaltens auf. Auf die andere Hälfte der Probanden entfielen Essstörungen,

affektive Störungen, Borderline-Persönlichkeitsstörungen, Anpassungsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen und tiefgreifende Entwicklungsstörungen. Die Verteilung der Diagnosen in der psychiatrischen Kontrollgruppe ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: DSM-IV Diagnosen der Psychiatrischen Kontrollgruppe, Achse I und Achse II

Diagnosen	Verteilung
Angststörungen	5 (27,8%)
Störungen des Sozialverhaltens	4 (22,2%)
Essstörungen	2 (11,1%)
Affektive Störungen	2 (11,1%)
Borderline-Persönlichkeitsstörungen	2 (11,1%)
Anpassungsstörungen	1 (5,6%)
Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen	1 (5,6%)
Tiefgreifende Entwicklungsstörungen	1 (5,6%)

Die neuroleptische Medikation wurde dokumentiert, um später ihre potentiell konfundierenden Effekte auf die neurokognitiven Funktionen überprüfen zu können. Von den 18 Patienten der EOS-Gruppe wurden 17 neuroleptisch behandelt. Der überwiegende Teil der Patienten (77,8%) war auf ein atypisches Neuroleptikum eingestellt, ein Patient erhielt ein Standard-Neuroleptikum, zwei Patienten wurden mit einer Kombination aus typischen und atypischen Neuroleptika behandelt. Die neuroleptische Medikation wurde entsprechend den Angaben von Benkert und Hippus (2007) sowie von Laux und Dietmaier (2006) in Chlorpromazin-Äquivalenzdosen (CPZ) umgerechnet und als Tagesdosis im mg angegeben. Als Komedikation erhielten drei Patienten das anticholinerg wirksame Biperiden, das gegen extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen verordnet wurde. Weitere drei Patienten wurden zusätzlich mit Valproat zur Phasenprophylaxe behandelt und ein Patient erhielt eine antidepressive Medikation mit Sertralin. Ein Patient wurde zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mediziert. Von den 18 Patienten der psychiatrischen Kontrollgruppe waren 15 Patienten medikamentenfrei. Ein Patient erhielt ebenfalls das Phasenprophylaktikum Valproat, ein Patient wurde mit

Methylphenidat behandelt und ein Patient war auf ein atypisches Neuroleptikum eingestellt.

6.2 Untersuchungsinstrumente

6.2.1 Vorüberlegungen zur Wahl des Paradigmas

Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungsinstrumente wurden mit dem Ziel zusammengestellt, die wesentliche Funktionsbereiche der drei Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses abzubilden. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der in der Literatur dargestellten Befundlage zu erzielen, kamen weitgehend Verfahren zur Anwendung, die in der neuropsychologischen Forschung gebräuchlich sind. Für die Untersuchung der phonologischen Schleife und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses schizophrener Jugendlicher wurde neben den Verfahren zur Bestimmung der jeweiligen Merkspannen (vorwärts und rückwärts) auf das Brown-Peterson-Paradigma (Peterson & Peterson, 1959) zurückgegriffen, das in modifizierter Form zur Anwendung gebracht wurde. Die Vorgehensweise orientierte sich am Paradigma der selektiven Interferenz, wobei die Untersuchung der Behaltensleistung im Vordergrund stand. Die intervenierenden Aufgaben, die ein mögliches Rehearsal der gespeicherten Informationen differentiell unterbinden sollten, wurden während des Behaltensintervalls durchgeführt, um eine Konfundierung der Ergebnisse mit Enkodierungsprozessen möglichst gering zu halten. Die ursprüngliche Annahme der Autoren, dass mit dem BPP Spurenerfallsprozesse im Kurzzeitgedächtnis untersucht werden könnten, musste revidiert werden. Es hatte sich gezeigt, dass die Schwierigkeit und die Ähnlichkeit der Interferenzaufgabe mit dem zu behaltenden Material die Behaltensleistung wesentlich beeinflussten (Kroll & Kellicutt, 1972; Pellegrino, Siegel, & Dhawan, 1976; Posner & Rossmann, 1965; Wickelgren, 1965). Somit ist das BPP vielmehr als geeignetes Verfahren zur Untersuchung von Rehearsal-Prozessen für die kurzfristige Aufrechterhaltung von Informationen unter Interferenzbedingungen anzusehen (Vallar & Baddeley, 1982). Die Bewältigung der Aufgaben erfordert eine Verteilung der Aufmerksamkeit sowie die parallele Verarbeitung von Informationen und schließt unter schwierigeren Interferenzbedingungen eine Beteiligung der zentralen Exekutive ein (Mertens, Gagnon, Coulombe, & Messier, 2006; Tsiakas, Gagnon, Awad, &

Messier, 2004). Das Brown-Peterson-Paradigma fand sowohl in der kognitiven Psychologie als auch in der Schizophrenieforschung zur Untersuchung der phonologischen Schleife und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses Anwendung. Vallar und Baddeley (1982) zogen folgendes Resümee zum Brown-Peterson-Paradigma in seiner Originalform:

"...although the Peterson short-term forgetting task can no longer be regarded as an elegant way of plotting the rate of decay of the memory trace, it may offer a convenient tool for studying the process of rehearsal within working memory,..." (p. 59).

6.2.2 Untersuchungsverfahren zum verbalen Arbeitsgedächtnis

Das *Zahlennachsprechen* bzw. die *verbale Merkspanne*, vorwärts (VMS-v) und rückwärts (VMS-r), stellt einen Untertest aus dem HAWIK-III (Tewes, Rossmann, & Schallberger, 1999) dar. Die Aufgabe der Probanden besteht darin, vom Testleiter vorgegebene Zahlenreihen nachzusprechen. Im ersten Durchgang werden Zahlenreihen mit drei bis maximal neun Items dargeboten, die der Proband in der gleichen Reihenfolge wiedergeben soll. Im zweiten Durchgang betragen die vorgegebenen Zahlenreihen zwei bis maximal acht Items, die nun in invertierter Reihenfolge reproduziert werden sollen. Es werden jeweils zwei Zahlenreihen der gleichen Länge dargeboten. Als Abbruchkriterium gilt die fehlerhafte Wiedergabe zweier Sequenzen gleicher Länge. Als Maß für die Testleistung wurde die Anzahl der richtig reproduzierten Zahlensequenzen in der jeweiligen Bedingung erhoben. Diese Aufgabe spricht neben der Konzentration insbesondere verbale Arbeitsgedächtnisleistungen an. Die vorwärts-Bedingung testet vor allem die kurzfristige Speicherung und Aufrechterhaltung des Materials, während die rückwärts-Bedingung zusätzlich Manipulationsprozesse im Sinne einer Reorganisation des Materials erfordert. Die unterschiedlichen Anforderungen dieser beiden Aufgaben konnten durch faktorenanalytische Untersuchungen und Studien mit bildgebenden Verfahren bestätigt werden. In ihrer Übersichtsarbeit zur Zahlenmerkspanne zeigten Ramsey und Reynolds (1995), dass beide Tests vielfach auf unterschiedlichen Faktoren luden. Bei der Bewältigung der VMS-r greifen Probanden häufig auf visuell-räumliche Strategien zurück, während dies bei der VMS-v weniger der Fall ist. In Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zeigte sich, dass beide Tests linkshemisphärische Regionen aktivieren, während die VMS-r zusätzlich den

dorsolateralen präfrontalen Cortex beidseitig aktiviert. Höhere Leistungen bei der VMS-r sind eng mit der Aktivität des rechten dlPFC verbunden (Hoshi et al., 2000; Owen, 2000).

Die *modifizierte Version des Brown-Peterson-Paradigmas in der verbalen Modalität* umfasst vier Untertests. Die Intervalldauer wurde aufgrund der Vergleichbarkeit mit anderen Studien auf 12 Sekunden festgelegt (Fleming, Goldberg, Gold, & Weinberger, 1995). Eine Variation der Intervalllänge wurde nicht vorgenommen. Die verbalen Stimuli entstammen dem „Test zur Messung des auditiven Gedächtnisses unter Interferenzbedingungen“, dem Konsonanten-Trigramm-Test (KTT; Schellig, Niemann, & Zimmermann, 1998), der eine Adaption des *auditory-consonant-trigrams*-Tests (ACT) darstellt. Letzterer kam in der Schizophrenieforschung mehrfach zum Einsatz (Perry et al., 2001; Stuss et al., 1982; Weinberger & Cermak, 1973). Aufgrund eingehender Analysen des Instituts für deutsche Sprache in Mannheim konnte ausgeschlossen werden, dass die Trigramme in dieser Form in deutschen Wörtern vorkamen und somit eine gebräuchliche Sequenz oder geläufige Abkürzungen darstellten. In den vier Untertests wurden den Probanden jeweils zehn Konsonanten-Trigramme präsentiert, die sie am Ende des Intervalls reproduzieren sollten. Die jeweils aufeinander folgenden Trigramme enthielten immer unterschiedliche Items, so dass kein Konsonant zweimal hintereinander auftrat. Die einzelnen Items wurden den Teilnehmern im Sekundentakt vorgesprochen. Die erste der vier Bedingungen beinhaltete ein aufgabenfreies Intervall (verbal-frei), die anderen drei Bedingungen wiesen Interferenzaufgaben auf, die während des Delays durchgeführt werden sollten. In der Bedingung verbal-FT sollten die Probanden 12 Sekunden lang ein einfaches monotones Finger-Tapping durchführen. Die Aufgabe in der Bedingung mit articulatory suppression (verbal-AS) bestand darin, dass die Probanden so schnell wie möglich vorwärts zählen sollten, beginnend mit der Zahl eins. In der letzten Bedingung, verbal-RZ, wurde den Probanden direkt nach der Präsentation der drei Konsonanten eine zweistellige Zahl genannt, von der aus sie sofort in Dreier-Schritten rückwärts zählen sollten (Bsp.: 97–94–91-...). Am Ende des Intervalls wurde den Probanden ein vereinbartes Signal gegeben, wodurch sie aufgefordert waren, die Konsonanten-Trigramme zu reproduzieren. Die Probanden wurden angehalten, immer eine vollständige Antwort mit drei Konsonanten zu geben. Ausgewertet

wurde die Anzahl richtig reproduzierter Items in ihrer sequentiellen Ordnung, so dass der maximal zu erreichende Rohwert pro Aufgabe bei 30 lag. Als Maß für die Perseverationsneigung wurde der Anteil der Wiederholungsfehler an der Gesamtfehlerzahl ermittelt. Enthielt beispielsweise eine Antwort einen Buchstaben, der in der unmittelbar vorausgegangenen Antwort bereits enthalten war, so wurde dies als Perseverationsfehler gewertet.

Die Zusammenstellung der Untertests erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten. In den Bedingungen verbal-frei und verbal-FT sollte ein subvokales Rehearsal weitgehend uneingeschränkt möglich sein. Die zusätzlichen Anforderungen in der verbal-FT-Bedingung waren ausschließlich durch die Koordination von zwei gleichzeitig durchzuführenden Aufgaben gegeben. Diese Bedingung erlaubt die Kontrolle von generellen Aufmerksamkeitsprozessen auf die Performanz. In der Bedingung verbal-AS sollte ein subvokales Rehearsal durch modalitätsspezifische Interferenzen blockiert werden. Da Vorwärtszählen eine hochautomatisierte Aufgabe darstellt, werden in dieser Bedingung keine zusätzlichen Anforderungen an das zentrale Exekutivsystem gestellt. Die Ressourcen, die ausschließlich für die Koordination zweier Aufgaben benötigt werden, entsprechen den Anforderungen aus der Bedingung verbal-FT. Im Unterschied dazu, sollten in der verbal-RZ-Bedingung Interferenzen insbesondere durch eine zusätzliche Beteiligung der zentralen Exekutive aufgrund des Rückwärtsrechnens hervorgerufen werden. Die zusätzliche Beanspruchung dieser Ressourcen sollte ebenfalls einen blockierenden Effekt auf die Rehearsalfunktion ausüben. Dieser Effekt beruht jedoch weniger auf modalitätsspezifische Interferenzen als vielmehr auf eine Verringerung der begrenzt zur Verfügung stehenden Ressourcen.

Tabelle 4: Darstellung der Untertests Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität

	Untertest- beschreibungen	Interferenzaufgaben
BPP verbale Modalität	<i>verbal-frei</i>	keine Ablenkaufgabe
Reproduktion von Konsonanten- Trigrammen nach einem 12s- Intervall	<i>verbal-FT</i>	einfaches Finger-Tapping
	<i>verbal-AS</i>	articulatory suppression durch schnelles Vorwärtszählen
	<i>verbal-RZ</i>	Rückwärtszählen in Dreier-Schritten

Vallar und Baddeley (1982) zeigten, dass bei gesunden Probanden die Behaltensleistung von Trigrammen durch articulatory suppression nur geringfügig beeinträchtigt wurde, während Rückwärtszählen zu dramatischeren Leistungseinbrüchen führte. Die Performanz im Brown-Peterson-Paradigma scheint jedoch alters- und bildungsabhängig zu sein, so dass diese Faktoren eine Erklärung für die Variabilität von Testleistungen in verschiedenen Gruppen darstellen können (Bherer, Belleville, & Peretz, 2001). Diesem Umstand wird in der vorliegenden Untersuchung durch die gezielte Zusammensetzung der Stichprobe Rechnung getragen. Die Reproduktionsraten von Trigrammen unter Interferenzbedingungen mit Rechenaufgaben erweisen sich als unabhängig von den individuellen Rechenfertigkeiten. Daher kann die Aufgabe als angemessenes Verfahren zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisleistungen angesehen werden (Tsiakas et al., 2004). Eine neuere faktorenanalytische Untersuchung konnte entsprechend zeigen, dass diese Aufgabe in Zusammenhang mit paralleler Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeitsprozessen und Arbeitsgedächtnisleistungen steht (Mertens et al., 2006). Stuss et al. (1985) beschrieben den ACT als ein Verfahren, das präfrontale Leistungen erfasst. Eine Beteiligung dieser Areale bei der Bewältigung von Aufgaben zum BPP mit Interferenzbedingungen konnten sowohl durch Untersuchungen an Patienten mit Frontalhirnläsionen als auch durch Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden (Kapur, 1988; Marié et al., 1995).

6.2.3 Untersuchungsverfahren zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis

Die *visuell-räumliche Merkspanne*, vorwärts (VRMS-v) und rückwärts (VRMS-r), wurde mit dem Block-Tapping-Test (Schellig & Hättig, 1993) bestimmt. Dabei wird dem Probanden ein Brett in der Größe von 6 x 275 x 228 mm vorgelegt, auf dem neun quadratische Blöcke in unregelmäßiger Anordnung befestigt sind. Der Versuchsleiter tippt im Sekundentakt eine festgelegte Sequenz von Blöcken mit dem Finger an, die der Proband, je nach Bedingung, in der gleichen oder in invertierter Reihenfolge nachtippen soll. Die Sequenzlänge umfasst in beiden Bedingungen drei bis maximal neun Items. Pro Sequenzlänge werden dem Probanden drei Reihen dargeboten, anschließend wird die jeweils nächst höhere Sequenzlänge präsentiert. Als Abbruchkriterium gilt die fehlerhafte Reproduktion von drei aufeinander folgenden Reihen. Als Maß für die Testleistung wurde die Anzahl der richtig reproduzierten Tippsequenzen in der jeweiligen

Bedingung erhoben. Die vorwärts-Bedingung testet vor allem die Aufrechterhaltung des Materials, während die rückwärts-Bedingung zusätzliche Manipulations- und Abgleichprozesse beinhaltet. Wie bereits dargestellt, konnten Smyth und Pendleton (1989) den räumlichen Charakter des BTT nachweisen und Untersuchungen an hirnerkrankten Patienten belegten eine Beteiligung rechtshemisphärischer Areale bei der Bewältigung dieser Aufgabe (De Renzi, Faglioni, & Previdi, 1977; De Renzi & Nichelli, 1975; Hanley, Young, & Pearson, 1991; Vilkki & Holst, 1989). Bei der Durchführung des BTT werden insbesondere der rechte posteriore Parietalcortex und der rechte präfrontale Cortex beansprucht (van Asselen et al., 2006).

Die *modifizierte Version des Brown-Peterson-Paradigmas in der visuell-räumlichen Modalität* wurde analog zur verbalen Version aufgebaut. Die Aufgaben sollten wiederum zwei Bedingungen mit weitgehend uneingeschränktem Rehearsal umfassen, aber mit einer einfachen Koordinationsaufgabe im zweiten Untertest. Weiterhin wurde eine Bedingung mit modalitätsspezifischen Interferenzen ohne ausgeprägte Beteiligung des zentralen Exekutivsystems realisiert und eine Bedingung mit Interferenzen aufgrund einer Beanspruchung exekutiver Ressourcen. Somit umfasste diese Version ebenfalls vier Untertests und die Intervalldauer betrug 12 Sekunden. Die visuell-räumlichen Stimuli bestanden aus Dreier-Sequenzen des Block-Tapping-Tests. Die potentiell unterschiedlichen Schwierigkeiten dieser Dreier-Sequenzen wurden über die Winkelsummen ausbalanciert (vgl. Schellig & Hättig, 1993). Eine diesbezüglich durchgeführte Varianzanalyse ergab keine signifikanten Schwierigkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Untertests ($F(3,36) < 1$, $p = .957$). Die Winkelsummen sämtlicher Dreier-Sequenzen lagen zwischen 60° und 169° (siehe Anhang A). Die jeweils aufeinander folgenden Sequenzen enthielten immer unterschiedliche Blöcke, so dass keines der Items zweimal hintereinander auftrat. In den vier Untertests wurden den Probanden wiederum jeweils zehn Dreier-Sequenzen präsentiert, die sie am Ende des Intervalls reproduzieren sollten. Nachdem der Untersucher die einzelnen Items im Sekundentakt angetippt hatte, wurde das Brett für die Dauer des Intervalls abgedeckt. Damit wurde sichergestellt, dass die Probanden kein offenes Rehearsal mittels Blickbewegungen durchführen konnten, sondern, wie in der verbalen Bedingung, auf ein inneres Rehearsal zur Aufrechterhaltung der Informationen angewiesen waren. Am Ende des Intervalls wurde den

Probanden ein vereinbartes Signal gegeben, wodurch sie aufgefordert waren, die Trigramme zu reproduzieren. Die Probanden wurden angehalten, immer eine vollständige Dreier-Sequenz zu produzieren. Die Auswertung erfolgte analog der verbalen Version des BPP. Erhoben wurden die Anzahl richtig reproduzierter Items in ihrer sequentiellen Ordnung und die Anzahl der Perseverationsfehler, woraus der Anteil dieser Fehler an der Gesamtfehlerzahl berechnet wurde.

Tabelle 5: Darstellung der Untertests Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität

	Untertest- beschreibungen	Interferenzaufgaben
BPP visuell-räumliche Modalität	<i>vr-frei</i>	keine Ablenkaufgabe
	<i>vr-FT</i>	einfaches Finger-Tapping
Reproduktion von Dreier- Sequenzen des Block-Tapping- Tests nach einem 12s-Intervall	<i>vr-ZL</i>	Lokalisieren und Benennen von Zahlen
	<i>vr-RZ</i>	Rückwärtszählen in Dreier-Schritten

Die im Intervall durchzuführenden Aufgaben in den Bedingungen vr-frei, vr-FT und vr-RZ waren identisch mit den entsprechenden Aufgaben der verbalen Version des BPP. Die Interferenzaufgabe der vr-ZL-Bedingung bestand darin, während des Intervalls Zahlen innerhalb eines Quadrates zu lokalisieren, die durch Punkte repräsentiert waren. Diese Aufgabe stellte eine modifizierte Form des Untertests 7 „Zahlen lokalisieren“ aus der Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung dar (VOSP; Warrington & James, 1992). Die Modifikation gegenüber der Originalversion bestand darin, dass die Probanden statt einer Zahl, jeweils drei Zahlen lokalisieren mussten. Sie wurden aufgefordert, den Punkten im rechten Quadrat die entsprechenden Zahlen des linken Quadrats zuzuordnen (s. Abbildung 2). Die Anzahl der Items wurde erhöht, um diesen Test dem Untersuchungszweck anzupassen, so dass er als Interferenzaufgabe verwendbar war. Eine inhaltliche Veränderung der Aufgabe wurde nicht vorgenommen, so dass die kognitive Anforderung auch weiterhin in der visuellen Wahrnehmung räumlicher Beziehungen bestand.

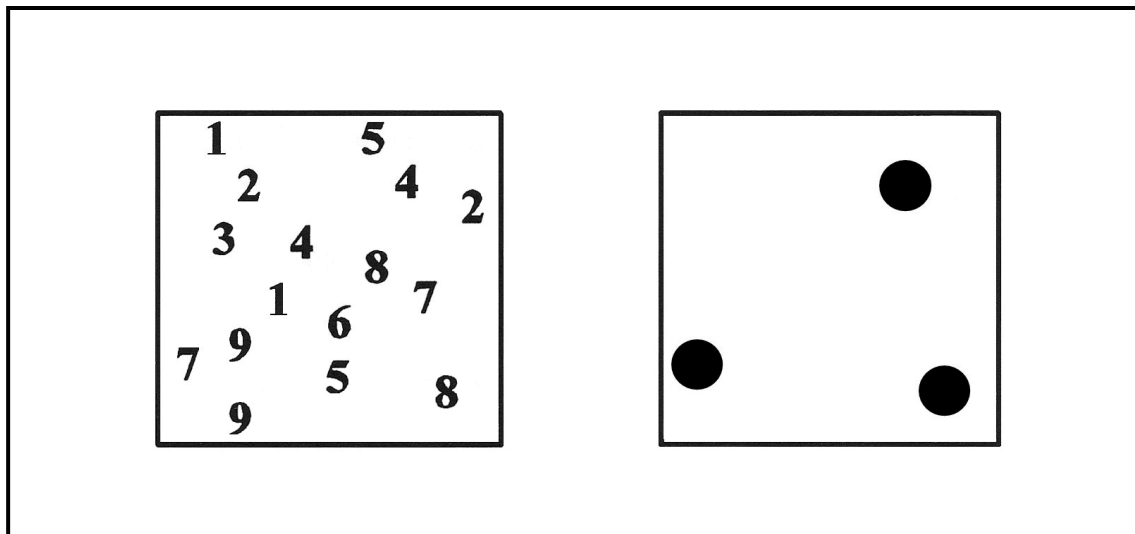


Abbildung 2: Beispielitem zur Interferenzaufgabe vr-ZL

In ihrer Validitätsstudie zur Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung fanden Warrington und James (1992), dass Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen im Untertest „Zahlen lokalisieren“ signifikant stärker beeinträchtigt waren als Normalpersonen oder Patienten mit linkshemisphärischen Läsionen. Die Schwierigkeit der Aufgabe erwies sich für gesunde Probanden als sehr gering, da fast alle Versuchspersonen Maximalwerte erzielten. Somit sind bei der Verwendung dieses Tests als Interferenzaufgabe in der visuell-räumlichen Version des BPP modalitätsspezifische Leistungsminderungen zu erwarten, die auf einer Blockierung der räumlichen Rehearsal-Funktion beruhen. Aufgrund der geringen Aufgabenschwierigkeit ist eine wesentliche Beteiligung des zentralen Exekutivsystems bei der Bewältigung dieser Interferenzaufgabe nicht anzunehmen.

6.2.4 Untersuchungsverfahren zum zentralen Exekutivsystem

Der Untertest „*Wortflüssigkeit*“ (*verbal fluency*) aus dem Leistungs-Prüf-System (LPS; Horn, 1983) stellt eine formallexikalische Wortgenerierungsaufgabe unter restriktiven Suchbedingungen dar. Die Probanden werden gebeten, innerhalb einer vorgegebenen Zeit (3 x 1 Minute) möglichst viele Items unter Vorgabe bestimmter Anfangsbuchstaben zu produzieren. Erfasst wurde die Gesamtzahl der produzierten Wörter. Wortgene-

rierungsaufgaben erfordern einen schnellen Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis und deren Transfer ins Arbeitsgedächtnis. Dabei muss der Proband eine eigene Abrufstrategie entwickeln und gleichzeitig überwachen, dass seine Antworten mit dem geforderten Buchstaben beginnen und keine Wiederholungen darstellen. Zudem erfordert die Aufgabe eine Inhibition inadäquater Antwortalternativen. Diese Leistungen entsprechen wesentlichen Funktionen, die Baddeley dem zentralen Exekutivsystem zuschreibt und die mit dem beschriebenen supervisory attentional system von Norman und Shallice (1986) in Einklang stehen. Entsprechend konnte Baddeley (1996) spezifische Interferenzen zwischen Generierungsaufgaben und Aufgaben beschreiben, die exekutive Funktionen beanspruchen. Eine verminderte Wortflüssigkeit wurde schon früh mit Läsionen des PFC in Verbindung gebracht (Kolb & Wishaw, 1993). Neuere Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren konnten eine erhöhte Aktivierung präfrontaler Regionen ermitteln (Curtis et al., 1998; Kubota et al., 2005), wobei dem Broca-Areal im linken PFC bei der Bewältigung dieser Aufgabe eine spezifische Rolle zugeschrieben wird (Weiss et al., 2004; Weiss et al., 2006).

Der *Trail Making Test* (TMT; Reitan, 1992) besteht aus den Teilen A und B. In der vorliegenden Studie wurden die Probanden bei der Version A aufgefordert, 15 Zahlen, die unsystematisch über ein DIN-A4 Blatt verteilt sind, in aufsteigender Reihenfolge (1-2-3-4-etc.) so schnell wie möglich miteinander zu verbinden. Die Version B stellt komplexere Anforderungen an die Probanden. Es wurden ebenfalls 15 über eine Seite verteilte Elemente vorgeben und es müssen nun alternierend Zahlen (in aufsteigender Reihenfolge) und Buchstaben (dem Alphabet folgend) miteinander verbunden werden (1-A-2-B-3-C etc.). Der Trail Making Test verlangt das unmittelbare Erkennen der symbolischen Bedeutung von Zahlen und Buchstaben, die Fähigkeit, die Seite kontinuierlich abzusuchen (visuelles Scannen) und die folgende Zahl oder den Buchstaben zu identifizieren. Teil A erfasst insbesondere Aufmerksamkeit und kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Teil B bildet komplexere Aufmerksamkeitsprozesse ab, die ein gewisses Maß an kognitiver Umstellungsfähigkeit (set shifting) (Arbuthnott & Frank, 2000) und kognitiver Flexibilität (Kortte, Horner, & Windham, 2002) erfordern und somit exekutive Funktionen beanspruchen. Aufgrund vielfach beobachteter Leistungsminderungen von Patienten mit Frontalhirnläsionen, wird der Trail

Making Test auch als „frontaler“ Test bezeichnet (Lezak, 1995; Perret, 1974). Dies konnte durch bildgebende Untersuchungen bestätigt werden (Horacek et al., 2006). Da die psychomotorische Geschwindigkeit auch die Bearbeitungszeiten von Teil B beeinflusst, wurde, neben den Bearbeitungszeiten von Teil A und Teil B, der Quotient von Trail B und Trail A als zusätzliches Maß bestimmt. Durch diese Relativierung kann die kognitive Umstellungsfähigkeit und Flexibilität unbeeinträchtigt an die jeweilige Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit angepasst werden (Arbuthnott & Frank, 2000).

6.2.5 Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit

Zur Erfassung des allgemeinen intellektuellen Niveaus im Sinne der Cattell'schen „general fluid ability“ wurde Teil 1 des Grundintelligenztests Skala 2 (CFT 20) angewendet (Weiß, 1998). Dieser Test besteht aus vier nonverbalen Untertests, die hohe Faktorenladungen auf einem Generalfaktor der fluiden Intelligenz aufweisen: Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologische Schlussfolgerungen. Er gilt als reliabler und valider Test der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit (Baving & Schmidt, 2000). Der Vorteil dieses Verfahrens für die vorliegende Untersuchung besteht darin, dass es weniger von sprachlichen sowie von Bildungs- und Erziehungsfaktoren beeinflusst ist. Es ist davon auszugehen, dass erhöhte Raten an prämorbidem Auffälligkeiten, eine stärkere familiäre Belastung mit psychischen Störungen sowie beeinträchtigte Hirnreifungsprozesse zu einer Beeinflussung der Aneignung von Wissen bei schizophrenen Kindern und Jugendlichen führen. Insofern wurde angestrebt, die Grundintelligenz zu erfassen, weitgehend unabhängig von kulturell erworbenen Wissensinhalten im Sinne der kristallinen Intelligenz. Damit sollte sichergestellt werden, dass die Untersuchungsgruppen hinsichtlich ihres allgemeinen intellektuellen Niveaus miteinander verglichen werden können. Zudem sollte dessen potentiell konfundierender Effekt auf die neurokognitiven Funktionen überprüfbar sein.

Zur Übersicht werden in Tabelle 6 die verwendeten Untersuchungsverfahren mit den erhobenen Variablen und den entsprechenden neurokognitiven Funktionsbereichen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6: Darstellung der Untersuchungsverfahren

Tests	erhobene Variablen	neuropsychologische Funktionen
CFT 20 , Teil 1 (Weiß, 1998)	IQ-Werte	logisch-abstraktes Denken, fluide Intelligenz
Zahlennachsprechen Hawik-III (Tewes et al., 1999)	verbale Merkspanne (VMS) vorwärts und rückwärts; Anzahl richtig reproduzierter Sequenzen	verbales Arbeitsgedächtnis, Speicherung, Aufrechterhaltung, Reorganisation
BPP verbale Modalität Reproduktion von Konsonanten- Trigrammen nach einem 12s-Intervall unter folgenden Interferenz- bedingungen: verbal-frei: keine Ablenkaufgabe verbal-FT: einfaches Finger-Tapping verbal-AS: Vorwärtszählen verbal-RZ: Rückwärtszählen in Dreier-Schritten	Anzahl richtig wiedergegebener Items in ihrer sequentiellen Ordnung; relativer Anteil Persevera- tionsfehler	verbales Arbeitsgedächtnis, Speicherung, Aufrechterhaltung, Abschirmung von Interferenz, Aufmerksamkeitsverteilung auf parallel durchzuführende Aufgaben
Block-Tapping-Test (Schellig, 1997)	Visuell-räumliche Merkspanne (VRMS) vorwärts und rück- wärts; Anzahl richtig reproduzierter Sequenzen	visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis, Speicherung, Aufrechterhaltung, Reorganisation
BPP visuell-räumliche Modalität Reproduktion von Dreier-Sequenzen des BTT nach einem 12s-Intervall unter folgenden Interferenz- bedingungen vr-frei: keine Ablenkaufgabe vr-FT: einfaches Finger-Tapping vr-ZL: Lokalisieren und Benennen von Zahlen vr-RZ: Rückwärtszählen in Dreier-Schritten	Anzahl richtig wiedergegebener Items in ihrer sequentiellen Ordnung; relativer Anteil Persevera- tionsfehler	visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis, Speicherung, Aufrechterhaltung, Abschirmung von Interferenz, Aufmerksamkeitsverteilung auf parallel durchzuführende Aufgaben
Wortflüssigkeit LPS-6 (Horn, 1983)	Anzahl produzierter Wörter	exekutive Funktionen: Inhibition, schnelle Suche von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis und Transfer ins Arbeitsgedächtnis
Trail Making Test (Reitan, 1992)	Trail A (Zeit in s) Trail B (Zeit in s) Trail B / Trail A	Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuelles Scannen, exekutive Funktionen: kognitive Flexibilität, schneller Aufmerksamkeits- und Kategorienwechsel (set-shifting)

BPP: Brown-Peterson-Paradigma, CFT 20: Grundintelligenztest Skala 2, Hawik-III: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder- dritte Auflage, LPS: Leistungs-Prüf-System

Die Abfolge der Tests wurde konstant gehalten: (1.) CFT 20, (2.) VMS vorwärts und rückwärts, (3.) VRMS vorwärts und rückwärts, (4.) BPP mit verbalen Aufgaben in der Reihenfolge verbal-frei, verbal-FT, verbal-AS, verbal-RZ, (5.) BPP mit visuell-räumlichen Aufgaben in der Reihenfolge vr-frei, vr-FT, vr-ZL, vr-RZ, (6.) Wortflüssigkeit, (9.) Trail Making Test. Auf eine systematische Variation der Testvorgabe zur Überprüfung von Sequenz- und Positionseffekten wurde verzichtet, da aufgrund der Parallelisierung der Stichproben die jeweils passende Kontrollperson die Untersuchung in der gleichen Abfolge absolvieren sollte. Dies war bei annähernd zeitgleicher Rekrutierung der Probanden aller drei Untersuchungsgruppen nur mittels Konstanthaltung der Testabfolge zu realisieren. Die gesamte Untersuchung wurde bei allen Probanden stets in einer Sitzung durchgeführt. Die Durchführungsdauer betrug 90-120 Minuten. Eine kurze Pause von ca. 10 Minuten wurde nach der Darbietung der verbalen Aufgabe zum BPP eingelegt. Bei wenigen Patienten, die deutliche Ermüdungseffekte zeigten, wurde die Untersuchung in zwei Sitzungen, die zeitnah erfolgten, durchgeführt.

6.3 Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte anhand des Statistikprogramm Pakets SPSS/PC (Version 14.0). Die analysierten Daten liegen auf Intervallskalenniveau vor. Da nicht alle Variablen normalverteilt waren und bei Gruppenvergleichen das Kriterium der Varianzhomogenität erfüllten, wurde von einer parametrischen Analyse der Daten abgesehen. Für die nichtparametrischen Vergleiche der drei Gruppen bezüglich ihrer neuropsychologischen Leistungen wurde der Kruskal-Wallis-Test und für anschließende Einzelvergleiche der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Korrelationsmaße für Rangreihen wurden mit Kendall's Tau berechnet. Aufgrund der Vielzahl von Vergleichen wurde für die Bewertung und Interpretation der Ergebnisse ein konservatives Signifikanzniveau von $p \leq 0.01$ gewählt. Da die vorliegende Untersuchung zudem einen explorativen Anteil aufweist, wurde auch auf Trends hingewiesen, die das strenge Signifikanzniveau nicht erreichten, aber mögliche Hinweise für zukünftige Fragestellungen oder Überprüfungen lieferten. Die Kennzeichnung der Signifikanzniveaus erfolgte entsprechend den üblichen Konventionen: *sehr signifikant*, $p \leq 0.01$ (**); *signifikant*, $p \leq 0.05$ (*); *tendenziell signifikant*, $p \leq 0.10$ (†). Die Signifikanztests erfolgten zweiseitig.

7 Ergebnisse

7.1 Analyse der Arbeitsgedächtnisleistungen

In Tabelle 7 sind die Rohwerte der Variablen für die drei Probandengruppen dargestellt.

Tabelle 7: Rohwerte (Mittelwerte) Arbeitsgedächtnisleistungen, SD in Klammern

	Schizo- phrenie- Gruppe (EOS) (n=18)	Psychiatrische Kontroll- gruppe (PKG) (n=18)	Gesunde Kontroll- gruppe (GKG) (n=18)	Analyse		
				χ^2 df = 2	p	Einzelvergleiche ¹
CFT 20	97,11 (17,58)	102,83 (14,26)	103,67 (12,87)	3,857	.145	
VMS						
vorwärts	8,39 (1,94)	8,17 (2,09)	9,06 (1,31)	3,995	.136	
rückwärts	5,11 (1,88)	5,83 (1,92)	5,44 (1,20)	3,022	.221	
BPP verbal						
Position						
verbal-frei	29,28 (1,13)	29,67 (1,41)	29,78 (0,65)	6,681	.035	EOS < PKG*, GKG ⁺
verbal-FT	28,78 (2,46)	29,11 (2,83)	29,39 (1,04)	1,216	.545	
verbal-AS	16,78 (6,65)	21,89 (6,37)	23,06 (4,83)	8,912	.012	EOS < PKG*, GKG**
verbal-RZ	13,94 (6,22)	17,78 (6,80)	17,00 (5,52)	4,218	.121	
Perseveration %						
verbal-frei	25,94 (43,64)	0,94 (0,04)	0,00 (0,00)	8,121	.017	EOS > PKG ⁺ , GKG*
verbal-FT	9,83 (25,76)	14,83 (33,28)	18,06 (38,16)	0,291	.865	
verbal-AS	46,50 (19,14)	44,28 (25,97)	41,72 (29,95)	0,915	.633	
verbal-RZ	43,78 (17,21)	37,11 (19,61)	44,78 (21,18)	0,884	.643	
VRMS						
vorwärts	9,06 (2,53)	11,06 (2,56)	10,61 (2,70)	6,928	.031	EOS < PKG*, GKG ⁺
rückwärts	8,28 (3,20)	9,44 (3,20)	9,17 (2,20)	1,434	.488	
BPP visuell-räumlich						
Position						
vr-frei	24,89 (6,31)	28,56 (2,26)	28,83 (2,46)	7,243	.027	EOS < PKG*, GKG*
vr-FT	24,28 (6,61)	28,67 (1,91)	28,11 (3,53)	8,667	.013	EOS < PKG**, GKG*
vr-ZL	10,44 (3,75)	13,72 (6,52)	16,33 (4,19)	12,320	.002	EOS < PKG ⁺ , GKG**
vr-RZ	16,22 (6,59)	22,28 (4,92)	23,78 (5,48)	13,794	.001	EOS < PKG**, GKG**
Perseveration %						
vr-frei	14,28 (25,93)	10,67 (28,56)	27,22 (54,64)	1,201	.549	
vr-FT	26,83 (27,91)	8,33 (24,41)	28,22 (43,64)	5,789	.055	
vr-ZL	33,44 (13,14)	27,94 (14,21)	28,39 (15,59)	0,771	.680	
vr-RZ	23,83 (11,86)	16,00 (12,49)	18,89 (17,89)	2,853	.240	
Wortflüssigkeit LPS	28,56 (7,56)	26,78 (8,56)	32,44 (5,02)	4,751	.093	
Trail Making Test						
Trail A (Zeit in s)	13,31 (5,15)	10,66 (3,85)	10,93 (3,50)	2,705	.259	
Trail B (Zeit in s)	32,67 (13,78)	29,11 (10,24)	25,03 (8,25)	3,217	.200	
Trail B / Trail A	2,58 (1,02)	2,93 (1,23)	2,35 (0,58)	1,568	.457	

CFT 20: Grundintelligenztest Skala 2, VMS: verbale Merkspanne, BPP: Brown-Peterson-Paradigma, VRMS: visuell-räumliche Merkspanne, LPS: Leistungs-Prüf-System. ¹ Einzelvergleiche: Mann-Whitney-U-Test, $p \leq .01$ (**), $p \leq .05$ (*), $p \leq .10$ (°)

Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit

Die mit dem CFT 20 gemessenen Werte für die fluide Intelligenz der EOS-Patienten fallen im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen maximal eine halbe Standardabweichung niedriger aus, was etwa 5-6 IQ-Punkten entspricht. Der Unterschied erweist sich jedoch nicht als so gravierend, dass ein signifikantes Niveau erreicht wurde ($\chi^2=3,857$, $df=2$, $p=.145$). Insofern weisen alle drei Gruppen vergleichbare intellektuelle Fähigkeiten auf, die insbesondere den Aspekt des logisch-abstrakten Denkens umfassen.

Verbale und visuell-räumliche Merkspanne

Die EOS-Gruppe liegt hinsichtlich ihrer verbalen Merkspanne vorwärts zwischen den Leistungen der psychiatrischen und der gesunden Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht ($\chi^2=3,995$, $df=2$, $p=.136$). Obwohl die EOS-Gruppe bei der verbalen Merkspanne rückwärts die niedrigste Leistung erbrachte, konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($\chi^2=3,022$, $df=2$, $p=.221$). Die Ergebnisse sprechen für eine unbeeinträchtigte Speicherung und Aufrechterhaltung verbaler Informationen bei unmittelbarer Wiedergabe und darüber hinaus für eine ausreichende Fähigkeit schizophrener Jugendlicher, verbale Informationen umorganisieren zu können (s. Abbildung 3).

Bei der visuell-räumlichen Merkspanne, gemessen mit dem Block-Tapping-Test, erzielten die Patienten der EOS-Gruppe sowohl in der vorwärts-Bedingung als auch in der rückwärts-Bedingung die niedrigsten Werte, allerdings erreichten die Unterschiede kein ausreichend signifikantes Niveau (VRMS vorwärts: $\chi^2=6,928$, $df=2$, $p=.031$, VRMS rückwärts $\chi^2=1,434$, $df=2$, $p=.488$). Der beobachtete Trend zur Leistungsminderung in der vorwärts-Bedingung beruhte auf einem tendenziell auffälligen Unterschied zur psychiatrischen Kontrollgruppe ($U=82,5$, $p=.011$). Die Differenz zur gesunden Kontrollgruppe war unauffällig ($U=105,0$, $p=.069$). Somit zeigten schizophrene Jugendliche keine bedeutsame Beeinträchtigung bei der Speicherung und Aufrechterhaltung visuell-räumlicher Informationen bei unmittelbarer Wiedergabe. Ebenso war die Fähigkeit zur Umorganisation des visuell-räumlichen Materials bei invertierter Wiedergabe unbeeinträchtigt (s. Abbildung 3).

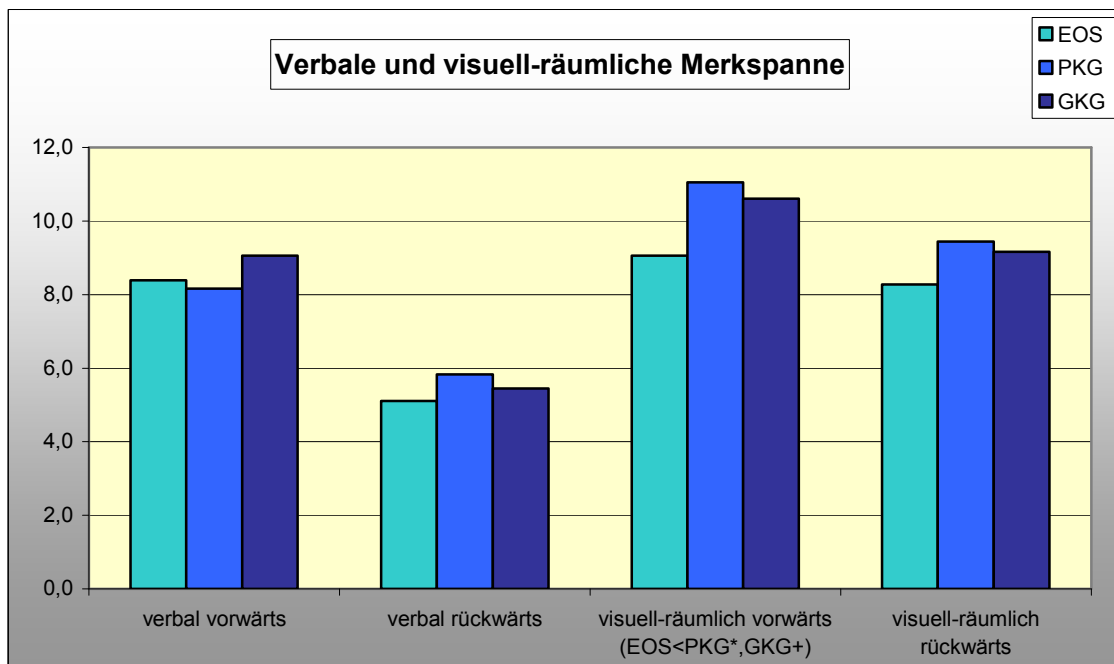


Abbildung 3: Arbeitsgedächtnisleistungen unmittelbare Reproduktion, verbale und visuell-räumliche Merkspanne (Rohwerte)

Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität

Bezüglich des Brown-Peterson-Paradigmas in der verbalen Modalität zeigte sich, dass die verbal-frei-Bedingung ohne Interferenzaufgabe und die verbal-FT-Bedingung mit einfachem Finger-Tapping nur geringe Leistungsabfälle bei der seriellen Wiedergabe dreier Konsonanten nach einem 12-Sekunden Intervall hervorriefen. Die Reproduktionsraten lagen bei beiden Aufgaben und in allen drei Gruppen zwischen 96% und 99%. Somit sind beide Aufgaben hinsichtlich ihres Schwierigkeitsgrads miteinander vergleichbar. In der verbal-FT-Bedingung führen zusätzlichen Ressourcen für die Koordination von einfachem Finger-Tapping und Aufrechterhaltung der Informationen zu keinen bedeutsamen Einschränkungen. Diese Beobachtung wurde durch den statistischen Vergleich der Untertests mit dem Wilcoxon-Test bestätigt, bei dem sich alle Tests signifikant voneinander unterschieden (alle Vergleiche: $Z \leq -5,124$, $p = .000$), außer verbal-frei und verbal-FT ($Z = -2,242$, $p = .025$). Wesentlich höhere Anforderungen stellten demnach die weiteren zwei Bedingungen, verbal-AS mit Vowärtszählen zur Unterbindung des subvokalen Rehearsals und verbal-RZ mit Rückwärtsrechnen in Dreier-Schritten. Letztere Bedingung erfordert stärkere Ressourcen des zentralen Exekutivsystems. Die Reproduktionsraten aller drei Gruppen sanken in der verbal-AS-

Bedingung um mindestens ein Viertel und fielen in der verbal-RZ-Bedingung auf annähernd die Hälfte ab (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Mittelwerte und Prozentwerte Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma

	Schizophrenie-Gruppe (EOS) (n=18)		Psychiatrische Kontrollgruppe (PKG) (n=18)		Gesunde Kontrollgruppe (GKG) (n=18)	
	AM	%	AM	%	AM	%
BPP verbal (Position)						
verbal-frei	29,28	97,6	29,67	98,9	29,78	99,3
verbal-FT	28,78	95,9	29,11	97,0	29,39	98,0
verbal-AS	16,78	56,0	21,89	73,0	23,06	76,9
verbal-RZ	13,94	46,5	17,78	59,3	17,00	56,7
BPP visuell-räumlich (Position)						
vr-frei	24,89	83,0	28,56	95,2	28,83	96,1
vr-FT	24,28	80,9	28,67	95,6	28,11	93,7
vr-ZL	10,44	34,8	13,72	45,7	16,33	54,4
vr-RZ	16,22	54,1	22,28	74,3	23,78	79,3

Beim Gruppenvergleich ergaben sich in der verbal-frei-Bedingung ohne Ablenkungsaufgabe, in der ein freies Rehearsal möglich war, tendenziell auffällige Mittelwertsunterschiede ($\chi^2=6,681$, $df=2$, $p=.035$, EOS vs PKG: $U=111,5$, $p=.028$ und EOS vs GKG: $U=118,0$, $p=.067$). Aufgrund der Deckeneffekte in allen drei Gruppen mit minimalen Mittelwertsdifferenzen und entsprechender Varianzeinschränkung ist dieser Wert nicht zu interpretieren. Bedeutsamer ist dagegen der Gruppenunterschied in der verbal-AS-Bedingung, bei der durch Vorwärtszählen das subvokale Rehearsal blockiert wurde. Die Mittelwertsunterschiede waren hier ausgeprägter und die Wiedergabeleistungen reduzierten sich in beiden Vergleichsgruppen auf 73% (PKG) und 77% (GKG), während EOS-Patienten nur noch knapp mehr als die Hälfte der zu behaltenden Konsonanten-Trigramme reproduzieren konnten (EOS: 56%). Der Gruppenunterschied verfehlte nur knapp das strenge Signifikanzniveau ($\chi^2=8,912$, $df=2$, $p=.012$), allerdings zeigte der Einzelvergleich einen hochsignifikanten Unterschied zwischen EOS-Gruppe und gesunder Kontrollgruppe ($U=72,5$, $p=.005$). Die Differenz zwischen EOS-Patienten und psychiatrischen Kontrollprobanden wies tendenziell in dieselbe Richtung ($U=90,5$, $p=.023$) (s. Abbildung 4).

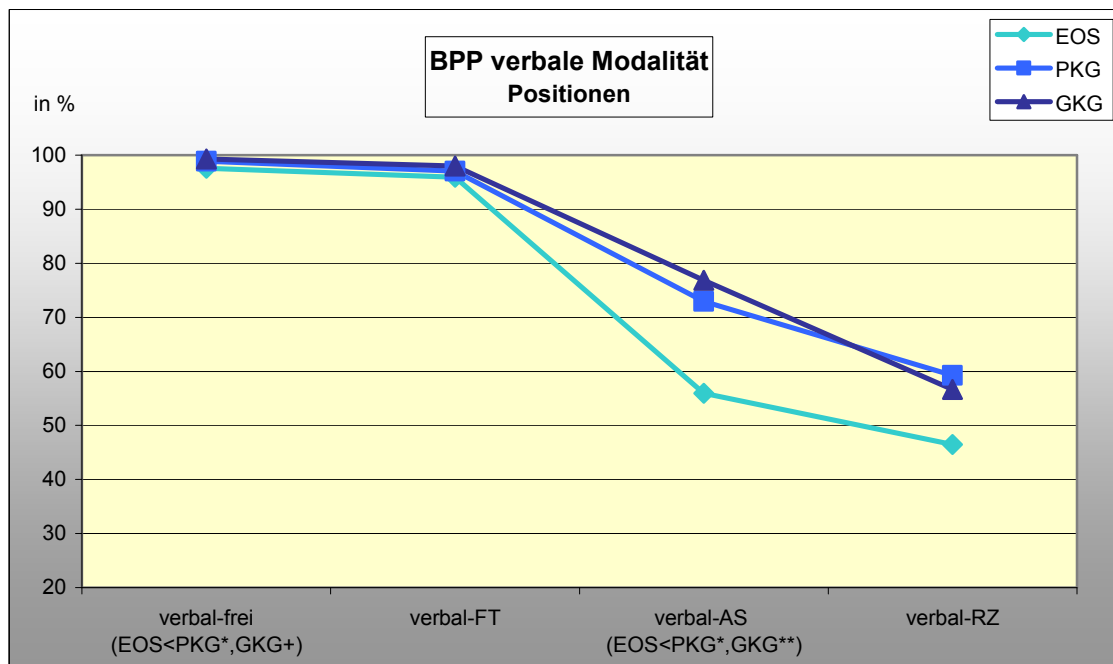


Abbildung 4: Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität, Anzahl richtig reproduzierter Items in ihrer seriellen Ordnung (Position)

Bei der statistischen Überprüfung des Leistungsabfalls der Probanden in den Untertests verbal-FT, verbal-AS und verbal-RZ gegenüber dem Untertest verbal-frei mit dem Wilcoxon-Test ergaben die Vergleiche der Gruppen untereinander eine bedeutsame Wechselwirkung. Die EOS-Gruppe wies im Untertest verbal-AS gegenüber der verbal-frei-Bedingung einen proportional stärkeren Leistungsabfall auf als die gesunde Kontrollgruppe ($Z=-2,752$, $p=.006$) und tendenziell auch gegenüber der psychiatrischen Kontrollgruppe ($Z=-1,992$, $p=.046$). Alle anderen Vergleiche waren unauffällig. Bei der Auswertung des relativen Anteils der Perseverationsfehler an der Gesamtfehlerzahl zeigte sich nur in der verbal-frei-Bedingung ein tendenziell auffälliger Unterschied ($\chi^2=8,121$, $df=2$, $p=.017$, EOS vs. GKG: $U=117,0$, $p=.018$ und EOS vs. PKG: $U=123,5$, $p=.060$) (siehe Abbildung 5). Bei der Auswertung dieser Variable ist zu bedenken, dass aufgrund des Deckeneffekts kaum Fehler in den Vergleichsgruppen auftraten, so dass der relative Anteil von Perseverationsfehlern in diesen Gruppen nicht zu bestimmen ist. Daher ist auch dieser Wert nicht zu interpretieren. In allen anderen Bedingungen wiesen EOS-Patienten im Vergleich zu psychiatrischen und gesunden Kontrollprobanden keine erhöhte Perseverationsneigung auf. Weder in der verbal-FT-Bedingung noch in der verbal-RZ-Bedingung konnten bedeutsame Gruppenunterschiede ermittelt werden.

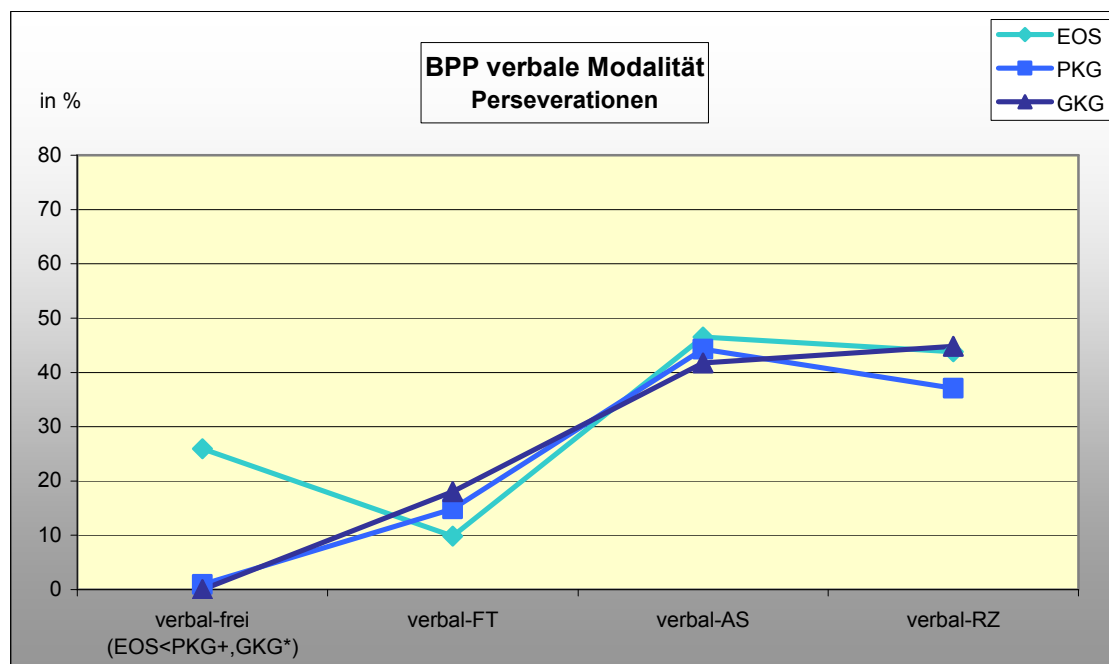


Abbildung 5: Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität, relativer Anteil Perseverationsfehler

EOS-Patienten weisen in allen vier Bedingungen niedrigere Mittelwerte als beide Vergleichsgruppen auf, die jedoch ausschließlich in der verbal-AS-Bedingung ein bedeutsames Niveau erreichten. Von der gesunden Kontrollgruppe unterschieden sie sich hochsignifikant, während der Unterschied gegenüber der psychiatrischen Kontrollgruppe als Trend in dieselbe Richtung wies. Dies legt die Annahme eines spezifischen Defizits bei schizophrenen Jugendlichen nahe, konnte teststatistisch jedoch nicht hinreichend belegt werden. Die signifikante Wechselwirkung bestätigt zudem die Annahme einer überproportionalen Beeinträchtigung der EOS-Patienten in der Bedingung verbal-AS im Vergleich zu Leistungsminderungen in den übrigen Untertests. Daher ist davon auszugehen, dass die Aufrechterhaltung verbaler Informationen unter articulatory suppression bei schizophrenen Jugendlichen beeinträchtigt ist. Entsprechend wäre auch eine reduzierte Leistung in der verbal-RZ-Bedingung zu erwarten gewesen. Die Aufgabe war für alle drei Gruppen schwieriger zu bewältigen, führte aber zu keinen differentiellen Effekten. EOS-Patienten verfügen somit über ausreichende Ressourcen, Behalten von verbalen Informationen und Rückwärtsrechnen zu koordinieren, nicht aber Behalten und schnelles Vorwärtszählen. Im Hinblick auf die Perseverationsfehler kann aufgrund des Deckeneffekts in der verbal-frei-Bedingung und der Tatsache, dass in

allen anderen Bedingungen keine Unterschiede hinsichtlich dieser Fehlerart gefunden wurden, nicht von einer erhöhten Perseverationsneigung der untersuchten EOS-Patienten in der verbalen Form des Brown-Peterson-Paradigmas ausgegangen werden.

Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität

Bei der Bearbeitung des Brown-Peterson-Paradigmas in der visuell-räumlichen Modalität erwiesen sich die Bedingung ohne Interferenzaufgabe und die Bedingung mit einfachem Finger-Tapping hinsichtlich ihres Schwierigkeitsgrads wiederum als gleichwertig. In allen drei Gruppen gab es nur einen geringen Leistungsabfall zwischen beiden Aufgaben. Die Reproduktionsraten lagen in beiden Bedingungen zwischen 94% und 96% bei beiden Kontrollgruppen, während die EOS-Patienten nur 81% bzw. 83% der visuell-räumlichen Items reproduzieren konnten. Somit zeigte sich, dass auch in der visuell-räumlichen Modalität Finger-Tapping und Aufrechterhalten von Informationen nicht oder nur sehr gering interferieren. Diese Beobachtung konnte wiederum durch die statistische Analyse der Untertests mit dem Wilcoxon-Test bestätigt werden. Erneut unterschieden sich alle Untertests hochsignifikant voneinander (alle Vergleiche: $Z \leq -5,341$, $p = .000$), außer vr-frei und vr-FT ($Z = -1,242$, $p = .214$). Deutlicher sanken die Leistungen in der Bedingung vr-ZL, die vom Aufbau her modalitätsspezifische Interferenzen aufweist. Während diese spezifische Interferenz bei beiden Kontrollgruppen die Reproduktionsraten um etwa die Hälfte reduzierte (PKG: 46% bzw. GKG: 54%), konnten EOS-Patienten nur noch ein Drittel der zu behaltenden Items wiedergeben (EOS: 35%). Die Koordination zweier Aufgaben unterschiedlicher Modalitäten, aber mit Beanspruchung exekutiver Ressourcen, konnte von allen drei Gruppen besser bewältigt werden, so dass die Leistungseinbußen geringer ausfielen. Das Rückwärtsrechnen in Dreier-Schritten während des Behaltensintervalls führte bei beiden Kontrollgruppen zu einer Leistungsminderung von beinahe einem Viertel (PKG: 74%, GKG: 79%). Die Leistung der schizophrenen Patienten reduzierte sich hingegen um fast die Hälfte (EOS: 54%) (s. Abbildung 6).

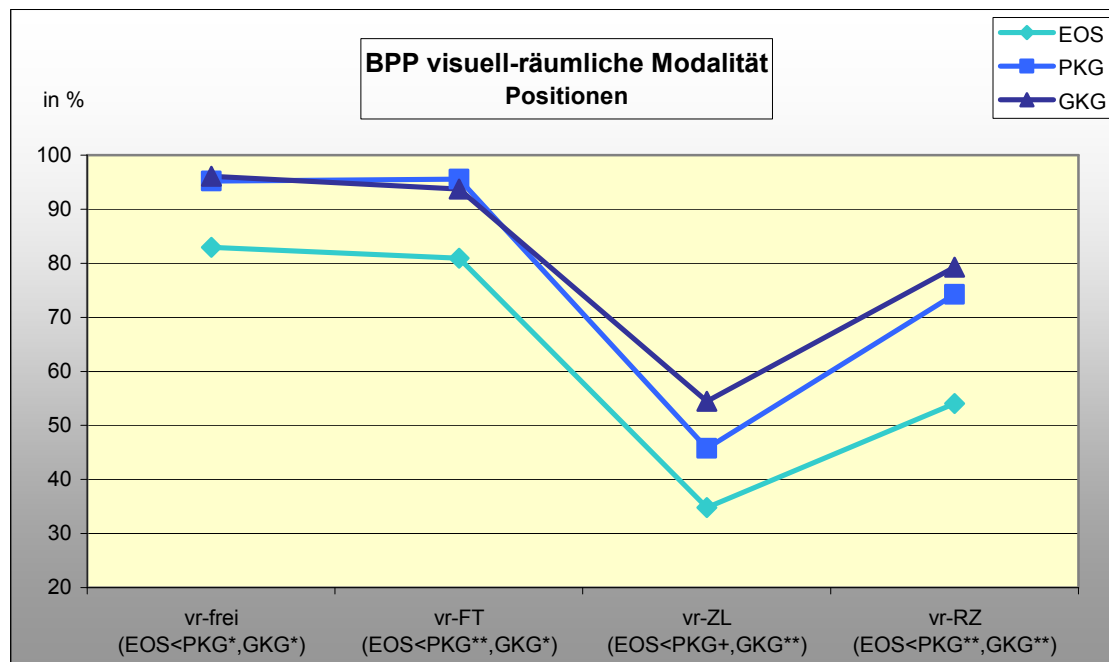


Abbildung 6: Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität, Anzahl richtiger Items in ihrer seriellen Ordnung (Position)

Signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der seriellen Wiedergabe dreier Blöcke des Block-Tapping-Tests nach einem 12-Sekunden Intervall ergaben sich in den Bedingungen vr-ZL ($\chi^2=12,320$, $df=2$, $p=.002$) und vr-RZ ($\chi^2=13,794$, $df=2$, $p=.001$). In den Bedingungen ohne und mit geringer Ablenkung wiesen Trends in dieselbe Richtung (vr-frei: $\chi^2=7,243$, $df=2$, $p=.027$, vr-FT: $\chi^2=8,667$, $df=2$, $p=.013$). Die Einzelvergleiche zeigten, dass sich die EOS-Gruppe in den Untertests mit stark interferierenden Aufgaben hochsignifikant von der gesunden Kontrollgruppe unterschied (vr-ZL: $U=46,0$, $p=.000$, vr-RZ: $U=51,0$, $p=.000$). In den beiden anderen Bedingungen verfehlten die Werte nur knapp das angestrebte Signifikanzniveau (vr-frei: $U=87,5$, $p=.013$, vr-FT: $U=87,5$, $p=.016$). Gegenüber der psychiatrischen Vergleichsgruppe ergaben sich hochsignifikante Unterschiede in den Untertests vr-FT ($U=82,0$, $p=.009$) und vr-RZ ($U=78,5$, $p=.008$), in den Bedingungen vr-frei ($U=100,5$, $p=.041$) und vr-ZL ($U=108,0$, $p=.086$) war nur ein schwacher Trend zu ermitteln. Bei der Überprüfung des Leistungsabfalls der Probanden in den Untertests vr-FT, vr-ZL und vr-RZ gegenüber dem Untertest vr-frei mit dem Wilcoxon-Test ergaben die Vergleiche der Gruppen untereinander keine proportional stärkere Beeinträchtigung der EOS-Gruppe gegenüber beiden Kontrollgruppen, so dass eine Wechselwirkung ausgeschlossen werden konnte

(alle Vergleiche: $Z \geq -1,743$, $p \geq .081$). Die Auswertung des relativen Anteils der Perseverationsfehler an der Gesamtfehlerzahl ergab in keiner der visuell-räumlichen Bedingungen einen signifikanten Unterschied (s. Abbildung 7).

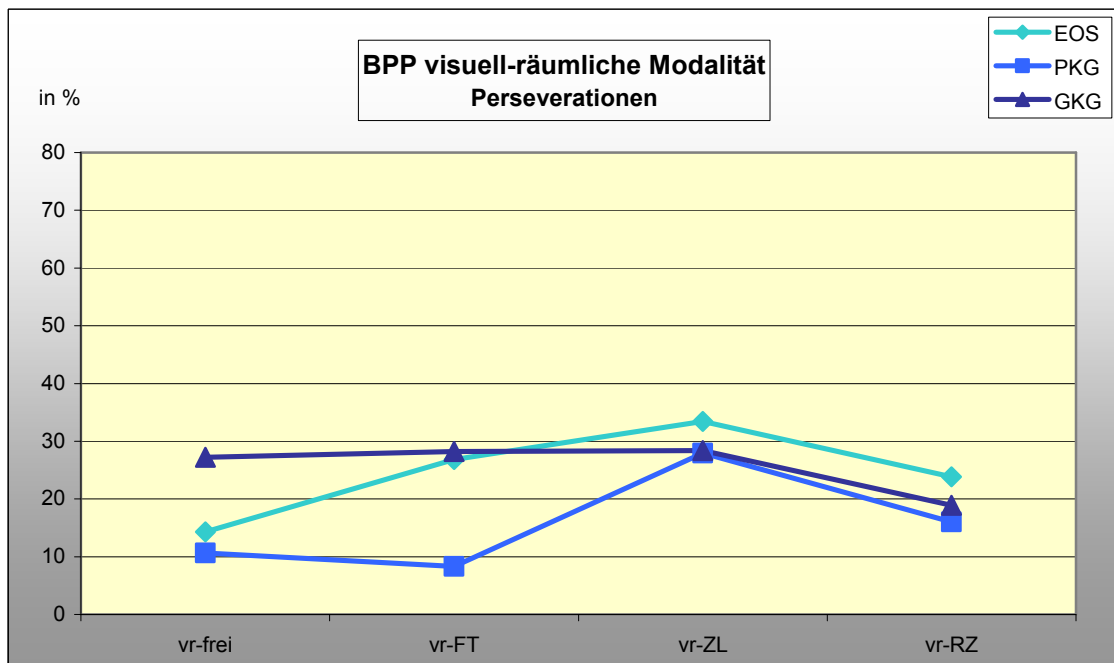


Abbildung 7: Arbeitsgedächtnisleistungen Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität, relativer Anteil Perseverationsfehler

Während die verzögerte Wiedergabe von visuell-räumlichen Informationen ohne und mit geringer Ablenkung bei EOS-Patienten tendenziell vermindert erscheint, ist sie unter Interferenzbedingungen deutlich beeinträchtigt. Bei der Betrachtung der Gruppenunterschiede ließe sich daraus folgern, dass eine selektive Beeinträchtigung der EOS-Patienten unter erhöhten Interferenzbedingungen anzunehmen ist. Die Analyse der Wechselwirkung zeigte hingegen keine überproportionale Beeinträchtigung der schizophrenen Jugendlichen in den verschiedenen Untertests. Daher ist eher davon auszugehen, dass die aufgetretenen Deckeneffekte in den Untertests vr-frei und vr-FT in beiden Kontrollgruppen, nicht jedoch in der EOS-Gruppe, zu einer künstlichen Verminderung der Mittelwertsunterschiede führten, so dass sie das angestrebte Signifikanzniveau nicht ganz erreichten. Entsprechend verfehlten die Differenzen zwischen EOS-

Probanden und gesunder Kontrollgruppe das Signifikanzniveau nur knapp. Die gleichmäßige Leistungsminderung über alle Bedingungen hinweg spricht demnach für ein generelles Defizit bei der verzögerten Reproduktion visuell-räumlicher Items, unabhängig von der Art der Interferenzaufgabe. Teststatistisch zeigt sich dieses Defizit als Trend bereits bei Aufgaben ohne und mit geringer Ablenkung, wird jedoch erst unter erhöhten Anforderungen signifikant. In Bezug auf die Spezifität dieser Beeinträchtigungen ist aufgrund der Differenz zur psychiatrischen Kontrollgruppe im Untertests vr-ZL davon auszugehen, dass psychiatrische Patienten ähnliche Schwierigkeiten aufweisen, wenn modalitätsspezifische Interferenzen auftreten. Als spezifisch für schizophrene Jugendliche erweist sich das Defizit insbesondere unter erhöhten Anforderungen des zentralen Exekutivsystems im Untertest vr-RZ. Eine erhöhte Perseverationsneigung schizophrener Patienten konnte in der visuell-räumlichen Modalität des Brown-Peterson-Paradigmas nicht ermittelt werden.

Für die Bewertung der praktischen Bedeutsamkeit der vorgefundenen signifikanten Ergebnisse wurden a posteriori die jeweiligen Effektgrößen ($f = \sigma_{\mu}/\sigma$) bestimmt (Bortz & Döring, 2003). Die Merkmalsstreuung wurde über die gemittelte Standardabweichung innerhalb der Gruppen berechnet. In Abhängigkeit von den durchgeführten statistischen Tests gelten für die vorliegenden Daten Effektgrößen von 0,10 als klein, mittlere Effektgrößen werden mit 0,25 beziffert und große Effekte liegen ab einem Wert von 0,4 vor. Die ermittelten Effektgrößen sind in Tabelle 9 dargestellt. In der verbalen Modalität des Brown-Peterson-Paradigmas zeigte sich ein großer Effekt in der verbal-AS-Bedingung. In der visuell-räumlichen Modalität lagen in allen vier Bedingungen Effektgrößen vor, die einen Wert von 0,4 überstiegen (s. Abbildung 8). In Abhängigkeit von der gewählten Stichprobengröße und dem gewählten Signifikanzniveau von $p \leq 0,01$ lagen die Teststärken für die vorgefundenen Effekte in den signifikanten Aufgaben zwischen 59% und 87%. Bei einem schwächer gewählten Signifikanzniveau ($p \leq 0,05$) würden sämtliche Teststärken in diesen Aufgaben 80% überschreiten. Somit kann mit recht hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass den ermittelten signifikanten Ergebnissen auch bedeutsame und ausreichend große Gruppendifferenzen zugrunde liegen. Die geringe Effektgröße des Untertests verbal-frei unterstützt die Aussage, dass die ermittelten Werte aufgrund der Deckeneffekte in allen drei Gruppen nicht zu

interpretieren sind. Demnach unterscheiden sich schizophrene Patienten in einer verbalen Bedingung deutlich von den Kontrollgruppen, während die Gruppenunterschiede in allen vier visuell-räumlichen Bedingungen auf großen Effekten beruhen. Dieser Befund führt zu der Annahme, dass insbesondere das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis von schizophrenen Jugendlichen Defizite aufweist, während das verbale Arbeitsgedächtnis weniger stark beeinträchtigt erscheint.

Tabelle 9: Effektgrößen (f) Brown-Peterson-Paradigma verbale und visuell-räumliche Modalität, Teststärke (1- β) in Abhängigkeit vom gewählten Signifikanzniveau bei n=54

	verbal-frei*	verbal-FT	verbal-AS*	verbal-RZ	vr-frei*	vr-FT*	vr-ZL**	vr-RZ**
f	0,19	0,11	0,45	0,27	0,44	0,44	0,48	0,57
1- β (1%)	7,38	2,64	61,36	17,73	58,73	58,73	68,92	86,66
1- β (5%)	21,02	9,93	82,75	38,88	80,93	80,93	87,53	96,22

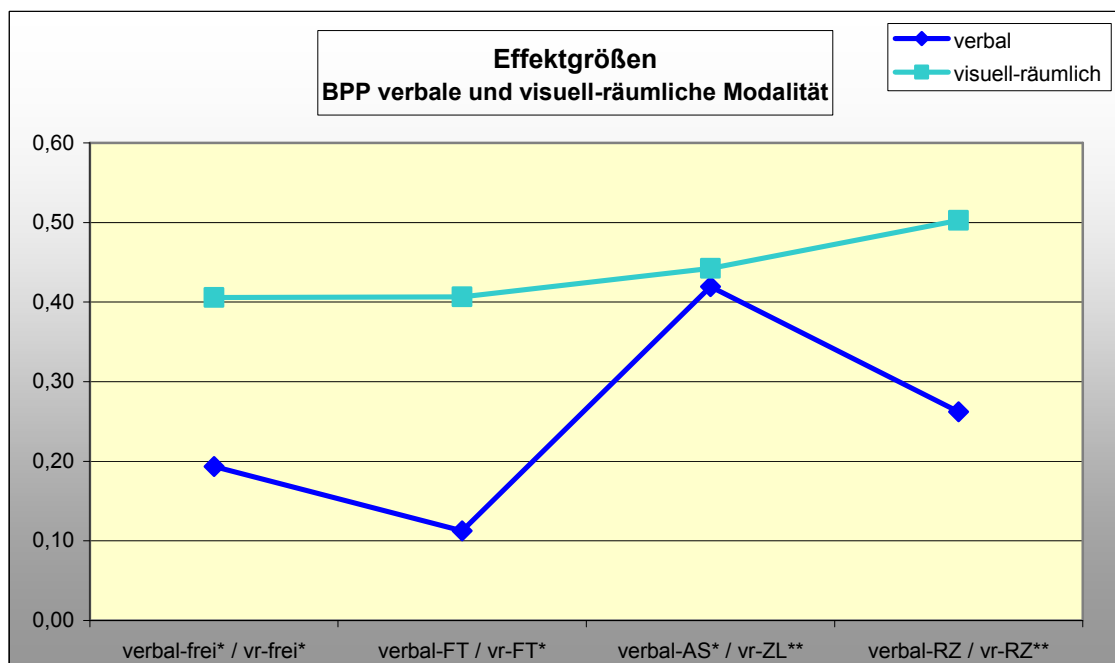


Abbildung 8: Effektgrößen (f) Brown-Peterson-Paradigma verbale und visuell-räumliche Modalität, klein $f \geq 0,10$, mittel: $f \geq 0,25$, groß: $f \geq 0,40$ ($p \leq 0,01$ (**), $p \leq 0,05$ (*))

Exekutive Funktionen und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit

Beim Test zur *Wortflüssigkeit*, der üblicherweise als Indikator für präfrontale Funktionsstörungen angesehen wird, produzierten die schizophrenen Patienten mehr Wörter als die psychiatrischen, aber weniger als die gesunden Probanden. Daraus resultierten jedoch keine signifikanten Gruppendifferenzen ($\chi^2=4,751$, $df=2$, $p=.093$). Somit konnte bei EOS-Patienten keine bedeutsame Beeinträchtigung hinsichtlich des schnellen Abrufs von verbalen Informationen aus dem Langzeitgedächtnis und des Transfers dieser Informationen ins Arbeitsgedächtnis gefunden werden (s. Abbildung 9).

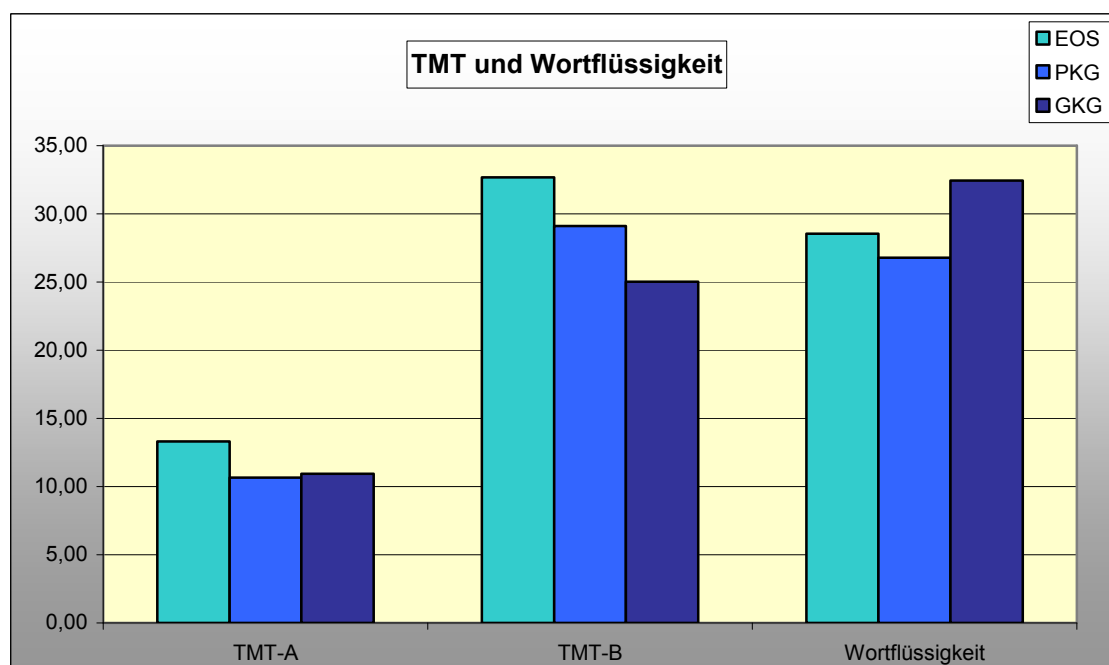


Abbildung 9: Trail Making Test (Zeit in s) und Wortflüssigkeit (Anzahl generierter Wörter)

Bei der Analyse sämtlicher Variablen zum *Trail Making Test* ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. EOS-Patienten zeigten ausreichende Aufmerksamkeitsprozesse und Fähigkeiten zum visuellen Scannen, um die Aufgaben zu bewältigen. Die mit Teil A erfasste kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit erscheint bei EOS-Patienten zwar geringfügig verlangsamt, weist aber keine signifikante Differenz gegenüber den Kontrollprobanden auf ($\chi^2=2,705$, $df=2$, $p=.259$). Ebenso verhält es sich mit Teil B

als Maß für die kognitive Umstellungsfähigkeit und Flexibilität ($\chi^2=3,217$, $df=2$, $p=.200$) und dem Quotienten TMT B/A, der das Maß für kognitive Flexibilität um den Einfluss der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bereinigt ($\chi^2=1,568$, $df=2$, $p=.457$) (s. Abbildung 9). Da die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich ausfällt, ist eine differentielle Wirkung dieser Variable auf die Arbeitsgedächtnisleistungen der schizophrenen Patienten nicht anzunehmen. Somit wird von einer weiteren Analyse dieser Variable abgesehen.

7.2 Vergleich von Klinik- und Rehabilitationsgruppe

Die schizophrene Stichprobe war nicht völlig homogen. Sie bestand aus neun Patienten, die sich aufgrund einer Erstmanifestation in einer stationären kinder- und jugendpsychiatrischen Behandlung befanden (Klinik-Gruppe) und neun Patienten, die eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme durchliefen (Reha-Gruppe). Im Folgenden wird geprüft, ob und in welcher Weise die Art der Stichprobenszusammensetzung die Testleistung beeinflusste. Die Beschreibung beider Teilgruppen wird in Tabelle 10 dargestellt und enthält die relevanten demographischen und klinischen Basisdaten. Die Reha-Gruppe unterschied sich signifikant von der Klinik-Gruppe im Hinblick auf das Alter ($U=0,5$, $p=.000$) und die Krankheitsdauer ($U=0,0$, $p=.000$). Die Patienten der Rehabilitationsmaßnahme waren durchschnittlich ein Jahr älter und die mittlere Krankheitsdauer betrug $2\frac{1}{2}$ Jahre, während sie bei den Patienten mit einer Erstmanifestation im Mittel bei drei Monaten lag. Tendenziell auffällige Unterschiede zeigten sich zudem in folgenden Punkten. Die Probanden der Reha-Gruppe hatten im Mittel fast ein Schuljahr weniger absolviert ($U=17,0$, $p=.017$), waren zum Zeitpunkt der Erstmanifestation mehr als ein Jahr jünger ($U=13,0$, $p=.015$) und wiesen mehr stationäre Behandlungen auf ($U=18,0$, $p=.012$). Dagegen fand sich bei der Verteilung auf die Schultypen keine signifikante Abweichung von den erwarteten Häufigkeiten. Die fluide Intelligenz, gemessen mit dem CFT 20, unterschied sich nicht signifikant. Sowohl das Ausmaß der Psychopathologie (PANSS) als auch der Gesamtproblemwert zu Verhaltensauffälligkeiten (CBCL) waren gleich ausgeprägt. Die neuroleptische Dosis unterschied sich in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant. Insgesamt sprechen die Daten für eine schwerere Beeinträchtigung der Reha-Gruppe in Bezug auf die schulische Entwicklung,

Tabelle 10: Demographische und klinische Basisdaten Klinik- und Rehabilitationsgruppe, SD in Klammern

	Klinik-Gruppe (KG) (n=9)	Reha-Gruppe (RG) (n=9)	p ¹
Alter in Jahren M (SD)	17,3 (0,7)	18,4 (0,4)	.000
Geschlecht			
männlich	6 (66,6%)	6 (66,6%)	
weiblich	3 (33,3%)	3 (33,3%)	
Schulbildung in Jahren M (SD)	9,9 (0,8)	9,1 (0,3)	.017
Förderschule	3 (33,3%)	1 (11,1%)	.116 ²
Hauptschule	1 (11,1%)	6 (66,7%)	
Realschule	3 (33,3%)	1 (11,1%)	
Gymnasium	2 (22,2%)	1 (11,1%)	
CFT 20	100,3 (15,2)	93,9 (20,1)	.451
Diagnosen nach DSM IV			
Paranoider Typus	3 (33,3%)	2 (22,2%)	
Desorganisierter Typus	1 (11,1%)	2 (22,2%)	
Residualer Typus		2 (22,2%)	
Undifferenzierter Typus		1 (11,1%)	
Schizoaffektive Störung	1 (11,1%)	2 (22,2%)	
Schizophrenieforme Störung	3 (33,3%)		
Kurze psychotische Störung	1 (11,1%)		
Psychopathologie (PANSS-Skalen)			
Positiv-Symptomatik M (SD)	15,8 (5,4)	16,8 (3,8)	.478
Negativ-Symptomatik M (SD)	17,4 (4,2)	15,1 (4,9)	.268
Allgemeine Psychopathologie M (SD)	36,3 (7,4)	35,0 (4,8)	.790
Gesamtwert M (SD)	69,6 (14,9)	66,9 (11,7)	.965
CBCL Gesamtproblemwert M (SD)	41,1 (22,9)	55,6 (20,0)	.157
Alter bei Erstmanifestation in Jahren Md	17,3 (15,2 – 17,8)	15,8 (13,3 – 17,2)	.015
Krankheitsdauer in Monaten Md	3,0 (1 – 8)	30,0 (19 – 58)	.000
Anzahl stationärer psychiatrischer Behandlungen Md	1 (1 – 1)	2 (1 – 3)	.012
Neuroleptika (NL) bei Testung:			
Atypisches (A-NL)	6 (77,8%)	8 (88,9%)	
Klassisches (K-NL)	1 (5,6%)		
Kombination aus A-NL und K-NL	1 (11,1%)	1 (11,1%)	
keine NL-Medikation	1 (5,6%)		
CPZ-Dosis bei Testung (mg/die)	604,6 (566,9)	418,8 (293,3)	.627
weitere Medikation bei Testung			
Benzodiazepine			
Anticholinergika (Biperiden)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	
Antidepressiva (SSRI)		1 (11,1%)	
Phasenprophylaktika		3 (33,3%)	

¹ Mann-Whitney-U-Test; ² Chi-Quadrat nach Pearson

CFT 20: Grundintelligenztest Skala 2, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; CBCL: Child Behavior Checklist; CPZ: Chlorpromazin-Äquivalente

Manifestationszeitpunkt, Krankheitsdauer und Anzahl der Klinikaufenthalte. Die ähnlich ausgeprägten Werte hinsichtlich der Psychopathologie weisen darauf hin, dass sich sowohl Klinik- als auch Reha-Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt in einem stabili-

sierten Zustand befanden und mit vergleichbaren neuroleptischen Dosierungen behandelt wurden. Beide Gruppen waren weiterhin verhaltensauffällig, unterschieden sich darin jedoch nicht.

Table 11: Rohwerte (Mittelwerte) Arbeitsgedächtnisleistungen Klinik- und Rehabilitations-Gruppe, SD in Klammern

	Klinik-Gruppe (KG)	Reha-Gruppe (RG)	Analyse	
	(n=9)	(n=9)	U	p
	(n=18)	(n=18)		
CFT 20	100,3 (15,2)	93,9 (20,1)	32,000	.451
VMS				
vorwärts	8,56 (2,30)	8,22 (1,64)	39,500	.928
rückwärts	4,67 (1,80)	5,56 (1,94)	26,000	.184
BPP verbal				
Position				
verbal-frei	29,44 (1,01)	29,11 (1,27)	35,000	.577
verbal-FT	28,78 (2,95)	28,78 (2,05)	36,000	.649
verbal-AS	16,22 (6,89)	17,33 (6,76)	35,000	.625
verbal-Z	13,33 (6,61)	14,56 (6,13)	32,000	.451
Perseveration %				
verbal-frei	22,22 (44,10)	29,67 (45,51)	37,000	.695
verbal-FT	16,00 (34,70)	3,67 (11,00)	35,000	.455
verbal-AS	45,33 (19,69)	47,67 (19,69)	36,000	.690
verbal-RZ	39,33 (18,12)	48,22 (16,03)	31,000	.401
VRMS				
vorwärts	9,56 (1,81)	8,56 (3,13)	23,000	.119
rückwärts	9,56 (2,70)	7,00 (3,28)	20,500	.076
BPP visuell-räumlich				
Position				
vr-frei	27,00 (5,81)	22,78 (6,38)	19,500	.060
vr-FT	25,67 (5,36)	22,89 (7,72)	30,000	.350
vr-ZL	10,33 (3,39)	10,56 (4,28)	40,500	1.000
vr-RZ	16,78 (4,66)	15,67 (8,37)	38,500	.859
Perseveration %				
vr-frei	14,78 (33,77)	13,78 (16,96)	33,000	.430
vr-FT	13,11 (21,61)	40,56 (27,67)	15,500	.023
vr-ZL	31,78 (12,00)	35,11 (14,73)	36,500	.724
vr-RZ	25,11 (8,58)	22,56 (14,88)	33,500	.535
Wortflüssigkeit LPS	32,00 (8,16)	25,11 (5,30)	21,500	.092
Trail Making Test				
Trail A (Zeit in s)	12,22 (3,76)	14,40 (6,28)	36,000	.691
Trail B (Zeit in s)	27,68 (9,83)	37,65 (15,84)	21,000	.085
Trail B / Trail A	2,27 (0,42)	2,89 (1,36)	33,000	.508

CFT 20: Grundintelligenztest Skala 2, VMS: verbale Merkspanne, BPP: Brown-Peterson-Paradigma, VRMS: visuell-räumliche Merkspanne, LPS: Leistungs-Prüf-System

Aus Tabelle 11 wird ersichtlich, dass zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden konnten. Auch bei Anlegung eines weniger strengen

Maßstabes mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$, ändert sich die Befundlage nicht. Eine Ausnahme stellt der Gruppenunterschied bei den Perseverationsfehlern in der vr-FT-Bedingung dar ($U=15,5$, $p=.023$), was aufgrund der Summe der Vergleiche als Zufallsbefund bewertet werden kann. Obwohl sich beide Gruppen hinsichtlich Krankheitsdauer und Anzahl der Klinikaufenthalte voneinander unterschieden, bestehen keine bedeutsamen Differenzen in Bezug auf ihre Arbeitsgedächtnisleistungen. Dieser Befund unterstützt die Annahme, dass kognitive Beeinträchtigungen bereits bei Erstmanifestation der Störung zu beobachten sind und im Verlauf der Erkrankung stabil bleiben. Die Differenzen in Bezug auf Alter und Anzahl absolvierter Schuljahre nahmen aufgrund der Homogenität der Gruppe zwar einen auffälligen Wert an, waren insgesamt jedoch gering ausgeprägt, so dass von diesen Variablen kein differentieller Einfluss auf die erfassten neuropsychologischen Funktionen zu erwarten war. Ebenso weist der geringe Unterschied im Erstmanifestationsalter erwartungsgemäß keinen signifikanten Einfluss auf. Insgesamt können beide Gruppen hinsichtlich der erfassten kognitiven Funktionen als weitgehend homogen betrachtet werden, so dass keine differentiellen Effekte auf die Leistung der gesamten EOS-Gruppe anzunehmen sind.

7.3 Analyse potenziell konfundierender Variablen

Als potenziell konfundierende Variablen wurden die psychopathologische Ausprägung der schizophrenen Symptomatik (PANSS) und die neuroleptische Dosis, sowie die klinischen Variablen Alter bei Erstmanifestation, Dauer der Störung und Anzahl stationärer Behandlungen angenommen. Da die Faktoren Alter, Geschlecht und Bildung in allen drei Gruppen konstant gehalten wurden, wurde von einer weiteren Überprüfung dieser Variablen abgesehen. Aufgrund der Vielzahl der Zusammenhangsanalysen (Kendall's Tau B) wurde auch bei dieser statistischen Analyse ein konservatives Signifikanzniveau von $p \leq 0,01$ zugrunde gelegt, um einer Fehlinterpretation von zufallsbedingten und somit unspezifischen Effekten entgegen zu steuern. Die korrelativen Zusammenhänge für die ausgewählten Variablen sind in Tabelle 12 dargestellt. Aus dieser Zusammenstellung wird ersichtlich, dass sich nur eine Variable finden lässt, die auf dem gewählten Signifikanzniveau einen entsprechenden Zusammenhang aufweist. Die Dauer der Störung korreliert zu 0.48 ($p=.009$) mit dem relativen Anteil an Persevera-

tionsfehlern in der Bedingung vr-FT. Da alle anderen Variablen keinen entsprechend bedeutsamen Zusammenhang zeigen, ist dieser Effekt als Zufallseffekt zu betrachten.

Tabelle 12: Zusammenhang potentiell konfundierende klinische Variablen und Arbeitsgedächtnisleistungen (EOS, n=18)

Kendall's τ	Psychopathologie PANSS			Neuroleptische Dosis	Alter bei Erstmani- festation	Dauer der Störung	Anzahl stationärer Behandlungen
	PS	NS	AP	CPZ			
CFT 20	-0,41*	-0,18	-0,40*	-0,21	0,01	-0,01	-0,12
VMS							
vorwärts	-0,18	-0,07	-0,01	0,09	-0,04	0,05	-0,15
rückwärts	-0,11	-0,11	-0,11	0,21	0,14	0,13	0,01
BPP verbal							
Position							
verbal-frei	-0,41*	-0,19	-0,31	-0,25	0,04	-0,04	-0,19
verbal-FT	-0,39*	0,00	-0,09	-0,03	-0,20	0,14	0,19
verbal-AS	-0,27	-0,23	-0,33	-0,17	0,01	0,10	-0,13
verbal-RZ	-0,14	-0,26	-0,38*	0,00	-0,06	0,20	-0,06
Perseveration %							
verbal-frei	0,35	0,09	0,09	-0,03	-0,08	0,02	0,20
verbal-FT	0,20	-0,04	0,14	0,12	0,21	-0,32	-0,02
verbal-AS	0,27	0,00	-0,01	-0,20	0,07	-0,05	-0,05
verbal-RZ	0,07	0,21	0,19	0,02	0,01	0,06	-0,09
VRMS							
vorwärts	-0,22	0,10	-0,01	0,19	0,18	-0,22	-0,27
rückwärts	-0,26	-0,03	-0,20	0,16	0,31	-0,27	-0,28
BPP visuell- räumlich							
Position							
vr-frei	-0,45*	0,00	-0,16	-0,26	0,21	-0,29	-0,40
vr-FT	-0,39*	-0,13	-0,19	-0,10	-0,05	-0,03	-0,22
vr-ZL	-0,38*	-0,02	-0,16	0,07	-0,10	0,09	-0,09
vr-RZ	-0,09	0,00	-0,09	-0,23	-0,04	-0,04	-0,11
Perseveration %							
vr-frei	0,24	0,12	0,20	0,23	0,19	0,05	0,27
vr-FT	0,13	0,07	0,15	-0,04	-0,33	0,48**	0,35
vr-ZL	0,35	0,04	0,24	-0,04	-0,07	0,16	0,24
vr-RZ	0,23	-0,10	-0,06	0,13	0,18	0,05	-0,10
Wortflüssigkeit LPS	-0,05	0,00	-0,24	0,09	0,20	-0,20	-0,47*
Trail Making Test							
Trail A (Zeit in s)	0,42*	-0,03	0,07	-0,07	-0,11	0,03	-0,01
Trail B (Zeit in s)	0,40*	0,07	0,27	-0,02	-0,15	0,21	0,13
Trail B / Trail A	-0,05	0,21	0,21	0,05	-0,10	0,13	0,16

CFT 20: Grundintelligenztest Skala 2, VMS: verbale Merkspanne, BPP: Brown-Peterson-Paradigma, VRMS: visuell-räumliche Merkspanne, LPS: Leistungs-Prüf-System, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, PS: Positiv-Symptomatik, NS: Negativ-Symptomatik, AP: Allgemeine Psychopathologie, CPZ: Chlorpromazin-Äquivalente, $p \leq .01$ (**), $p \leq .05$ (*)

Die Dauer der Störung ist ausschließlich mit der Perseverationsneigung in der vr-FT-Bedingung verbunden und die Anzahl stationärer Behandlungen korreliert tendenziell

negativ mit der Wortflüssigkeit ($r=-0,47$, $p=.019$). Da beide Variablen mit keiner weiteren Leistung des Arbeitsgedächtnisses im Zusammenhang stehen, ist kein bedeutender Einfluss von Störungsdauer und Anzahl stationärer Behandlungen auf die erfassten neuropsychologischen Leistungen anzunehmen. Dies spricht für die Stabilität und gegen eine progressive Verschlechterung dieser kognitiven Funktionen. Die dritte klinische Variable, Alter bei Erstmanifestation, weist ebenfalls nur geringe, nicht signifikante, korrelative Zusammenhänge auf. Üblicherweise steht diese Variable in enger Beziehung zum Outcome und eine frühe Erkrankung geht in der Regel mit einem schlechteren Krankheitsverlauf einher (Eaton et al., 1992; Remschmidt, 2002). In der vorliegenden Studie wurden jedoch ausschließliche jugendliche Patienten untersucht, deren Erstmanifestationsalter zwischen dem 14. und 18. Lebensjahr lag, so dass aufgrund der Homogenität dieser Gruppe auch keine engeren Beziehungen zu erwarten waren.

Die Korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen neuroleptischer Dosis und neuropsychologischen Leistungen fallen durchweg gering aus und erreichen kein signifikantes Niveau. Aus der eingangs referierten Literatur geht hervor, dass kognitive Defizite bereits vor der ersten neuroleptischen Medikation auftreten und von dieser nur milde beeinflusst werden. In der untersuchten Stichprobe waren die meisten Patienten auf ein atypisches Neuroleptikum eingestellt, drei Patienten erhielten ein Anticholinergikum und keiner der Patienten wurde mit Benzodiazepinen behandelt, so dass auch von der Art der Medikation keine wesentlichen Einflüsse zu erwarten waren. Insofern können die neurokognitiven Defizite in Übereinstimmung mit der derzeitigen Forschungslage als weitgehend unabhängig von der jeweiligen neuroleptischen Dosis betrachtet werden.

Die beobachteten Korrelationen zwischen Psychopathologie und Arbeitsgedächtnisleistungen erreichen ebenfalls kein signifikantes Niveau, so dass die kognitiven Leistungsdefizite und die schizophrene Psychopathologie auf der Basis der ermittelten Befunde als weitgehend unabhängige Krankheitsdimensionen betrachtet werden können. Bei genauer Betrachtung der Daten fällt jedoch auf, dass die vorgefundenen korrelativen Zusammenhänge zwischen geringen und moderaten Ausprägungen

variieren. Bei einem weniger strengen Maßstab mit $p \leq .05$ zur Beurteilung der Zusammenhänge, erweisen sich manche Beziehungen zwischen Positivsymptomatik und Arbeitsgedächtnisleistungen als bedeutsam. Die Richtung der Vorzeichen deutet darauf hin, dass eine ausgeprägtere Symptomatik mit schlechteren Leistungen einhergeht. Die fluide Intelligenz (CFT 20) wies einen negativen Zusammenhang mit der Positivsymptomatik auf ($r = -0,41$, $p = .021$), ebenso wie die Bedingungen verbal-frei ($r = -0,41$, $p = .038$) und verbal-FT ($r = -0,39$, $p = .048$) in der verbalen Modalität des Brown-Peterson-Paradigmas sowie die Bedingungen vr-frei ($r = -0,45$, $p = .013$), vr-FT ($r = -0,39$, $p = .028$) und vr-ZL ($r = -0,38$, $p = .035$) in der visuell-räumlichen Modalität. Darüber hinaus waren die benötigten Zeiten in Version A und Version B des Trail Making Tests mit der Positivsymptomatik assoziiert (TMT A: $r = 0,42$, $p = .018$, TMT B: $r = 0,40$, $p = .022$). Bei den durchweg geringen Zusammenhängen zwischen Negativsymptomatik und neuropsychologischen Funktionen ergibt sich auch bei einem weniger strengen Maßstab keine Veränderung. Die Korrelationen der allgemeinen Psychopathologie bewegen sich im geringen bis moderaten Bereich und weisen zwei bedeutsame Beziehungen auf. So korreliert sie negativ mit der fluiden Intelligenz ($r = -0,40$, $p = .011$) und mit der verbal-RZ-Bedingung ($r = -0,38$, $p = .035$). Die Berechnung der gemeinsamen Varianz zwischen Positivsymptomatik und neurokognitiven Funktionen ergibt, dass sich fluide Intelligenz und Positivsymptomatik sowie Trail Making Test und Positivsymptomatik jeweils 16% ihrer Varianz teilen, BPP verbale Modalität und Positivsymptomatik 10% und BPP visuell-räumliche Modalität und Positivsymptomatik 12%.

Insgesamt sind die Befunde auf der Basis des konservativ gewählten Signifikanzniveaus so zu bewerten, dass weder die psychopathologische Symptomatik, noch die neuroleptische Medikation die Arbeitsgedächtnisleistungen schizophrener Jugendlicher beeinflussen. Ebenso erweisen sich diese als unabhängig vom Erstmanifestationsalter, der Krankheitsdauer und der Anzahl stationärer Behandlungen. Auf einem weniger strengen Signifikanzniveau zeigt sich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen Positivsymptomatik und neuropsychologischen Funktionen, der zudem größer ausfällt als der Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und kognitiven Leistungen. Dieser Befund steht nicht in Einklang mit der aktuellen Forschungslage und bedarf der weiteren Überprüfung.

8 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Untersuchung von Arbeitsgedächtnisfunktionen jugendlicher schizophrener Patienten in einer stabilisierten, postakuten Krankheitsphase. Diese Fragestellung sollte durch den Vergleich der Leistungen dieser Patientengruppe mit gesunden und mit psychiatrisch auffälligen Kontrollprobanden beantwortet werden. Entsprechend dem Modell von Baddeley (1990) wurden die Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses untersucht: die phonologische Schleife, das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis sowie Funktionen des zentralen Exekutivsystems.

Zusammenfassend betrachtet ergaben sich gegenüber gesunden Kontrollprobanden differentielle Defizite im verbalen und insbesondere im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis, die bei Aufgaben zum Brown-Peterson-Paradigma mit verzögerter Wiedergabe und unter Interferenzbedingungen auftraten. Schizophrene Jugendliche haben Schwierigkeiten verbale Items unter articulatory suppression (verbal-AS) über einen gewissen Zeitraum aufrecht zu erhalten. Ebenso zeigen sie Beeinträchtigungen bei der verzögerten Reproduktion visuell-räumlicher Informationen. Diese Defizite treten tendenziell bereits auf, wenn ein Rehearsal der räumlichen Informationen noch möglich ist. Sie werden hingegen signifikant, wenn das Rehearsal durch modalitätsspezifische Interferenzen (vr-ZL) oder durch zusätzliche Beanspruchung von Ressourcen des zentralen Exekutivsystems (vr-RZ) beeinträchtigt wird. Die gleichmäßige Leistungsminderung ohne bedeutsame Wechselwirkung zeigt, dass die Beeinträchtigung nicht interferenz-

spezifisch auftritt, sondern ein generelles Defizit schizophrener Jugendlicher bei der verzögerten Wiedergabe visuell-räumlicher Informationen darstellt, das unter erhöhten Anforderungen sichtbar wird. Als krankheitsspezifisches Defizit schizophrener Jugendlicher erwies sich die verzögerte Reproduktion visuell-räumlicher Informationen unter zusätzlicher Inanspruchnahme exekutiver Ressourcen durch Rückwärtsrechnen (vr-RZ).

Keine bedeutsamen Unterschiede zwischen EOS-Patienten und beiden Kontrollgruppen zeigten sich hinsichtlich des allgemeinen intellektuellen Niveaus, der verbalen Merkspanne vorwärts und rückwärts, der visuell-räumlichen Merkspanne vorwärts und rückwärts, der Wortflüssigkeit und der Leistungen im Trail Making Test. Ebenso ließ sich keine erhöhte Perseverationsneigung bei der Bewältigung der Aufgaben zum Brown-Peterson-Paradigma ermitteln.

8.1 Verbale Arbeitsgedächtnisleistungen

Die Ergebnisse zur Zahlenmerkspanne in der Vorwärts- und Rückwärtsbedingung sprechen für eine unbeeinträchtigte Speicherung und Aufrechterhaltung verbaler Informationen bei unmittelbarer Wiedergabe. Entsprechend dem Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1990) ist daher von einer intakten Speicher- und Rehearsalfunktion der phonologischen Schleife auszugehen. Darüber hinaus verweisen sie auf eine unbeeinträchtigte Fähigkeit, verbale Informationen unter Beteiligung zentral exekutiver Ressourcen manipulieren zu können. Gleiche Ergebnisse wurden in den bereits zitierten Untersuchungen an schizophrenen Kindern und Jugendlichen ermittelt (McClellan, Prezbindowski, Breiger, & McCurry, 2004; Oie & Rund, 1999; Ueland, Oie, Inge, & Rund, 2004). Ebenso zeigt sich eine Übereinstimmung mit Befunden, die aus Untersuchungen an erwachsenen Patienten stammen und allenfalls eine milde Beeinträchtigung ergaben (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999; Twamley, Palmer, Jeste, Taylor, & Heaton, 2006).

Die Leistungen schizophrener Jugendlicher bei der verzögerten Wiedergabe verbaler Informationen im Brown-Peterson-Paradigma zeigen, dass die Reproduktion dieser

Informationen nach einem Intervall ebenfalls unbeeinträchtigt bleibt, wenn ein subvokales Rehearsal möglich ist (verbal-frei und verbal-FT). Eine weitgehende Blockierung der Rehearsalfunktion durch zusätzliche exekutive Anforderungen der Interferenzaufgabe (verbal-RZ) führt in allen drei Gruppen zu einer deutlichen Verminderung der Reproduktionsrate. Jedoch sind schizophrene Jugendliche davon nicht stärker betroffen als die Probanden beider Kontrollgruppen. Insofern sind EOS-Patienten in der Lage, verbale Items kurzfristig zu speichern und diese über ein Intervall aufrecht zu erhalten. Zudem weist das zentrale Exekutivsystem dieser Patienten ausreichende Verarbeitungskapazitäten auf, um zwei Aufgaben zu koordinieren. Darüber hinaus kann es Ressourcen für die Bewältigung der Interferenzaufgabe mit Rückwärtsrechnen bereitstellen. Dagegen zeigen EOS-Patienten einen proportional stärkeren Leistungsabfall, wenn die Rehearsalfunktion durch modalitätsspezifische Interferenzen ohne zusätzliche Anforderungen an das zentrale Exekutivsystem blockiert wird. Da ausreichende Verarbeitungskapazitäten für die Bewältigung der Aufgaben des Brown-Peterson-Paradigmas in der verbalen Modalität anzunehmen sind, scheinen diesem Defizit andere Ursachen zugrunde zu liegen. Vallar und Baddeley (1982) untersuchten die Rolle des subvokalen Rehearsals im Brown-Peterson-Paradigma an gesunden Probanden. Sie fanden, dass Rückwärtszählen in Dreierschritten die Wiedergabe von drei Konsonanten dramatisch beeinflusste, während articulatory suppression nur eine minimale Beeinträchtigung hervorrief. Der starke Leistungsabfall durch Rückwärtszählen wurde in Übereinstimmung mit den Befunden von Posner und Rossman (1965) auf den direkten Zusammenhang zwischen Vergessensrate und Schwierigkeit der Interferenzaufgabe zurückgeführt. Da articulatory suppression hingegen nur minimale Anforderungen an das zentrale Exekutivsystem stellt und gleichzeitig das subvokale Rehearsal effektiv unterbindet (Baddeley, Lewis, & Vallar, 1984; Baddeley, Thomson, & Buchanan, 1975), ist davon auszugehen, dass gesunde Probanden über alternative Strategien verfügen, verbale Informationen trotz Blockierung des subvokalen Rehearsals aufrecht zu erhalten. Die Autoren nehmen an, dass die Konsonanten möglicherweise visuell repräsentiert werden könnten, so dass die modalitätsspezifische Unterbindung des subvokalen Sprechens die Behaltensleistung kaum beeinflusste. Alternativ könnten die Konsonanten auch auf der Basis ihres Klangbildes gespeichert werden, das resistenter gegenüber der Unterbindung des subvokalen Rehearsals ist. Welche dieser Erklärungen zutreffend ist, muss bislang offen

bleiben. Für die Beeinträchtigung schizophrener Jugendlicher bedeuten diese Befunde jedoch, dass sie stärker als gesunde Probanden auf das subvokale Rehearsal bei der Aufrechterhaltung verbaler Informationen angewiesen sind. Wenn dieser Rehearsalmechanismus gestört wird, können sie schlechter auf alternative Strategien zur Aufrechterhaltung verbaler Informationen zurückgreifen. Tendenziell gilt dies auch im Vergleich zu psychiatrischen Kontrollprobanden.

Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Fleming et al. (1995), die bei erwachsenen Schizophrenen ebenfalls keinen Unterschied gegenüber gesunden Probanden in der verbalen Bedingung des Brown-Peterson-Paradigmas fanden, wenn keine Ablenkung oder eine geringe Ablenkung durch einfaches Fingertapping gegeben war. Gleichfalls ermittelten sie die stärkste Beeinträchtigung schizophrener Patienten in der verbalen Bedingung mit articulatory suppression. Beim Rückwärtsrechnen fielen die Unterschiede zur Vergleichsgruppe zwar noch signifikant, aber weniger deutlich aus. Sie interpretierten das Ergebnis als Dysfunktion des verbalen Arbeitsgedächtnisses auf der Basis verringerter Verarbeitungskapazitäten des zentralen Exekutivsystems, die in einer verminderten Aufmerksamkeitszuwendung für die Bearbeitung beider Aufgaben mündet. Aufgrund der geringeren Beeinträchtigung in der Bedingung mit Rückwärtsrechnen, im Vergleich zur Bedingung mit articulatory suppression, ist diese Interpretation jedoch nicht stichhaltig, insbesondere da die Patienten in der vorliegenden Arbeit keine Beeinträchtigung in der Bedingung mit Rückwärtsrechnen aufwiesen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass es sich, wie oben dargestellt, um besondere Schwierigkeiten bei der Bewältigung modalitätsspezifischer Interferenzen handelt und weniger um eine generell erhöhte Interferenzanfälligkeit. Ebenso geben die Ergebnisse der Folgeuntersuchung dieser Arbeitsgruppe (Goldberg, Patterson, Taqqu, & Wilder, 1998) keinen klaren Aufschluss darüber, ob die Behaltensleistung durch eine Verminderung der Verarbeitungskapazitäten beeinträchtigt wird oder durch mangelhafte Alternativstrategien zur Aufrechterhaltung verbaler Informationen. Die Autoren fanden zwar eine erhöhte Interferenzanfälligkeit unter articulatory suppression im Vergleich zu einem aufgabenfreien Intervall. Allerdings wurde nicht geprüft, inwieweit schizophrene Patienten ebenfalls verminderte Reproduktionsleistungen zeigen, wenn eine Interferenzaufgabe zusätzliche exekutive Ressourcen erfordert. In der vorliegenden Studie

ergab sich bei schizophrenen Jugendlichen eine unbeeinträchtigte Zahlenmerkspanne und ein differenzielles Defizit in der verbalen Form des Brown-Peterson-Paradigmas unter articulatory suppression. Insofern kann nicht auf eine begrenzte Verarbeitungskapazität des zentralen Exekutivsystems im Sinne begrenzter Kapazitäten geschlossen werden. Vielmehr ist von einem Defizit hinsichtlich der Generierung alternativer Verarbeitungsstrategien zur Aufrechterhaltung verbaler Informationen auszugehen. Speicher- und Rehearsalfunktion der phonologischen Schleife erwiesen sich als ausreichend funktionsfähig.

8.2 Visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen

Analog zum verbalen Arbeitsgedächtnis verweisen die Befunde zur visuell-räumlichen Merkspanne ebenfalls auf eine intakte Speicher- und Rehearsalfunktion des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Darüber hinaus ist eine unbeeinträchtigte Fähigkeit anzunehmen, visuell-räumliche Informationen unter Beteiligung exekutiver Ressourcen manipulieren zu können. Entsprechend den Ergebnissen von Kravariti et al. (2003) und Vance et al. (2006) zeigten jugendliche Schizophrene auch in dieser Untersuchung eine unbeeinträchtigte Merkspanne für visuell-räumliche Informationen. Die Befundlage bei erwachsenen Patienten ist dagegen uneinheitlich. Wie bereits in Kapitel 3.3.2 dargestellt, wurden sowohl unbeeinträchtigte als auch beeinträchtigte Leistungen zur visuell-räumlichen Merkspanne vorwärts und rückwärts gefunden.

Im Unterschied zu den Ergebnissen zum verbalen Arbeitsgedächtnis waren die Beeinträchtigungen schizophrener Jugendlicher in der visuell-räumlichen Version des Brown-Peterson-Paradigmas ausgeprägter. Diese Defizite traten tendenziell bereits auf, wenn ein Rehearsal der räumlichen Informationen noch möglich war und wurden besonders auffällig, wenn das Rehearsal durch modalitätsspezifische Interferenzen (vr-ZL) oder durch zusätzliche Beanspruchung von Ressourcen des zentralen Exekutivsystems (vr-RZ) beeinträchtigt wurde. Da keine Wechselwirkung ermittelt werden konnte, ist nicht von einer überproportionalen Leistungsminderung der Patienten auszugehen. Die unterschiedlichen Anforderungen der jeweiligen Interferenzaufgabe

beeinflussen die Leistungen nicht differentiell. Hieraus ergibt sich, dass dieses Defizit bereits in frühen Phasen der Informationsverarbeitung auftritt.

Tests zur Beurteilung von Arbeitsgedächtnisfunktionen erfordern mehrere Teilprozesse, die zur Bewältigung der jeweiligen Aufgabe beitragen. Diese Teilprozesse beinhalten zunächst die Aufmerksamkeitszuwendung und Wahrnehmung des relevanten Reizes, die Enkodierung der wahrgenommenen Information und den Aufbau einer stabilen Repräsentation des Reizes im Arbeitsgedächtnis. Weitere Teilprozesse stellen die Aufrechterhaltung des Reizes bei gleichzeitiger Abschirmung von irrelevanten Informationen dar, den Abruf der Information aus dem jeweils aktiven Speichersystem und je nach Anforderung, auch die Manipulation der Information im Sinne exekutiver Funktionen. Dysfunktionen in einem dieser Teilprozesse können zu einer Beeinträchtigung der Performanz führen. Bei der unmittelbaren Reproduktion visuell-räumlicher Informationen können schizophrene Jugendliche die genannten Teilprozesse ausreichend aktivieren und durchführen, so dass keine Leistungsminderung auftritt. Die verzögerte Wiedergabe erfordert, dass die relevanten Reize nun über einen gewissen Zeitraum aufrechterhalten werden müssen, nachdem sie nicht mehr sichtbar sind. Dies erfordert eine stabile innere Repräsentation der Reize, da keine externen Hinweise zur Verfügung stehen, die eine Aufrechterhaltung der Informationen erleichtern könnten.

Die Annahme, dass der Prozess der Aufrechterhaltung visuell-räumlicher Informationen über ein Intervall hinweg als einziger oder wesentlicher verursachender Faktor für diese Minderleistung verantwortlich ist, stellt keine ausreichende Erklärung dar. In ihrer Metaanalyse stellten Lee und Park (2005) fest, dass schizophrene Patienten Arbeitsgedächtnisdefizite bei verzögerter Wiedergabe aufweisen. Allerdings führten Intervalle, die länger als eine Sekunde dauerten, zu keinen weiteren Beeinträchtigungen. Demnach beruht der Effekt nicht auf der Länge des Intervalls, sondern nur darauf, ob ein Intervall vorgegeben wird oder nicht. In der Untersuchung von Tek et al. (2002) konnten Defizite im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis bereits nach einem Delay von 250ms ermittelt werden. Insofern ist davon auszugehen, dass eine Beeinträchtigung früher Teilprozesse vorliegt. Tek et al. (2002) konnten diese Defizite auf verminderte Wahrnehmungsleistungen schizophrener Patienten zurückführen, die sich durch die Kontrolle dieses

Faktors reduzieren ließen. Allerdings traten räumliche Arbeitsgedächtnisdefizite weiterhin auf. Hartman et al. (2002) konnten nachweisen, dass eine längere Dauer der Stimuluspräsentation zu besseren Leistungen der Patienten bei visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben führte. Insofern könnte eine beeinträchtigte Wahrnehmungsleistung zur Folge haben, dass die Informationen schlechter enkodiert werden und somit die Performanz eingeschränkt wird. Die durchschnittlichen Leistungen schizophrener Jugendlicher bei der visuell-räumlichen Merkspanne verweisen jedoch darauf, dass ihre Wahrnehmungsleistung ausreichend für die Bewältigung der Aufgabe ist. Erst das Verdecken der Items führt zu einer Leistungsminderung. Somit ist anzunehmen, dass die Patienten nur unzureichend in der Lage waren, eine stabile Repräsentation der visuell-räumlichen Informationen in ihrem Arbeitsgedächtnis aufzubauen, so dass bei der Wiedergabe nicht mehr darauf zurückgegriffen werden konnte. Aufgrund des Befunds, dass die Dauer eines Intervalls die Wiedergabeleistungen nicht zusätzlich vermindert, kann gefolgert werden, dass schizophrene Patienten auf einmal konsolidierte Informationen genauso rekurrieren können wie gesunde Probanden. Diese Beobachtung lässt eine Beeinträchtigung von Abrufstrategien als alternative Erklärungsmöglichkeit für die Leistungsminderung bei der verzögerten Wiedergabe visuell-räumlicher Informationen unwahrscheinlich erscheinen.

In einer neueren Untersuchung wurde genauer geprüft, ob verminderte Wahrnehmungsleistungen oder ein verzögerter Aufbau einer stabilen Repräsentation für die Beeinträchtigungen schizophrener Patienten verantwortlich sind (Mathes et al., 2005). In einer visuellen delayed-matching-to-sample-Aufgabe zeigten die Patienten verminderte Reproduktionsraten bei Intervallen von 0 bis 12 Sekunden, wobei die Länge des Intervalls keinen signifikanten Effekt ausübte. Auch die Kontrolle der Wahrnehmungsleistungen veränderte das Ergebnis nicht. Dies unterstützt die Hypothese einer Störung sehr früher Verarbeitungsprozesse, die notwendig sind, um visuelle Informationen aktiv aufrechterhalten zu können. Noch spezifischer untersuchten Fuller, Luck, McMahon und Gold (2005) den zeitlichen Verlauf der Konsolidierung eines wahrgenommenen Reizes im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Mit verschiedenen Zeitintervallen, die in randomisierter Abfolge vorgegeben wurden, konnten sie zeigen, dass gesunde Probanden innerhalb von 250ms eine stabile Repräsentation der wahrgenommenen

Reize aufbauten. Schizophrene Patienten benötigten dafür mehr als 500ms. Obwohl die letztgenannten Studien unterschiedliche Paradigmen verwendeten, konnte doch gezeigt werden, dass frühe Arbeitsgedächtnisprozesse bei schizophrenen Patienten gestört sind. Daher ist insbesondere der Aufbau einer stabilen Repräsentation der aufrecht zu erhaltenden Informationen als beeinträchtigt zu betrachten. Auf der Grundlage dieses Befundes lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinreichend erklären.

Die Defizite bei verzögerter Wiedergabe traten tendenziell schon in Bedingungen ohne und mit geringer Ablenkung auf. Sie erreichten das Signifikanzniveau jedoch erst als die Rehearsalfunktion durch verschiedene Interferenzbedingungen stärker blockiert wurde. Das bedeutet, dass die nur schwach ausgebildeten Repräsentationen in einem hohen Maße interferenzanfällig sind. Es kommt zu einer Leistungsminderung, wenn zusätzliche Anforderungen die Behaltensleistung erschweren, unabhängig von der Art der Interferenz. Dies spricht dafür, dass die Verarbeitungsressourcen bei schizophrenen Patienten zu begrenzt sind, um eine schwache visuell-räumliche Repräsentation zu stärken und weiter aufrecht zu erhalten. Berücksichtigt werden muss bei dieser Interpretation allerdings auch, dass keine Wechselwirkung zwischen Untertests und Gruppen auftrat. Weiterhin kam es in beiden Kontrollgruppen zu einem Deckeneffekt in den Bedingungen ohne und mit geringer Ablenkung, der die Unterschiede zwischen den Gruppen minimierte. Schließlich wiesen schizophrene Jugendliche in der verbalen Bedingung des Brown-Peterson-Paradigmas ausreichende Ressourcen auf, um zwei Aufgaben zu kombinieren und zusätzlich exekutive Aufgaben zu bewältigen. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren stellt die Annahme einer schwachen Konsolidierung von visuell-räumlichen Repräsentationen eine hinreichende Erklärung für die aufgetretene Leistungsminderung in der visuell-räumlichen Form des Brown-Peterson-Paradigmas dar. Allerdings kann aufgrund der nur tendenziellen Leistungsunterschiede in den Bedingungen ohne und mit geringer Ablenkung und den signifikanten Resultaten in den Untertests mit erhöhten Interferenzanforderungen derzeit nur geschlossen werden, dass die Beeinträchtigung nicht generell auftritt. Sie ist erst unter verstärkten Interferenzbedingungen zu beobachten. Die endgültige Klärung der Frage, ob es sich ausschließlich um eine Störung der Konsolidierungsphase handelt oder ob die Defizite

erst in Kombination mit erhöhten Anforderungen auftreten, bedarf somit weiterer Untersuchungen.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass die Beeinträchtigungen im verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis unterschiedlicher Natur sind. Das Defizit in der verbalen Form des Brown-Peterson-Paradigmas trat nur unter modalitätsspezifischen Interferenzen auf, so dass davon auszugehen ist, dass die Wahrnehmung und Konsolidierung verbaler Informationen ausreichend bewerkstelligt wird. Sie können auch nach einem Intervall und unter exekutiven Anforderungen reproduziert werden. Dies kann einerseits damit zusammenhängen, dass sprachliche Funktionen bei schizophrenen Patienten oftmals weniger stark beeinträchtigt sind, wie dies Asarnow et al. (1994) für Kinder und Jugendliche beschrieben haben. Andererseits ist es wahrscheinlicher davon ausgehen, dass die ermittelten Beeinträchtigungen bei der verzögerten Wiedergabe visuell-räumlicher Informationen ein spezifisches Defizit des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses widerspiegeln. So stellten Lee und Park (2005) fest, dass Defizite im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis konsistenter und robuster auftreten als verbale Arbeitsgedächtnisdefizite. Zudem waren in der Untersuchung von Tek et al. (2002) selbst nach Kontrolle der Perzeptionsleistungen weiterhin räumliche Arbeitsgedächtnisdefizite zu beobachten. Unterstützung erfährt diese Annahme auch durch Befunde zu Familien- und high-risk-Studien, in denen sich insbesondere ein räumliches Arbeitsgedächtnisdefizit als potenzieller Kandidat für einen endophänotypen Marker hervorhebt (Saperstein et al., 2006; Smith, Park, & Cornblatt, 2006; Wood et al., 2003).

Das Defizit schizophrener Jugendlicher in der verbalen Form des Brown-Peterson-Paradigmas unter articulatory suppression lässt sich ebenfalls mit einer Störung der Konsolidierung visuell-räumlicher Informationen erklären. Die bisherigen Befunde legen nahe, dass schizophrene Patienten stärker als gesunde Probanden auf das subvokale Rehearsal angewiesen sind und eine Beeinträchtigung bei der Generierung alternativer Strategien zur Aufrechterhaltung verbaler Informationen aufweisen. Wenn nun die alternative Strategie darin besteht, wie Vallar und Baddeley (1982) vorschlugen, verbale Informationen visuell umzukodieren, kann dies für schizophrene Patienten nur

schwer zu bewältigen sein. Sie benötigen eine längere Zeit, um für die umkodierte Informationen eine stabile Repräsentation aufzubauen und können die schwach repräsentierten Informationen nur bedingt aufrechterhalten. Bei der Bewältigung der verbalen Merkspanne rückwärts greifen Probanden häufig auf visuell-räumliche Strategien zurück (Hoshi et al., 2000). Somit könnte dies eine generelle Strategie bei Versuchen darstellen, verbale Informationen auch unter erschwerten Bedingungen aufrecht zu erhalten. Inwieweit dies für die Bewältigung von verbalen Aufgaben im Brown-Peterson-Paradigma unter articulatory suppression als Interferenzaufgabe zutrifft, ist bislang jedoch noch nicht belegt.

8.3 Intelligenz, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen

Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten schizophrenen Jugendlichen hinsichtlich ihres intellektuellen Niveaus im Durchschnittsbereich anzusiedeln sind und sich nicht von den Probanden beider Kontrollgruppen unterscheiden. Dieser Befund steht zunächst im Gegensatz zu Studien, in denen eine um 1 bis 1½ Standardabweichungen verminderte intellektuelle Leistung schizophrener Patienten gefunden wurde. Ebenso widersprüchlich sind Ergebnisse, bei denen ein Drittel der schizophrenen Probanden IQ-Werte unter 70 aufwies (Asarnow et al., 1994; Banaschewski, Schulz, Martin, & Remschmidt, 2000; Goldberg, Karson, Leleszi, & Weinberger, 1988; Hollis, 2003). Wie bereits dargestellt, zeigt sich jedoch eine enorme Spannweite hinsichtlich der ermittelten IQ-Werte, die im Bereich zwischen 84,9 (Kumra et al., 2000) und 109,1 liegen (Vance et al., 2006). Die Werte wurden oft mit unterschiedlichen Instrumenten erhoben und in manchen Untersuchungen wurden Patienten mit einer leichten geistigen Behinderung (IQ<70) ausgeschlossen. Zudem wiesen die Untersuchungsstichproben Unterschiede hinsichtlich Erstmanifestation, Chronizität und Medikamentenstatus auf, was ebenfalls zur Heterogenität der Befunde beiträgt. In der vorliegenden Untersuchung wurden Probanden mit einem IQ<70 ausgeschlossen und in der Stichprobe befanden sich auch jugendliche Schizophrene mit einem höherem Bildungsgrad. Daher können die Probanden der EOS-Gruppe, unter Ausschluss von geistig behinderten Patienten, als repräsentativ hinsichtlich des Intelligenzniveaus betrachtet werden. Da in dieser Arbeit das allgemeine intellektuelle Niveau im Sinne der fluiden Intelligenz erfasst wurde,

stellt der ermittelte Befund zudem ein Indiz dafür dar, dass bei schizophrenen Jugendlichen eher Aspekte des Wissenserwerbs und des Umgangs mit vorhandenen Wissensinhalten im Sinne kristalliner Intelligenz betroffen zu sein scheinen. Weniger relevant erscheint die grundlegende Herangehensweise an Aufgaben, die logisch-abstraktes Denken erfordern.

Nicht nur das Intelligenzniveau der EOS-Patienten ist durchschnittlich ausgeprägt, auch betrug der Unterschied zu beiden Kontrollgruppen maximal eine halbe Standardabweichung und erwies sich als nicht signifikant. Eine Besonderheit der vorliegenden Untersuchung besteht darin, dass die Gruppen, neben Geschlecht und Alter, insbesondere hinsichtlich ihres Bildungsniveaus als Schätzer für die prämorbid Intelligenz im Sinne von matched samples parallelisiert wurden. Jedem EOS-Probanden standen zwei Kontrollprobanden gegenüber, die das gleiche Geschlecht, das gleiche Alter, den gleichen Schultyp und die gleiche Anzahl von absolvierten Schuljahren aufwies. Anzunehmen ist, dass durch die Konstanthaltung des Bildungsfaktors gezeigt werden konnte, dass die Grundintelligenz schizophrener Jugendlicher im Vergleich zu gesunden und psychiatrisch auffälligen Kontrollprobanden nicht wesentlich beeinträchtigt ist. Die genannte Vorgehensweise führt jedoch auch zu einer gewissen Varianzeinschränkung. Dieser Sachverhalt wird vor dem Hintergrund von Befunden deutlich, die besagen, dass Kinder und Jugendliche, die später eine Schizophrenie entwickelten, aufgrund der sich anbahnenden Erkrankung ein niedrigeres Bildungsniveau erreichen (Fuller et al., 2002; Nicolson & Rapoport, 1999). Dies könnte durch prämorbid Auffälligkeiten oder bereits dadurch, dass sie Träger von Vulnerabilitätsfaktoren sind, verursacht sein.

In der Literatur wird die grundsätzliche Frage, wie demographische Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden gehandhabt werden sollen, kontrovers diskutiert (zum Überblick: Strauss, 2001). Argumente gegen die Kontrolle von Bildungsfaktoren beruhen darauf, dass gerade Patienten mit niedrigerer Bildung besonders informativ im Hinblick auf ihre neuropsychologische Performanz seien und Auswirkungen früher Hirnentwicklungsstörungen aufweisen. Wenn zudem Arbeitsgedächtnisleitungen von den Einflüssen unterschiedlicher IQ-Werte bereinigt würden,

käme dies einer Einschränkung der Konstruktvalidität gleich, da sich die Konstrukte Arbeitsgedächtnis und Intelligenz stark überschneiden. Auf eine parallele Entwicklung von fluider Intelligenz und Arbeitsgedächtnisfunktionen während der Kindheit bis in die Adoleszenz haben Fry und Hale (2000) hingewiesen. Andererseits besteht bei starken Stichprobenunterschieden und mangelnder Kontrolle von Einflussvariablen die Gefahr einer Verminderung der internen Validität. Die könnte zur Folge haben, eher auf generelle statt auf spezifische Defizite zu treffen. Ausgangspunkt dieser Arbeit war, konfundierende demographische Variablen zu kontrollieren, um Hinweise auf spezifische kognitive Leistungsunterschiede zu erlangen, die möglicherweise unabhängig oder zusätzlich zu potenziellen Intelligenzunterschieden bestehen. Zur Beantwortung der Frage, ob und inwieweit bereits ein erhöhtes Krankheitsrisiko oder die prämorbid Entwicklung den Bildungsgang von Kindern und Jugendlichen wesentlich beeinträchtigt, bedarf es weiterer Längsschnittuntersuchungen und Studien mit high-risk Probanden.

In einer neuen Übersichtsarbeit zur kognitiven Heterogenität bei schizophrenen Erkrankungen berichteten Joyce und Roiser (2007) von Studien, in denen 20-30% der Patienten durchschnittliche Leistungen in verschiedenen neuropsychologischen Tests erzielten. Insbesondere in Untersuchungen, in denen ein sorgfältiges matching der Stichproben hinsichtlich Alter, Bildung und Intelligenz durchgeführt wurde, ließen sich differenzielle Defizite ermitteln (Wilk et al., 2005). In einer eigenen Untersuchung der Arbeitsgruppe um Joyce (Joyce, Hutton, Mutsatsa, & Barnes, 2005) konnte gezeigt werden, dass der Intelligenzquotient bei annähernd 50% der schizophrenen Patienten mit einer Erstmanifestation erhalten war und innerhalb des normalen Bereichs lag. Bei 40% fanden sie einen Abfall der intellektuellen Leistung im Vergleich zum prämorbidem IQ. Die restliche Gruppe wies sowohl prämorbid als auch aktuell einen geringen IQ auf. Interessanterweise zeigten Patienten mit einem hohen und erhaltenen IQ ein spezifisches Defizit im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis, während sie in verschiedenen anderen neuropsychologischen Verfahren durchschnittliche Leistungen erbrachten. Diese Befunde stehen im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen. Diese zeigen, dass die Grundintelligenz der untersuchten schizophrenen Jugendlichen als unbeeinträchtigt und gegenüber beiden Kontrollgruppen als vergleichbar zu betrachten

ist. Daher können die ermittelten Arbeitsgedächtnisdefizite nicht auf eine verminderte Intelligenzleistung oder auf eine unterschiedliche Ausprägung der fluiden Intelligenz zwischen den Gruppen zurückgeführt werden. Sie sprechen daher gegen ein generelles kognitives Defizit und für spezifische Beeinträchtigungen von Arbeitsgedächtnisleistungen bei schizophrenen Jugendlichen.

Neben dem Faktor Intelligenz ist die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patienten im Hinblick darauf untersucht worden, ob eine Verlangsamung einen moderierenden Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistungen schizophrener Patienten ausüben würde. Hierfür gab es keine Hinweise. Die mit Teil A des TMT erfasste kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit erscheint bei EOS-Patienten zwar geringfügig verlangsamt. Sie weist aber keine signifikante Differenz gegenüber den Kontrollprobanden auf. Daher ist nicht davon auszugehen, dass die ermittelten Defizite in den Arbeitsgedächtnisleistungen darauf beruhen, dass kognitive Prozesse bei diesen Patienten verlangsamt ablaufen. Die Befundlage zur kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bei EOS-Patienten ist derzeit noch nicht eindeutig zu beurteilen. In Studien, die eine Verlangsamung der Patienten ermittelten, wurden oftmals Testleistungen kombiniert, so dass nicht nur die Verarbeitungsgeschwindigkeit erfasst wurde, sondern multiple kognitive Prozesse, die mitunter zusätzliche exekutive Funktionen beanspruchen (Brickman et al., 2004; Rhinewine et al., 2005). Dies erschwert die Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Zwei Untersuchungen, die gezielt Daten zu Leistungen von Probanden im TMT A lieferten, erbrachten uneinheitliche Befunde. In der Studie von Oie und Rund (1999) unterschieden sich schizophrene Jugendliche signifikant von gesunden Probanden, aber nicht von Patienten mit ADHD. Hingegen zeigte sich in der Untersuchung von Kravariti et al. (2003) nur eine tendenzielle Verlangsamung, die nach statistischer Kontrolle der unterschiedlichen intellektuellen Fähigkeiten der Probanden nicht mehr auffällig war. Bedeutsame Charakteristika der Stichproben dieser Untersuchungen, wie Alter, Erstmanifestation, Krankheitsdauer, Medikamentenstatus, Psychopathologie, Bildung und IQ unterscheiden sich nicht wesentlich von der Stichprobe der vorliegenden Arbeit. Somit stehen die ermittelten Befunde im Einklang mit den Befunden von Kravariti et al (2003). Sie verweisen darauf, dass nicht generell von einer kognitiven Verlangsamung

bei jugendlichen Patienten mit einer schizophrenen Störung ausgegangen werden kann, die höhere kognitive Prozesse und insbesondere Arbeitsgedächtnisleistungen wesentlich beeinflussen.

Untersuchungen an erwachsenen schizophrenen Patienten sind ebenfalls nicht eindeutig zu interpretieren. In der bereits zitierten Untersuchung von Salamé et al. (1998) konnte nicht ausgeschlossen werden, dass Einflüsse der Medikation zu einer Verminderung der kognitiven Geschwindigkeit führten und somit Arbeitsgedächtnisleistungen beeinflussten. Brébion et al. (1998) fanden einen Zusammenhang zwischen verminderter Verarbeitungsgeschwindigkeit und Beeinträchtigungen des Langzeitgedächtnisses. Die Patienten dieser Studie wiesen jedoch eine stärkere Beeinträchtigung hinsichtlich ihrer globalen Psychopathologie (PANSS) auf. Saykin et al. (1994) hingegen sehen in der Verminderung der Verarbeitungsgeschwindigkeit eine substanzielle Beeinträchtigung, die sie bei Neuroleptika-naiven Patienten mit einer Erstmanifestation ermittelten. Somit lässt sich derzeit weder bei jugendlichen noch bei erwachsenen schizophrenen Patienten eine klare Aussage dazu treffen, ob und in welcher Weise die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit weitere kognitive Leistungen beeinflusst. Es ist anzunehmen, dass sie von klinischen Variablen, wie Ausmaß der Symptomatik, Dauer der Erkrankung und Medikamentenstatus sowie der intellektuellen Leistungsfähigkeit beeinflusst wird. Die Patienten der vorliegenden Untersuchung wiesen ein durchschnittliches Niveau hinsichtlich ihrer fluiden Intelligenz auf, befanden sich in einem stabilisierten Zustand mit geringen bis moderaten psychopathologischen Auffälligkeiten und erhielten eine stabile neuroleptische Medikation. Eine psychomotorische Verlangsamung konnte bei ihnen nicht ermittelt werden. Daher ist nicht generell von einer kognitiven Verlangsamung bei schizophrenen Jugendlichen auszugehen. Es ist aber nicht auszuschließen, dass eine Verlangsamung insbesondere bei schwerer beeinträchtigten Patienten oder in Folge einer Langzeitmedikation zu finden ist.

Dem entsprechend konnte in der vorliegenden Untersuchung keine Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität im Sinne eines schnellen Aufmerksamkeits- und Kategorienwechsels ermittelt werden. Weder die Leistung im Trail B noch der um die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit bereinigte Wert (B/A) waren erniedrigt. Dieser Befund

entspricht dem Ergebnis von Landro et al. (2001). Sie konnten bei jungen erwachsenen Patienten mit durchschnittlicher intellektueller Begabung ebenfalls keine Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität finden. Auch in der Untersuchung von Kravariti et al. (2003) erwies sich die tendenzielle Beeinträchtigung im Trail B nach Kontrolle der intellektuellen Fähigkeiten als unauffällig. Studien, die eine Leistungsminderung schizophrener Jugendlicher bei der Bearbeitung des TMT B fanden, bewerteten jedoch ausschließlich den Gesamtscore (Fagerlund, Pagsberg, & Hemmingsen, 2006; Oie & Rund, 1999). Hier ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse mit der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit konfundiert sind. Wenn die untersuchten Gruppen bereits eine psychomotorische Verlangsamung zeigen, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten, dass sie auch im Trail B mehr Zeit benötigen. Daher stellt dieser Wert keine genaue Grundlage für die Beurteilung der kognitiven Umstellungsfähigkeit dar. Als spezifischeres Maß bietet sich der Quotient aus den Leistungen in Trail B und A an (Arbuthnott & Frank, 2000). Dieses Maß lieferte bei den hier untersuchten schizophrenen Jugendlichen jedoch keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität.

Die Ergebnisse zur verbalen Flüssigkeit zeigen, dass schizophrene Jugendliche kein Defizit hinsichtlich des schnellen Abrufs von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis und dem Transfer dieser Informationen ins Arbeitsgedächtnis aufweisen. Die Befundlage in der Literatur ist widersprüchlich, sowohl in Bezug auf jugendliche als auch auf erwachsene schizophrene Patienten. Während Fagerlund et al. (2006) und McClellan et al. (2004) bei jugendlichen Schizophrenen Beeinträchtigungen hinsichtlich der Generierung von Wörtern fanden, konnten diese in Untersuchungen von Banaschewski et al. (2000) und Kenny et al. (1997) nicht ermittelt werden. Rhinewine et al. (2005) zogen das Fazit, dass es sich allenfalls um eine milde Beeinträchtigung handelt. Eine neuere Metaanalyse zur verbalen Flüssigkeit bei erwachsenen schizophrenen Patienten ergab, dass eine Schwäche in diesem Bereich zwar zu ermitteln sei. Allerdings sei dieses Defizit im Sinne einer generalisierten intellektuellen Beeinträchtigung zu verstehen, da substanzielle Korrelationen zwischen verbaler Flüssigkeit und Intelligenzquotienten gefunden wurden (Henry & Crawford, 2005). Insofern sind die Minderleistungen bei der Wortgenerierung nicht als spezifisch

exekutives Defizit schizophrener Patienten anzusehen. Interessant ist an diesem Ergebnis insbesondere, dass es auf Untersuchungen beruht, in denen auf die Vergleichbarkeit prämorbidier Intelligenzwerte geachtet wurde. Daher können ermittelte Beeinträchtigungen nicht auf ein unzureichendes matching der Stichproben zurückgeführt werden. Somit stehen diese Befunde im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen. Schizophrene Jugendliche zeigten gegenüber Kontrollprobanden, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und insbesondere Bildung sorgfältig gematched wurden, durchschnittliche intellektuelle Fähigkeiten und entsprechende Leistungen zur verbalen Flüssigkeit. Ein spezifisches Defizit konnte nicht beobachtet werden.

Eine erhöhte Perseverationsneigung, im Sinne einer reduzierten Fähigkeit zur Inhibition unangemessener oder irrelevanter Antwortalternativen, konnte in der untersuchten Stichprobe ebenfalls nicht festgestellt werden. Dieser Befund steht zunächst im Gegensatz zu einigen Untersuchungen an Kindern und Jugendlichen mit einer Schizophrenie, die im WCST eine erhöhte Perseverationsneigung aufwiesen (Fagerlund et al., 2006; Oie & Rund, 1999; Ueland et al., 2004). Zu bedenken ist, dass sich die Art der ermittelten Perseverationsfehler im Brown-Peterson-Paradigma von einer mangelnden Umstellungsfähigkeit im WCST unterscheiden kann. Die Aufgaben und Inhalte der einzelnen Items unterliegen einem schnelleren Wechsel, wodurch die Vergleichbarkeit erschwert wird. Andererseits zeigte sich aber in einer anderen Studie, dass junge erwachsene Patienten mit einer normalen intellektuellen Begabung keine erhöhte Anzahl an Perseverationsfehlern im WCST aufwiesen (Landro, Pape-Ellefsen, Hagland, & Odland, 2001). Diese Befunde stehen im Einklang mit weiteren Studien an chronischen Patienten (Braff et al., 1991) und an Patienten mit einer Erstmanifestation (Hutton et al., 1998), die allenfalls moderate Belege für ein vermehrtes Auftreten von perseverativem Denken fanden. In seiner Metaanalyse zu Studien mit dem WCST kam Laws (1999) zu der Einschätzung, dass Perseverationsfehler bei schizophrenen Patienten nicht als ein stabiles Merkmal gelten können. Sie werden vielmehr vom aktuellen Zustand, der Symptomatik und dem Ausmaß der Chronizität beeinflusst. Somit kann auf der Basis dieser Befunde davon ausgegangen werden, dass schizophrene Jugendliche mit einer durchschnittlichen intellektuellen Begabung keine erhöhte Perseverationsneigung aufweisen. Im Sinne des Modells von Norman und Shallice

(1986) ist eine ausreichende Aktivierung des supervisory attentional systems (SAS) anzunehmen, das bestehende Schemata blockiert und unangemessene oder aufgabenirrelevante Antworten im Sinne von Perseverationen unterdrückt.

Insgesamt zeigt sich, dass die untersuchten jugendlichen Patienten eine durchschnittliche intellektuelle Fähigkeit und eine unbeeinträchtigte kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit aufwiesen. Daher ist bei diesen Patienten eine generelle kognitive Beeinträchtigung auszuschließen. Die im BPP ermittelten Defizite sind demnach als spezifisch zu betrachten. Die untersuchten exekutiven Funktionen, wie kognitive Umstellungsfähigkeit und kontrollierter Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis, erwiesen sich als unbeeinträchtigt. Aufgrund der Ergebnisse ihrer Metaanalyse kommen Henry und Crawford (2005) zu dem Schluss, dass die Rolle exekutiver Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten bislang überschätzt wurde. Unterstützt wird diese Annahme durch vorausgegangene Metaanalysen von Laws (1999) sowie von Heinrichs und Zakzanis (1998). Laws (1999) untersuchte Beeinträchtigungen schizophrener Patienten im WCST in Relation zur intellektuellen Leistungsfähigkeit. Er fand, dass die Defizite in diesem Verfahren weder spezifisch noch überproportional stark ausgeprägt waren. Heinrichs und Zakzanis (1998) stellten fest, dass sich die exekutiven Defizite nicht substantiell von den Defiziten in den Intelligenzfunktionen unterscheiden. Zu bedenken ist jedoch, dass in der Schizophrenieforschung verschiedenste Untersuchungsverfahren und Paradigmen zur Anwendung kamen, die ebenso unterschiedliche Aspekte exekutiver Funktionen abbilden und erfassen. Die genannten Arbeiten sprechen dafür, dass insbesondere komplexere exekutive Funktionen im Zusammenhang mit Intelligenzleistungen stehen. Diese sind bei schizophrenen Patienten oftmals gemeinsam gestört. Fraglich ist, ob dieser Zusammenhang auch Gültigkeit besitzt, wenn Teilfunktionen des zentralen Exekutivsystems differenziert betrachtet werden. Dies trifft insbesondere auf Forschungszweige zu, die sich mit exekutiven Anforderungen bei der Manipulation von Informationen und bei hohem working memory load beschäftigen oder auch frühe Teilprozesse untersuchen, wie Perzeption, Enkodierung und Aufbau von stabilen Repräsentationen. In diesem Zusammenhang ist das Ergebnis der Untersuchung von Landro et al. (2001) aufschlussreich. Sie konnten bei jungen erwachsenen schizophrenen Patienten mit

normaler intellektueller Begabung keine Beeinträchtigung hinsichtlich exekutiver Funktionen im TMT B-A und im WCST ermitteln. Zudem zeigten ihre Patienten intakte Funktionen bei der kurzfristigen Speicherung und Aufrechterhaltung von verbalen Informationen, die über die Zahlenmerkspanne vorwärts und rückwärts erfasst wurde. Auffällig hingegen war eine Beeinträchtigung im verbalen Arbeitsgedächtnis unter Anwendung des PASAT, der hohe Anforderungen an das subvokale Rehearsal stellt, schnelle Aufmerksamkeitswechsel erfordert und exekutive Funktionen für die Berechnung der Additionsaufgaben beansprucht. Zudem wiesen diese Patienten Schwierigkeiten bei der Enkodierung verbaler Informationen auf. Diese Ergebnisse zeigen ein Muster, das sich in den meisten Punkten mit den Befunden der vorliegenden Untersuchung deckt. Dadurch wird die Bedeutung der weiteren Erforschung von Teilprozessen unterstrichen, die Arbeitsgedächtnisdefiziten und damit auch Beeinträchtigungen von höheren kognitiven Prozessen bei schizophrenen Patienten zugrunde liegen können.

8.4 Überlegungen zur neuroanatomischen Lokalisation

Überlegungen in Bezug auf neuroanatomische Korrelate des vorgefundenen Defizits können letztlich nur spekulativer Natur sein. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge können jedoch einige Schlüsse gezogen werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung ergaben bei schizophrenen Jugendlichen intakte Speicher- und Rehearsalfunktionen, sowohl im verbalen als auch visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Diese Befunde lassen zunächst auf unbeeinträchtigte bilaterale Funktionen des posterioren Parietalcortex sowie des ventrolateralen präfrontalen Cortex mitsamt ihren kortikalen Verbindungen schließen. Auch exekutive Aufgaben zur kognitiven Umstellungsfähigkeit und zur verbalen Flüssigkeit konnten unbeeinträchtigt bewältigt werden, so dass diejenigen Bereiche des präfrontalen Cortex, die während der Bearbeitung dieser Aufgaben aktiv sind, nicht wesentlich betroffen zu sein scheinen. Für die aufgetretenen Defizite im Brown-Peterson-Paradigma ist hingegen eine Beteiligung von Hirnregionen anzunehmen, die für die Bewältigung von Aufgaben mit verzögerter Wiedergabe und unter Interferenzbedingungen verantwortlich sind.

Untersuchungen an gesunden Probanden mit delayed-response Aufgaben ergaben, dass der dorsolaterale präfrontale Cortex den Enkodierungsprozess unterstützt, wenn die zu kodierende Menge die Kapazitätsgrenze des Speichers erreicht oder diese überschreitet (D'Esposito, Postle, & Rypma, 2000). Dabei scheint die Bedeutung des rechten dorso-lateralen präfrontalen Cortex zuzunehmen, wenn Personen einen verzögerten Abruf aufweisen. Als mögliche Ursache dafür ist eine reduzierte Effektivität der Informationsverarbeitung oder eine verringerten Qualität von gedächtnisspezifischen Repräsentationen zu sehen (Rypma & D'Esposito, 1999). In Bedingungen mit geringerem memory load zeigte sich bilateral eine äquivalente Aktivität im ventrolateralen präfrontalen Cortex. Sakai et al. (2002) wiesen auf eine Interaktion präfrontaler und posteriorer Regionen hin, wenn Repräsentationen während eines Intervalls gegenüber Interferenzbedingungen stabilisiert werden. In einer neueren Studie, die Enkodierungsprozesse bei schizophrenen Patienten mittels bildgebender Verfahren untersuchte, zeigte sich eine nach links verschobene invertierte U-Kurve in Bezug auf Aktivitätsmuster während der Phase der Enkodierung (Cairo, Woodward, & Ngan, 2006). Callicot et al. (2003) fanden eine Linksverschiebung der Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex in Abhängigkeit vom memory load. Analog dazu zeigte sich also, dass auch Regionen, die mit Enkodierungsprozessen verbunden sind, ein abnormales Aktivierungsmuster aufweisen, das mit einer reduzierten Effektivität dieser Prozesse einhergeht. Zu den betreffenden Regionen zählen insbesondere bilaterale occipitale Bereiche, inferiore und mediale parietale Regionen sowie der inferiore frontale Gyrus.

Vor dem Hintergrund dieser Befunde können die ermittelten Defizite bei schizophrenen Jugendlichen auf einer verminderten Aktivierung in occipitalen, parietalen und präfrontalen Regionen beruhen. Die Aufrechterhaltung von nur drei Items erreichte nicht die Kapazitätsgrenze des Speichers. Dennoch ist aufgrund der anzunehmenden schwachen Repräsentation der visuell-räumlichen Items und der Interferenzbedingungen davon auszugehen, dass der präfrontale Cortex zusätzlich involviert ist. Entsprechend den Befunden von Cairo et al (2006) ist für die Konsolidierung der Informationen eine stärkere Aktivierung der betreffenden Regionen erforderlich, um die gleiche Leistung wie gesunde Probanden zu erbringen. Bei steigenden Anforderungen unter Interferenzbedingungen nähert sich das Ausmaß der Aktivierung in beiden

Gruppen an, aber die Performanz in der Gruppe der schizophrenen Patienten sinkt. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sprechen für eine modalitätsspezifische Beeinträchtigung von Enkodierungs- und Konsolidierungsprozessen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Allerdings kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die Anforderungen im BPP für drei verbale und drei visuell-räumliche Items nicht äquivalent sind. Dies könnte bedeuten, dass Leistungsminderungen in der verbalen Version des Brown-Peterson-Paradigmas erst bei einem höherem memory-load auftreten als in der visuell-räumlichen Bedingung.

8.5 Spezifität der vorgefundenen Defizite

Aufgrund der signifikanten Gruppenunterschiede erwies sich die verzögerte Reproduktion visuell-räumlicher Informationen unter zusätzlicher Inanspruchnahme exekutiver Ressourcen durch Rückwärtsrechnen (vr-RZ) als krankheitsspezifisches Defizit. Signifikant fielen auch die Unterschiede zwischen EOS-Patienten und psychiatrischen Kontrollprobanden hinsichtlich der verzögerten Wiedergabe visuell-räumlicher Informationen nach minimaler Ablenkung (vr-FT) aus. Trends ergaben sich in der Bedingung ohne Ablenkung (vr-frei) und in der verbalen Bedingung mit articulatory suppression (verbal-AS). Dies führt zu der Überlegung, dass sich das spezifische Defizit auch auf die verzögerte Reproduktion verbaler Informationen unter articulatory suppression und die verzögerte Wiedergabe visuell-räumlicher Informationen generell erstrecken könnte. Allerdings ließ sich diese Überlegung teststatistisch nicht hinreichend belegen und bedarf einer weiteren Überprüfung.

Da sich beide Gruppen hinsichtlich psychopathologischer Auffälligkeiten, gemessen mit dem CBCL, und weiterer klinischer Variablen, wie Alter bei Erkrankungsbeginn, Dauer der Erkrankung und Anzahl stationärer psychiatrischer Behandlungen nicht voneinander unterscheiden, kann das spezifische Defizit schizophrener Jugendlicher nicht auf diese Faktoren zurückgeführt werden. Es ist somit als krankheitsimmanenter Prozess zu betrachten. In manchen Bedingungen kam es nur zu tendenziellen Unterschieden zwischen EOS-Patienten und psychiatrischen Kontrollprobanden und beide Gruppen wiesen im Umgang mit modalitätsspezifischen Interferenzen bei visuell-räumlichen

Aufgaben vergleichbare Leistungen auf. Somit ist diesen unspezifischen klinischen Faktoren dennoch ein gewisser Einfluss zuzusprechen, der auch bei psychiatrischen Kontrollprobanden zu einer begrenzten Leistungsminderung führt. Die Heterogenität der psychiatrischen Kontrollgruppe erlaubt allerdings nur Aussagen in Bezug auf die genannten klinischen Variablen. Für spezifischere Aussagen bietet sich eine Überprüfung der Ergebnisse an einer homogenen psychiatrischen Vergleichsgruppe an. In einer Folgestudie mit depressiven oder bipolar gestörten Patienten könnten die Ergebnisse beispielsweise mit den Befunden von McClellan (2004) verglichen werden, der von unspezifischen Beeinträchtigungen schizophrener Jugendlicher im Vergleich zu bipolar gestörten Patienten ausgeht.

8.6 Vergleich von Klinik- und Rehabilitationsgruppe

Der Vergleich von Patienten mit einer Erstmanifestation und kurzer Krankheitsdauer von maximal acht Monaten, die sich in stationärer psychiatrischer Behandlung befanden, mit schizophrenen Patienten aus einer Rehabilitationseinrichtung, die eine Krankheitsdauer von mindestens 19 Monaten bis zu etwa fünf Jahren aufwiesen, ergab weder unterschiedliche Ausprägungen des Intelligenzniveaus noch Leistungsunterschiede in Bezug auf Arbeitsgedächtnisfunktionen. Ebenso wenig beeinflusste die unterschiedliche Anzahl von Krankenhausaufenthalten die Ergebnisse. Obwohl es sich hier nicht um intraindividuelle Vergleiche über die Zeit hinweg handelt, sondern um eine Querschnittsuntersuchung an Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsdauer, steht dieser Befund dennoch im Einklang mit den Ergebnissen von Gochman et al. (2005). Sie hatten bei VEOS-Patienten eine Stabilisierung des IQ über mehrere Jahre beobachtet, nachdem dieser anfänglich um die Zeit des Krankheitsausbruchs herum abfiel. Insofern zeigt sich auch bei diesem Querschnittsvergleich kein zunehmender Abfall des intellektuellen Niveaus. Dies spricht gegen die Hypothese eines progressiven Abbaus von Intelligenzfunktionen bei EOS-Patienten. Die Befundlage bei erwachsenen schizophrenen Patienten verweist ebenfalls auf eine statische Enzephalopathie ohne zunehmende Verminderung nicht nur der Intelligenz, sondern auch weiterer kognitiver Funktionen (Goldberg, Hyde, Kleinman, & Weinberger, 1993; Kurtz, 2005). Ebenso ist bei schizophrenen Jugendlichen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse davon

auszugehen, dass die ermittelten Arbeitsgedächtnisdefizite bereits bei Erstmanifestation der Störung zu beobachten sind, im Verlauf der Erkrankung stabil bleiben und nicht das Ergebnis einer langdauernden Behandlung darstellen. Ob und inwieweit es bereits deutlich vor Krankheitsausbruch zu einer Leistungsminderung hinsichtlich kognitiver Funktionen kam, kann im Rahmen dieser Studie nicht beantwortet werden. Die Untersuchung liefert jedoch Hinweise dafür, dass intellektuelle Fähigkeiten und Arbeitsgedächtnisleistungen bei jugendlichen Schizophrenen über die ersten Jahre nach Krankheitsausbruch stabil bleiben. Dies scheint der Fall zu sein, obwohl schizophrene Patienten dieser Altersgruppe sich in einer vulnerablen Phase der Hirnentwicklung befinden und ein erhöhtes Risiko zur Chronifizierung der Störung aufweisen.

Obwohl sich eine deutliche Tendenz dahingehend zeigte, dass die Erkrankung bei den Patienten der Rehabilitationsgruppe um ca. 1½ Jahre früher begann als in der Klinikgruppe, ließen sich keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich ihrer intellektuellen Fähigkeiten und ihren Arbeitsgedächtnisleistungen finden. Von einer früheren Erstmanifestation wird angenommen, dass sie mit einem schlechteren Outcome und stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen verbunden ist (Basso, Nasrallah, Olson, & Bornstein, 1997; Eaton et al., 1992; Malla & Payne, 2005; Remschmidt, 2002; Röpcke & Eggers, 2005). Da sich die untersuchte Stichprobe jedoch nahezu ausschließlich aus Patienten zusammensetzte, die ihre Erstmanifestation während der Pubertät durchlebten, handelt es sich hierbei um eine recht homogene Patientengruppe mit geringer Varianzprägung. Aufgrund der insgesamt recht geringen zeitlichen Differenzen war letztlich auch kein bedeutsamer Unterschied zu erwarten. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Zusammensetzung der Stichprobe aus zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen keinen differentiellen Effekt auf die ermittelten Ergebnisse ausübte.

8.7 Einfluss konfundierender Variablen

Als potenziell konfundierende Variablen wurden die psychopathologische Ausprägung der schizophrenen Symptomatik (PANSS) und die neuroleptische Dosis sowie die klinischen Variablen Alter bei Erstmanifestation, Dauer der Störung und Anzahl stationärer Behandlungen angenommen. Das Ergebnis, das sich aus dem Vergleich zwischen

Klinik- und Rehabilitationsgruppe bereits abzeichnete, konnte durch die Überprüfung der korrelativen Zusammenhänge in der Gesamtgruppe bestätigt werden. Alter bei Erstmanifestation, Dauer der Erkrankung und Anzahl stationärer Behandlungen wiesen keinen Zusammenhang mit den kognitiven Leistungen von EOS-Patienten auf. Ebenso wie der geringe Unterschied hinsichtlich des Erstmanifestationsalters, war die Varianzausprägung in Bezug auf Klinikaufenthalte nur sehr begrenzt, so dass auch für diese Variable nicht von einem bedeutsamen Zusammenhang auszugehen war.

Der Einfluss der medikamentösen Behandlung auf die beobachteten Defizite ist nur schwer zu bestimmen. Jedoch sprechen einige Gründe gegen die Annahme, dass die Beeinträchtigungen der Patienten als Epiphänomen der Medikation zu betrachten sind. Zunächst wurde darauf geachtet, dass sich alle Patienten in einer postakuten Krankheitsphase befanden und dass medizierte Patienten auf eine stabile neuroleptische Dosis eingestellt waren. Weiterhin wurde der Großteil der Patienten mit atypischen Neuroleptika behandelt, für die aufgrund zunehmender Evidenz angenommen werden kann, dass sie einen begrenzten positiven Einfluss auf die neurokognitiven Funktionen schizophrener Patienten ausüben (Keefe et al., 2004; Keefe, Silva, Perkins, & Lieberman, 1999; Weickert & Goldberg, 2005). Nur ein kleiner Teil der Patienten (16,7%) erhielt ein Anticholinergikum, von dem bekannt ist, dass es verbale Gedächtnisleistungen nachteilig beeinflusst (Mori, Yamashita, Nagao, Horiguchi, & Yamawaki, 2002; Spohn & Strauss, 1989). Keiner der Patienten erhielt Benzodiazepine, die sich ungünstig auf die psychomotorische Geschwindigkeit auswirken könnten. Zudem konnte mehrfach belegt werden, dass neurokognitive Defizite auch bei schizophrenen Jugendlichen auftreten, die entweder keine Medikamente erhielten oder sich in einer sehr frühen Krankheitsphase befanden (Brickman et al., 2004; Oie & Rund, 1999). Letztlich konnten in der untersuchten Stichprobe keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge zwischen neuroleptischer Dosis und neuropsychologischen Leistungen ermittelt werden. Insgesamt sprechen diese Daten dafür, dass es unwahrscheinlich ist, die beobachteten Gruppenunterschiede auf die Wirkung der Medikation zurückzuführen.

Die beobachteten Korrelationen zwischen *Psychopathologie* und Arbeitsgedächtnisleistungen erreichten kein signifikantes Niveau. Daher können, in Übereinstimmung mit der Literatur, kognitive Leistungsdefizite und schizophrene Psychopathologie auf der Basis der ermittelten Befunde als weitgehend unabhängige Krankheitsdimensionen betrachtet werden. Im Sinne des explorativen Ansatzes dieser Studie soll jedoch auch auf tendenziell bedeutsame Zusammenhänge hingewiesen werden, um Hinweise für zukünftige Fragestellung oder Überprüfungen zu erhalten. Bei dieser Betrachtungsweise fällt entgegen den Erwartungen auf, dass die Positivsymptomatik enger mit Arbeitsgedächtnisleistungen assoziiert ist als die Negativsymptomatik. Aufgrund der Forschungslage wäre eine geringe bis moderate Beziehung zwischen Negativsymptomatik und neuropsychologischen Funktionen zu erwarten gewesen und eine geringere Beziehung zwischen Positivsymptomatik und diesen Funktionsbereichen. Die vorliegenden tendenziellen Zusammenhänge sind nur schwer zu erklären, insbesondere da sich die Patienten in einem weitgehend stabilisierten Zustand befanden. Die Psychopathologie war nur noch moderat ausgeprägt und das Ausmaß an Positiv- und Negativsymptomatik wies vergleichbare Werte auf. Die Berechnungen ergaben, dass der Anteil an gemeinsamer Varianz zwischen Positivsymptomatik und neurokognitiven Funktionen zwischen 10% und 16% liegt. Green und Nuechterlein (1999) schätzten die Zusammenhänge auf 10% für die Positivsymptomatik und auf etwa 15% für die Negativsymptomatik. Die ermittelten Werte fallen für die Positivsymptomatik somit etwas höher und für die Negativsymptomatik mit weniger als 10% niedriger aus. Dennoch bewegen sie sich in einem Bereich, der die Annahme einer relativen Unabhängigkeit neuropsychologischer Leistungen von den jeweiligen schizophrenen Syndromen auch weiterhin rechtfertigt. Allerdings bedarf dieser Befund einer weiteren Überprüfung in zukünftigen Studien.

8.8 Abschließende Betrachtungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt Defizite jugendlicher schizophrener Patienten im verbalen und insbesondere im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis, die bei verzögerter Wiedergabe von Informationen unter Interferenzbedingungen auftreten. Die Beeinträchtigungen stehen in einem Zusammenhang mit einem Defizit hinsichtlich der Generierung

alternativer Verarbeitungsstrategien zur Aufrechterhaltung verbaler Informationen. Sie hängen außerdem mit einer verminderten Effizienz von Enkodierungsprozessen bei visuell-räumlichen Informationen zusammen, die zu einer erhöhten Interferenzanfälligkeit der aufrecht zu erhaltenden Informationen führt. Als spezifisches Defizit schizophrener Patienten gegenüber psychiatrisch erkrankten Kontrollprobanden erwies sich die verzögerte Wiedergabe visuell-räumlicher Informationen, wenn das zentrale Exekutivsystem durch Interferenzaufgaben zusätzlich beansprucht wurde.

Ein limitierender Faktor dieser Untersuchung ist in den geringen Stichprobenumfängen zu sehen. Die daraus resultierende geringere statistische Power kann dazu geführt haben, dass manche Effekte nur tendenziell auftraten oder nicht entdeckt wurden. Andererseits scheinen die beobachteten Effekte gerade dadurch substantieller Natur zu sein, was die Analyse der Effektstärken nahe legt. Um der möglichen Fehlerquelle zu begegnen, die durch die hohe Anzahl statistischer Vergleiche entsteht, wurde ein konservatives Signifikanzniveau gewählt. Zudem handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Studie mit dem Ziel, Arbeitsgedächtnisfunktionen schizophrener Jugendlicher umfassend und vergleichend darzustellen. Das Ziel dieser Arbeit war keine konfirmatorische Hypothesenprüfung. Dennoch kennzeichnen die Befunde ein deutliches Bild der Beeinträchtigung dieser Patientengruppe, was in Einklang mit Befunden steht, die sich in jüngster Zeit bei erwachsenen schizophrenen Patienten abzeichneten. Zur Absicherung der Befunde ist eine Replikation an größeren Stichproben dennoch geboten. Methodisch wäre dabei auf eine Variation des memory load zu achten. Damit wäre zu prüfen, ob die vorgefundenen Defizite weiterhin vornehmlich die Konsolidierung von Informationen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis betreffen oder ob es bei höheren Anforderungen ebenfalls zu umfassenderen Beeinträchtigungen im verbalen Arbeitsgedächtnis kommt.

Kritisch angemerkt werden muss auch die heterogene Zusammensetzung der psychiatrischen Kontrollgruppe, die keine genauere Aussage zur Spezifität der Defizite im Vergleich zu anderen Störungsbildern zulässt. Allerdings konnten unspezifische Effekte, wie Anzahl stationärer psychiatrischer Behandlungen, Erstmanifestationsalter, Dauer der Erkrankung und psychopathologische Belastung als verursachende Faktoren

weitgehend ausgeschlossen werden. Aus methodischer Sicht kann die Zusammensetzung der Gesamtstichprobe ebenfalls kritisiert werden, da das matching der Probanden zu einer Varianzeinschränkung führen kann, wodurch Gruppenunterschiede minimiert werden. Umgekehrt bedeutet dies jedoch, dass die ermittelten Unterschiede umso stichhaltiger sind und auf spezifische Defizite hinweisen.

Aufgrund der anhaltenden Debatte um generalisierte und spezifische kognitive Defizite, ist es für die weitere Forschung wesentlich, Merkmale der kognitiven Heterogenität bei schizophrenen Patienten zu beachten, wie dies beispielsweise in den Arbeiten von Joyce (2005) und Wilk (2005) durchgeführt wurde. Möglicherweise lassen sich auf diesem Weg Subgruppen mit unterschiedlichen kognitiven Beeinträchtigungen ermitteln, die der Heterogenität des Krankheitsbildes und des –verlaufs entsprechen würden. Gleichzeitig ließe sich überprüfen, ob in Subgruppen mit und ohne Abfall intellektueller Fähigkeiten dennoch gleiche Teilprozesse von Arbeitsgedächtnisfunktionen gestört sind. Damit wäre zu eruieren, ob sie in Abhängigkeit vom jeweiligen Leistungsniveau höhere kognitive Funktionen in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Darüber hinaus erscheint die Betrachtung von Teilprozessen nicht nur im Hinblick auf ätiologische Fragestellungen bedeutsam. Sie erhält im Lichte des Zusammenhangs von kognitiven Störungen und Outcome ein besonderes Gewicht. Im Sinne einer differentiellen Indikationsstellung wäre es möglich, genauer zu bestimmen, welche Patienten von einer Therapie kognitiver Beeinträchtigungen profitieren und welche therapeutischen Strategien sich als besonders geeignet und effektiv erweisen könnten. Möglichkeiten zur Beeinflussung von Teilprozessen zeigte eine Untersuchung von Kim et al. (2006). Sie gingen davon aus, dass Aufmerksamkeitsprozesse und motivationale Faktoren die Enkodierung von Informationen beeinflussen. In ihrer Studie konnten sie eine Verbesserung von Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten ermitteln, wenn diese ihre Aufmerksamkeit selbst initiierten und aktiv auf Reize mit affektiver Komponente lenkten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verweisen auf spezifische Beeinträchtigungen, die auch in Untersuchungen an erwachsenen Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung ermittelt wurden. Dies spricht für eine Kontinuität der Störung über die

verschiedenen Altersgruppen hinweg. Dennoch bleibt weiterhin die Frage offen, inwieweit Patienten mit einer Erstmanifestation im Kindesalter eine stärkere Beeinträchtigung hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Leistungen aufweisen als Patienten mit Krankheitsbeginn im Jugendalter. Ebenso ist nicht abschließend zu beurteilen, ob und inwieweit sich diese Gruppen von Patienten mit einer Erstmanifestation im Erwachsenenalter unterscheiden. Die Untersuchung von Rhinewine et al. (2005) ergab, dass jugendliche Patienten mit Krankheitsbeginn im Kindesalter ein vergleichbares neuropsychologisches Profil aufweisen wie jugendliche Patienten mit Erkrankungsbeginn nach der Pubertät. White et al. (2006) zeigte, dass Unterschiede in den kognitiven Leistungen zwischen schizophrenen Jugendlichen und Erwachsenen einen normalen Entwicklungsprozess darstellen können und nicht zwangsläufig auf unterschiedliche Manifestationszeitpunkte oder auf die Schwere der Erkrankung zurückgeführt werden können. Diese Befunde stellen die bisherige Annahme einer stärkeren Ausprägung kognitiver Defizite in Abhängigkeit von einem früheren Erkrankungsbeginn zumindest in Teilbereichen in Frage. So könnte das schlechtere Outcome von Kindern und Jugendlichen mit einer schizophrenen Erkrankung auch darauf beruhen, dass ähnliche kognitive Beeinträchtigungen, je nach Erkrankungsalter, unterschiedliche Auswirkungen nach sich ziehen. Diese Auswirkungen können von den jeweils noch zu bewältigenden Entwicklungsaufgaben abhängig sein oder mit diesen in Wechselwirkung stehen. Dennoch ist ermutigend, dass die Mehrheit der Befunde gegen eine progressive Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit spricht. Ebenso mehren sich die Anzeichen dafür, dass im Zusammenspiel verschiedener therapeutischer Strategien eine Erholung kognitiver Beeinträchtigungen möglich erscheint. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen besteht die Herausforderung darin, effektive Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, die sie darin unterstützen, die Anforderungen der jeweils anstehenden Entwicklungsaufgaben erfolgreich zu bewältigen.

Literaturverzeichnis

Achenbach, T. M. & Edelbrock, C. (1983). *Manual for the Child Behavior Checklist and the Revised Child Behavior Profile*. Burlington: University of Vermont.

Addington, J., Brooks, B. L., & Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62, 59-64.

Alaghband-Rad, J., McKenna, K., Gordon, C. T., Albus, K. E., Hamburger, S. D., Rumsey, J. M. et al. (1995). Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 1273-1283.

Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.

Andreasen, N. C. & Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39, 789-794.

Andreasen, N. C., Rezai, K., Alliger, R., Swayze, V. W., Flaum, M., Kirchner, P. et al. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry*, 49, 943-958.

Arbuthnott, K. & Frank, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 518-528.

Asarnow, J. R. & Ben Meir, S. (1988). Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders: a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern and severity of impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29, 477-488.

- Asarnow, J. R., Tompson, M. C., & Goldstein, M. J. (1994). Childhood-onset schizophrenia: a followup study. *Schizophrenia Bulletin*, *20*, 599-617.
- Asarnow, R. F., Asamen, J., Granholm, E., Sherman, T., Watkins, J. M., & Williams, M. E. (1994). Cognitive/neuropsychological studies of children with a schizophrenic disorder. *Schizophrenia Bulletin*, *20*, 647-669.
- Asarnow, R. F., Nuechterlein, K. H., Fogelson, D., Subotnik, K. L., Payne, D. A., Russell, A. T. et al. (2001). Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 581-588.
- Asperger, H. (1944). Die "autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *117*, 76-136.
- Awh, E. & Jonides, J. (2001). Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *5*, 119-126.
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Schumacher, E. H., Koeppel, R. A., & Katz, S. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory. Evidence from Positron Emission Tomography. *Psychological Science*, *7*, 25-31.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*, 417-423.
- Baddeley, A., Della, S. S., Papagno, C., & Spinnler, H. (1997). Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. *Neuropsychology*, *11*, 187-194.
- Baddeley, A., Lewis, V., Eldridge, M., & Thompson, N. (1984). Attention and retrieval from long-term memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, *113*, 518-540.
- Baddeley, A. D. (1966). The influence of acoustic and semantic similarity on long-term memory for word sequences. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *A*, *18*, 302-309.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. New York: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D. (1990). *Human memory. Theory and practice*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc.
- Baddeley, A. D. (1996a). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *49A*, 5-28.
- Baddeley, A. D. (1996b). The concept of working memory. In S.E.Gathercole (Ed.), *Models of short-term memory* (pp. 1-27). Hove: Psychology Press.

- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R. H., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain, 114*, 2521-2542.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G.Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. D., Lewis, V. J., & Vallar, G. (1984). Exploring the articulatory loop. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 36*, 233-252.
- Baddeley, A. D. & Lieberman, K. (1980). Spatial working memory. In R.S.Nickerson (Ed.), *Attention and Performance VIII* (pp. 521-539). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc.
- Baddeley, A. D., Thomson, N., & Buchanan, M. (1975). Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 14*, 575-589.
- Badura, F., Trott, G. E., Mehler-Wex, C., Scheuerpflug, P., Hofmann, E., Warmuth-Metz, M. et al. (2001). A study of cranial computer tomograms in very early and early onset schizophrenia. *Journal of Neural Transmission, 108*, 1335-1344.
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. et al. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia, 34*, 515-526.
- Banaschewski, T., Schulz, E., Martin, M., & Remschmidt, H. (2000). Cognitive functions and psychopathological symptoms in early-onset schizophrenia. *European Child and Adolescent Psychiatry, 9*, 11-20.
- Barch, D. M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology, 1*, 321-353.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., III, Noll, D. C. et al. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 58*, 280-288.
- Barch, D. M. & Csernansky, J. G. (2007). Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *American Journal of Psychiatry, 164*, 1090-1098.
- Barch, D. M., Csernansky, J. G., Conturo, T., & Snyder, A. Z. (2002). Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *Journal of Abnormal Psychology, 111*, 478-494.

- Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G., & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biological Psychiatry*, *53*, 376-384.
- Bartha, R., Williamson, P. C., Drost, D. J., Malla, A., Carr, T. J., Cortese, L. et al. (1997). Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 959-965.
- Basso, A., Spinnler, H., Vallar, G., & Zanobio, E. (1982). Left hemisphere damage and selective impairment of auditory verbal short-term memory: A case study. *Neuropsychologia*, *20*, 263-274.
- Basso, M. R., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., & Bornstein, R. A. (1997). Cognitive deficits distinguish patients with adolescent- and adult-onset schizophrenia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *10*, 107-112.
- Baving, L. & Schmidt, M. H. (2000). [Psychological testing in theory and practice exemplified by intelligence testing]. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, *28*, 163-176.
- Benkert, O. & Hippus, H. (2007). *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*, 6. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Bertolino, A., Sciota, D., Brudaglio, F., Altamura, M., Blasi, G., Bellomo, A. et al. (2003). Working memory deficits and levels of N-acetylaspartate in patients with schizophreniform disorder. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 483-489.
- Bherer, L., Belleville, S., & Peretz, I. (2001). Education, age, and the Brown-Peterson technique. *Developmental Neuropsychology*, *19*, 237-251.
- Bilder, R. M., Mukherjee, S., Rieder, R. O., & Pandurangi, A. K. (1985). Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bulletin*, *11*, 409-419.
- Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder Die Gruppe der Schizophrenien. In G. Aschaffenburg (Hrsg.), *Handbuch der Psychiatrie* (Leipzig: Deuticke).
- Bortz, J. & Döring, N. (2003). *Forschungsmethoden und Evaluation*, 3. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Braff, D. L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I. et al. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, *48*, 891-898.

-
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, *5*, 49-62.
- Brebion, G., Amador, X., Smith, M. J., & Gorman, J. M. (1998). Memory impairment and schizophrenia: the role of processing speed. *Schizophrenia Research*, *30*, 31-39.
- Bressi, S., Miele, L., Bressi, C., Astori, S., Gimosti, E., & Linciano, A. D. (1996). Deficit of central executive component of working memory in schizophrenia. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry*, *12*, 243-252.
- Brewer, W. J., Wood, S. J., Phillips, L. J., Francey, S. M., Pantelis, C., Yung, A. R. et al. (2006). Generalized and Specific Cognitive Performance in Clinical High-Risk Cohorts: A Review Highlighting Potential Vulnerability Markers for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *32*, 538-555.
- Brickman, A. M., Buchsbaum, M. S., Bloom, R., Bokhoven, P., Paul-Oudouard, R., Haznedar, M. M. et al. (2004). Neuropsychological functioning in first-break, never-medicated adolescents with psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *192*, 615-622.
- Bromet, E. J., Naz, B., Fochtmann, L. J., Carlson, G. A., & Tanenberg-Karant, M. (2005). Long-term diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 639-649.
- Bruder, G. E., Wexler, B. E., Sage, M. M., Gil, R. B., & Gorman, J. M. (2004). Verbal memory in schizophrenia: additional evidence of subtypes having different cognitive deficits. *Schizophrenia Research*, *68*, 137-147.
- Bruyer, R. & Scailquin, J. C. (1998). The visuospatial sketchpad for mental images: testing the multicomponent model of working memory. *Acta Psychologica*, *98*, 17-36.
- Burgess, P. W., Veitch, E., de Lacy, C. A., & Shallice, T. (2000). The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia*, *38*, 848-863.
- Cairo, T. A., Woodward, T. S., & Ngan, E. T. (2006). Decreased encoding efficiency in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *59*, 740-746.
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R. et al. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, *10*, 1078-1092.
- Callicott, J. H., Egan, M. F., Mattay, V. S., Bertolino, A., Bone, A. D., Verchinski, B. et al. (2003a). Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 709-719.

- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J. A. et al. (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cerebral Cortex*, *9*, 20-26.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003b). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 2209-2215.
- Cameron, A. M., Oram, J., Geffen, G. M., Kavanagh, D. J., McGrath, J. J., & Geffen, L. B. (2002). Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *110*, 49-61.
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S. et al. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 1071-1080.
- Cannon, T. D., Rosso, I. M., Bearden, C. E., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (1999). A prospective cohort study of neurodevelopmental processes in the genesis and epigenesis of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, *11*, 467-485.
- Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., Chaderjian, M., Kraft, L., & O'Shoro-Celaya, L. (1996). Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, *40*, 930-932.
- Carter, C. S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M., & Cohen, J. D. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1285-1287.
- Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*, *54*, 241-257.
- Cervellione, K. L., Burdick, K. E., Cottone, J. G., Rhinewine, J. P., & Kumra, S. (2007). Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*, 867-878.
- Channon, S., Baker, J. E., & Robertson, M. M. (1993). Working memory in clinical depression: an experimental study. *Psychological Medicine*, *23*, 87-91.
- Chein, J. M. & Fiez, J. A. (2001). Dissociation of verbal working memory system components using a delayed serial recall task. *Cerebral Cortex*, *11*, 1003-1014.
- Chey, J., Lee, J., Kim, Y. S., Kwon, S. M., & Shin, Y. M. (2002). Spatial working memory span, delayed response and executive function in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *110*, 259-271.

Conklin, H. M., Curtis, C. E., Calkins, M. E., & Iacono, W. G. (2005). Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, *43*, 930-942.

Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (2000). Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 275-277.

Constantine-Paton, M. (1994). Effects of NMDA receptor antagonists on the developing brain. *Psychopharmacology Bulletin*, *30*, 561-565.

Cosway, R., Byrne, M., Clafferty, R., Hodges, A., Grant, E., Abukmeil, S. S. et al. (2000). Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychological Medicine*, *30*, 1111-1121.

Coyle, J. T. (1996). The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harvard Review of Psychiatry*, *3*, 241-253.

Curtis, C. E., Rao, V. Y., & D'Esposito, M. (2004). Maintenance of spatial and motor codes during oculomotor delayed response tasks. *Journal of Neuroscience*, *24*, 3944-3952.

Curtis, V. A., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Wright, I. C., Williams, S. C., Morris, R. G. et al. (1998). Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1056-1063.

Curtis, V. A., Dixon, T. A., Morris, R. G., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Williams, S. C. et al. (2001). Differential frontal activation in schizophrenia and bipolar illness during verbal fluency. *Journal of Affective Disorders*, *66*, 111-121.

D'Esposito, M. (2001). Functional Neuroimaging of Working Memory. In R. Cabeza & A. Kingstone (Eds.), *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition* (pp. 293-327). London: MIT Press.

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*, *378*, 279-281.

D'Esposito, M. & Postle, B. R. (1999). The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, *37*, 1303-1315.

D'Esposito, M., 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*, *41*, 66-86.

- D'Esposito, M., Postle, B. R., & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Experimental Brain Research*, *133*, 3-11.
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., & McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *29*, 587-593.
- Davis, K. L., Buchsbaum, M. S., Shihabuddin, L., Spiegel-Cohen, J., Metzger, M., Frecska, E. et al. (1998). Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *43*, 783-793.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, *148*, 1474-1486.
- De Renzi, E., Faglioni, P., & Previdi, P. (1977). Spatial memory and hemispheric locus of lesion. *Cortex*, *13*, 424-433.
- De Renzi, E. & Nichelli, P. (1975). Verbal and nonverbal short-term memory impairment following hemispheric damage. *Cortex*, *11*, 341-353.
- Degreef, G., Ashtari, M., Wu, H. W., Borenstein, M., Geisler, S., & Lieberman, J. (1991). Follow up MRI study in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *5*, 204-206.
- Dehaene, S. & Changeux, J. P. (1991). The Wisconsin Card Sorting Test: theoretical analysis and modeling in a neuronal network. *Cerebral Cortex*, *1*, 62-79.
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Ge, S., & Kushner, M. (1998). Association of brain structural change with the heterogeneous course of schizophrenia from early childhood through five years subsequent to a first hospitalization. *Psychiatry Research*, *84*, 75-88.
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., & Grimson, R. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research*, *74*, 129-140.
- Della Sala, S. & Logie, R. H. (1993). When working memory does not work: The role of the working memory in neuropsychology. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (pp. 1-62). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Della, S. S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N., & Wilson, L. (1999). Pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, *37*, 1189-1199.
- DeSanctis, S. (1908). Dementia praecocissima catatonica. *Folia Neurobiologica*, *1*, 9-12.

Dickinson, D., Iannone, V. N., Wilk, C. M., & Gold, J. M. (2004). General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *55*, 826-833.

Duncan, J. & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*, *23*, 475-483.

Eaton, W. W., Mortensen, P. B., Herrman, H., Freeman, H., Bilker, W., Burgess, P. et al. (1992). Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part I. Risk for rehospitalization. *Schizophrenia Bulletin*, *18*, 217-228.

Eggers, C. & Bunk, D. (1997). The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophrenia Bulletin*, *23*, 105-117.

Elvevag, B., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2002). The phonological similarity effect in short-term memory serial recall in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *112*, 77-81.

Erickson, W. D., Yellin, A. M., Hopwood, J. H., Realmuto, G. M., & Greenberg, L. M. (1984). The effects of neuroleptics on attention in adolescent schizophrenics. *Biological Psychiatry*, *19*, 745-753.

Fagerlund, B., Pagsberg, A. K., & Hemmingsen, R. P. (2006). Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, *85*, 30-39.

Farmer, E. W., Berman, J. V. F., & Fletcher, Y. L. (1986). Evidence for a visuo-spatial scratch-pad in working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *A*, *38A*, 675-688.

Feigenbaum, J. D., Polkey C.E., & Morris, R. G. (1996). Deficits in spatial working memory after unilateral temporal lobectomy in man. *Neuropsychologia*, *34*, 163-176.

Fitzgerald, D., Lucas, S., Redoblado, M. A., Winter, V., Brennan, J., Anderson, J. et al. (2004). Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *38*, 501-510.

Fleischhaker, C., Schulz, E., Tepper, K., Martin, M., Hennighausen, K., & Remschmidt, H. (2005). Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 769-780.

Fleming, K., Goldberg, T. E., Binks, S., Randolph, C., Gold, J. M., & Weinberger, D. R. (1997). Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *41*, 43-49.

- Fleming, K., Goldberg, T. E., Gold, J. M., & Weinberger, D. R. (1995). Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. *Psychiatry Research, 56*, 155-161.
- Fletcher, P. C. & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain, 124*, 849-881.
- Fossati, P., Amar, G., Raoux, N., Ergis, A. M., & Allilaire, J. F. (1999). Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research, 89*, 171-187.
- Frazier, J. A., Giedd, J. N., Hamburger, S. D., Albus, K. E., Kaysen, D., Vaituzis, A. C. et al. (1996). Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 53*, 617-624.
- Friedman, H. R. & Goldman-Rakic, P. S. (1994). Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *Journal of Neuroscience, 14*, 2775-2788.
- Frith, C. D., Friston, K., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proceedings Biological sciences, 244*, 241-246.
- Fry, A. F. & Hale, S. (2000). Relationships among processing speed, working memory, and fluid intelligence in children. *Biological Psychology, 54*, 1-34.
- Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'leary, D., Ho, B. C., & Andreasen, N. C. (2002). Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *American Journal of Psychiatry, 159*, 1183-1189.
- Fuller, R. L., Luck, S. J., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2005). Working memory consolidation is abnormally slow in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 114*, 279-290.
- Gillberg, C. (2001). Epidemiology of early onset schizophrenia. In H. Remschmidt (Ed.), *Schizophrenia in children and adolescents* (pp. 43-59). Cambridge: Cambridge University Press.
- Glahn, D. C., Kim, J., Cohen, M. S., Poutanen, V. P., Therman, S., Bava, S. et al. (2002). Maintenance and manipulation in spatial working memory: dissociations in the prefrontal cortex. *Neuroimage, 17*, 201-213.
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E. et al. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human brain mapping, 25*, 60-69.

- Glahn, D. C., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Lonnqvist, J. et al. (2003). Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *53*, 624-626.
- Gochman, P. A., Greenstein, D., Sporn, A., Gogtay, N., Keller, B., Shaw, P. et al. (2005). IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *77*, 271-277.
- Goff, D. C. & Coyle, J. T. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1367-1377.
- Gogtay, N., Giedd, J., Janson, K., & Rapoport, J. L. (2001). Brain imaging in normal and abnormal brain development: new perspectives for child psychiatry. *Clinical Neuroscience Research*, *1*, 283-290.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C. et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*, 8174-8179.
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 159-165.
- Goldberg, T. & Gold, J. (1995). Neurocognitive deficits in schizophrenia. In S.R.Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (pp. 146-162). Oxford: Blackwell Science.
- Goldberg, T. E., Hyde, T. M., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (1993). Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy. *Schizophrenia Bulletin*, *19*, 797-804.
- Goldberg, T. E., Karson, C. N., Leleszi, J. P., & Weinberger, D. R. (1988). Intellectual impairment in adolescent psychosis. A controlled psychometric study. *Schizophrenia Research*, *1*, 261-266.
- Goldberg, T. E., Patterson, K. J., Taqu, Y., & Wilder, K. (1998). Capacity limitations in short-term memory in schizophrenia: tests of competing hypotheses. *Psychological Medicine*, *28*, 665-673.
- Goldberg, T. E., Saint-Cyr, J. A., & Weinberger, D. R. (1990). Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *2*, 165-173.
- Goldberg, T. E., Torrey, E. F., Gold, J. M., Ragland, J. D., Bigelow, L. B., & Weinberger, D. R. (1993). Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychological Medicine*, *23*, 71-85.

- Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Berman, K. F., Pliskin, N. H., & Podd, M. H. (1987). Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry*, *44*, 1008-1014.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *6*, 348-357.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. In J. Grafman & K. J. Holyoak (Eds.), *Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex* (pp. 71-83). New York: New York Academy of Sciences.
- Gooding, D. C., Kwapil, T. R., & Tallent, K. A. (1999). Wisconsin Card Sorting Test deficits in schizotypic individuals. *Schizophrenia Research*, *40*, 201-209.
- Gooding, D. C. & Tallent, K. A. (2002). Spatial working memory performance in patients with schizoaffective psychosis versus schizophrenia: a tale of two disorders? *Schizophrenia Research*, *53*, 209-218.
- Gordon, C. T., Frazier, J. A., McKenna, K., Giedd, J., Zemetkin, A., Zahn, T. et al. (1994). Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophrenia Bulletin*, *20*, 697-712.
- Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia Genesis: The Origin of Madness*. New York: Freeman.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, *153*, 321-330.
- Green, M. F. (1998). *Schizophrenia from a neurocognitive perspective: probing the impenetrable darkness*. Boston: Allyn & Bacon.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 119-136.
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, *72*, 41-51.
- Green, M. F. & Nuechterlein, K. H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, *25*, 309-319.
- Green, W. H., Padron-Gayol, M., Hardesty, A. S., & Bassiri, M. (1992). Schizophrenia with childhood onset: a phenomenological study of 38 cases. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *31*, 968-976.

- Grön, G. (1998). Auditory and visual working memory performance in patients with frontal lobe damage and in schizophrenic patients with low scores on the Wisconsin Card Sorting Test. *Psychiatry Research*, *80*, 83-96.
- Gruber, O., Gruber, E., & Falkai, P. (2005). [Neural correlates of working memory deficits in schizophrenic patients. Ways to establish neurocognitive endophenotypes of psychiatric disorders]. *Radiologe*, *45*, 153-160.
- Gur, R. E., Cowell, P., Turetsky, B. I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W. et al. (1998). A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 145-152.
- Hafner, H., an der, H. W., Behrens, S., Gattaz, W. F., Hambrecht, M., Löffler, W. et al. (1998). Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *24*, 99-113.
- Hanley, J. R., Young, A. W., & Pearson, N. A. (1991). Impairment of the visuo-spatial sketch pad. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, A*, *43*, 101-125.
- Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J. et al. (2001). Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, *178*, 506-517.
- Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, *122 (Pt 4)*, 593-624.
- Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., Lanning, K., & McCann, H. (2002). Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophrenia Research*, *59*, 99-113.
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? *Schizophrenia Bulletin*, *32*, 250-258.
- Heaton, R. K. (1981). *A Manual for the Wisconsin Card Sorting Test*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 24-32.
- Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Waternaux, C., & Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry*, *151*, 1409-1416.

- Heinrichs, R. W. & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*, 426-445.
- Henry, J. D. & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry*, *10*, 1-33.
- Herkert, M., Rottger, S., & Becker, C. M. (1998). The NMDA receptor subunit NR2B of neonatal rat brain: complex formation and enrichment in axonal growth cones. *European Journal of Neuroscience*, *10*, 1553-1562.
- Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Fischer, I. A., Mazzoni, P. et al. (1998). Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1384-1391.
- Hirsch, S. R., Das, I., Garey, L. J., & de Bellerocche, J. (1997). A pivotal role for glutamate in the pathogenesis of schizophrenia, and its cognitive dysfunction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *56*, 797-802.
- Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., & DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1336-1341.
- Hollis, C. (1995). Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments. *British Journal of Psychiatry*, *166*, 489-495.
- Hollis, C. (2000). Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 1652-1659.
- Hollis, C. (2003). Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *British Journal of Psychiatry*, *182*, 37-44.
- Homburger, A. (1926). *Vorlesungen über die Psychopathologie des Kindesalters*. Berlin: Springer.
- Horacek, J., Dockery, C., Kopecek, M., Spaniel, F., Novak, T., Tislerova, B. et al. (2006). Regional brain metabolism as the predictor of performance on the Trail Making Test in schizophrenia. A 18FDG PET covariation study. *Neuroendocrinology Letters*, *27*, 587-594.
- Horn, W. (1983). *Leistungs-Prüf-System LPS*, 2. Auflage. Göttingen: Hogrefe.

Hoshi, Y., Oda, I., Wada, Y., Ito, Y., Yutaka, Y., Oda, M. et al. (2000). Visuospatial imagery is a fruitful strategy for the digit span backward task: a study with near-infrared optical tomography. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *9*, 339-342.

Huber, G., Gross, G., & Schuttler, R. (1979). [Schizophrenia. Clinical course and social psychiatric long term examinations of schizophrenic patients hospitalized in Bonn from 1945-1959]. *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie. Psychiatry series*, *21*, 1-399.

Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjornsen, A., Egeland, J., Ersland, L. et al. (2004). Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 286-293.

Hutton, S. B., Puri, B. K., Duncan, L. J., Robbins, T. W., Barnes, T. R., & Joyce, E. M. (1998). Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, *28*, 463-473.

Jacobsen, L. K. & Rapoport, J. L. (1998). Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *39*, 101-113.

James, A. C., Javaloyes, A., James, S., & Smith, D. M. (2002). Evidence for non-progressive changes in adolescent-onset schizophrenia: follow-up magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry*, *180*, 339-344.

Jansma, J. M., Ramsey, N. F., van der Wee, N. J., & Kahn, R. S. (2004). Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophrenia Research*, *68*, 159-171.

Jeste, D. V., McAdams, L. A., Palmer, B. W., Braff, D., Jernigan, T. L., Paulsen, J. S. et al. (1998). Relationship of neuropsychological and MRI measures to age of onset of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *98*, 156-164.

Johnson, P. (1982). The functional equivalenz of imagery and movement. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, A*, *34A*, 349-365.

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, *344*, 1398-1402.

Joyce, E., Hutton, S., Mutsatsa, S., Gibbins, H., Webb, E., Paul, S. et al. (2002). Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *British Journal of Psychiatry. Supplement*, *43*, s38-s44.

Joyce, E. M., Hutton, S. B., Mutsatsa, S. H., & Barnes, T. R. (2005). Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *187*, 516-522.

- Joyce, E. M. & Roiser, J. P. (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 268-272.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2, 217-250.
- Kanner, L. (1957). *Child Psychiatry*, 3rd ed. Oxford: Blackwell.
- Kapur, N. (1988). Pattern of verbal memory deficits in patients with bifrontal pathology and patients with third ventricle lesions. In M.M.Gruneberg (Ed.), *Practical aspects of memory: Current research and issues: vol.2* (pp. 10-15). New York: Wiley.
- Karatekin, C. (2004). Development of attentional allocation in the dual task paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 52, 7-21.
- Karatekin, C. & Asarnow, R. F. (1998). Working memory in childhood-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 80, 165-176.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Keefe, R. S. (2000). Working memory dysfunction and its relevance in schizophrenia. In T.Sharma (Ed.), *Cognition in schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies* (pp. 16-50). Oxford: Oxford University Press.
- Keefe, R. S., Perkins, D. O., Gu, H., Zipursky, R. B., Christensen, B. K., & Lieberman, J. A. (2006). A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 88, 26-35.
- Keefe, R. S., Seidman, L. J., Christensen, B. K., Hamer, R. M., Sharma, T., Sitskoorn, M. M. et al. (2004). Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, 161, 985-995.
- Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O., & Lieberman, J. A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 201-222.
- Kendler, K. S. & Diehl, S. R. (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 261-285.
- Kenny, J. T., Friedman, L., Findling, R. L., Swales, T. P., Strauss, M. E., Jesberger, J. A. et al. (1997). Cognitive impairment in adolescents with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1613-1615.

-
- Keshavan, M. S., Montrose, D. M., Pierri, J. N., Dick, E. L., Rosenberg, D., Talagala, L. et al. (1997). Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia: preliminary studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *21*, 1285-1295.
- Kim, J., Glahn, D. C., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2004). Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophrenia Research*, *68*, 173-187.
- Kim, J., Park, S., Shin, Y. W., Jin, L. K., & Kwon, J. S. (2006). Self-initiated encoding facilitates object working memory in schizophrenia: implications for the etiology of working memory deficit. *Schizophrenia Research*, *82*, 65-74.
- Kim, J. J., Kwon, J. S., Park, H. J., Youn, T., Kang, D. H., Kim, M. S. et al. (2003). Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a[15(O)]H₂O PET study. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 919-923.
- Kindermann, S. S., Brown, G. G., Zorrilla, L. E., Olsen, R. K., & Jeste, D. V. (2004). Spatial working memory among middle-aged and older patients with schizophrenia and volunteers using fMRI. *Schizophrenia Research*, *68*, 203-216.
- Klauer, K. C. & Zhao, Z. (2004). Double dissociations in visual and spatial short-term memory. *Journal of experimental psychology.General*, *133*, 355-381.
- Kolb, B. & Wishaw, I. Q. (1983). Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *171*, 435-443.
- Kolb, B. & Wishaw, I. Q. (1993). *Neuropsychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Kolvin, I. (1971). Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *British Journal of Psychiatry*, *118*, 381-384.
- Komuro, H. & Rakic, P. (1993). Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science*, *260*, 95-97.
- Kortte, K. B., Horner, M. D., & Windham, W. K. (2002). The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, *9*, 106-109.
- Kraepelin, E. (1896). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 5. Auflage. Leipzig: J.A. Barth.
- Kraepelin, E. (1913). *Psychiatrie*, 8. Auflage. Leipzig: J.A. Barth.

- Krausz, M. & Muller-Thomsen, T. (1993). Schizophrenia with onset in adolescence: an 11-year followup. *Schizophrenia Bulletin*, *19*, 831-841.
- Kravariti, E., Morris, R. G., Rabe-Hesketh, S., Murray, R. M., & Frangou, S. (2003). The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function in adolescents with recent onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *61*, 137-148.
- Kroll, N. E. A. & Kellicutt, M. H. (1972). Short-term recall as a function of covert rehearsal and of intervening task. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*, 196-204.
- Kubota, Y., Toichi, M., Shimizu, M., Mason, R. A., Coconcea, C. M., Findling, R. L. et al. (2005). Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia--a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Schizophrenia Research*, *77*, 65-73.
- Kumra, S., Wiggs, E., Bedwell, J., Smith, A. K., Arling, E., Albus, K. et al. (2000). Neuropsychological deficits in pediatric patients with childhood-onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified. *Schizophrenia Research*, *42*, 135-144.
- Kurtz, M. M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*, *74*, 15-26.
- Landau, S. M., Schumacher, E. H., Garavan, H., Druzgal, T. J., & D'Esposito, M. (2004). A functional MRI study of the influence of practice on component processes of working memory. *Neuroimage*, *22*, 211-221.
- Landro, N. I., Pape-Ellefsen, E., Hagland, K. O., & Odland, T. (2001). Memory deficits in young schizophrenics with normal general intellectual function. *Scandinavian Journal of Psychology*, *42*, 459-466.
- Landro, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (2001). Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *14*, 233-240.
- Laux, G. & Dietmaier, O. (2006). *Praktische Psychopharmakotherapie*, 5. Auflage. München: Urban&Fischer bei Elsevier.
- Lawrence, B. M., Myerson, J., & Abrams, R. A. (2004). Interference with spatial working memory: an eye movement is more than a shift of attention. *Psychonomic bulletin & review*, *11*, 488-494.
- Laws, K. R. (1999). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? *Cognitive Neuropsychiatry*, *4*, 1-30.

- Lay, B., Blanz, B., Hartmann, M., & Schmidt, M. H. (2000). The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 801-816.
- Lee, J. & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*, 599-611.
- Leiderman, E. A. & Strejilevich, S. A. (2004). Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. *Schizophrenia Research*, *68*, 217-223.
- Lencz, T., Bilder, R. M., Turkel, E., Goldman, R. S., Robinson, D., Kane, J. M. et al. (2003). Impairments in perceptual competency and maintenance on a visual delayed match-to-sample test in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 238-243.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, *151*, 145-151.
- Liddle, P. F. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, *400*, 11-16.
- Liddle, P. F. & Morris, D. L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry*, *158*, 340-345.
- Logie, R. H. (1995). *Visuo-spatial working memory*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Logie, R. H. & Marchetti, C. (1991). Visuo-spatial working memory: Visual, spatial or central executive? In R.H.Logie & M. Denis (Eds.), *Mental images in human cognition* (pp. 105-115). Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.
- Logie, R. H., Zucco, G. M., & Baddeley, A. D. (1990). Interference with visual short-term memory. *Acta Psychologica*, *75*, 55-74.
- Lutz, J. (1937). Über die Schizophrenie im Kindesalter. Teil 1. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, *39*, 335-372.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, *109*, 163-203.
- Mahurin, R. K., Velligan, D. I., Hazleton, B., Mark, D. J., Eckert, S., & Miller, A. L. (2006). Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression. *The Clinical neuropsychologist*, *20*, 271-288.

- Mahurin, R. K., Velligan, D. I., & Miller, A. L. (1998). Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychiatry Research*, *79*, 139-149.
- Malla, A. & Payne, J. (2005). First-Episode Psychosis: Psychopathology, Quality of Life, and Functional Outcome. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 650-671.
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E. et al. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry*, *48*, 99-109.
- Marié, R. M., Rioux, P., Eustache, F., Travère, J. M., Lechevalier, B., & Baron, J. C. (1995). Clues about the functional neuroanatomy of verbal working memory: A study of resting brain glucose metabolism in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, *2*, 83-94.
- Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., Medley, I., Dalkin, T., & Croudace, T. (1995). Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *British Journal of Psychiatry*, *167*, 596-603.
- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 148-157.
- Mathes, B., Wood, S. J., Proffitt, T. M., Stuart, G. W., Buchanan, J. A., Velakoulis, D. et al. (2005). Early processing deficits in object working memory in first-episode schizophreniform psychosis and established schizophrenia. *Psychological Medicine*, *35*, 1053-1062.
- McCarthy, J., Rabinowitz, D., Habib, M., Goldman, H., Miley, D., Stefanyshyn, H. Y. et al. (2002). Bender Gestalt Recall as a measure of short-term visual memory in children and adolescents with psychotic and other severe disorders. *Perceptual and Motor Skills*, *95*, 1233-1238.
- McClellan, J., Prezbindowski, A., Breiger, D., & McCurry, C. (2004). Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, *68*, 21-26.
- McDowell, J. E., Brenner, C. A., Myles-Worsley, M., Coon, H., Byerley, W., & Clementz, B. A. (2001). Ocular motor delayed-response task performance among patients with schizophrenia and their biological relatives. *Psychophysiology*, *38*, 153-156.
- McGuffin, P. (1991). Genetic models of madness. In P. McGuffin & R. Murray (Eds.), *The New Genetics of Mental Illness*. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd.

McKenna, K., Gordon, C. T., & Rapoport, J. L. (1994). Childhood-onset schizophrenia: timely neurobiological research. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *33*, 771-781.

Mehler, C. & Warnke, A. (2002). Structural brain abnormalities specific to childhood-onset schizophrenia identified by neuroimaging techniques. *Journal of Neural Transmission*, *109*, 219-234.

Mertens, V. B., Gagnon, M., Coulombe, D., & Messier, C. (2006). Exploratory factor analysis of neuropsychological tests and their relationship to the Brown-Peterson task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*, 733-739.

Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R. S., Kohn, P. D., Esposito, G., Carson, R. E., Quarantelli, M. et al. (2002). Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature Neuroscience*, *5*, 267-271.

Meyer-Lindenberg, A., Poline, J. B., Kohn, P. D., Holt, J. L., Egan, M. F., Weinberger, D. R. et al. (2001). Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1809-1817.

Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura, J. et al. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, *29*, 703-715.

Milner, B. (1971). Interhemispheric differences and psychological processes. *British Medical Bulletin*, *27*, 272-277.

Minor, K. & Park, S. (1999). Spatial working memory: absence of gender differences in schizophrenia patients and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*, *46*, 1003-1005.

Miyake, A. & Shah, N. J. (1999). *Models of working memory: Mechanism of active maintenance and executive control*. New York: Cambridge University Press.

Miyamoto, S., LaMantia, A. S., Duncan, G. E., Sullivan, P., Gilmore, J. H., & Lieberman, J. A. (2003). Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular Interventions*, *3*, 27-39.

Mori, K., Yamashita, H., Nagao, M., Horiguchi, J., & Yamawaki, S. (2002). Effects of anticholinergic drug withdrawal on memory, regional cerebral blood flow and extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*, *35*, 6-11.

Morice, R. & Delahunty, A. (1996). Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *22*, 125-137.

- Moritz, S., Andresen, B., Perro, C., Schickel, M., Krausz, M., & Naber, D. (2002a). Neurocognitive performance in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *252*, 33-37.
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jahn, H., Hand, I., Haasen, C. et al. (2002b). Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *17*, 477-483.
- Nelson, C. A., Monk, C. S., Lin, J., Carver, L. J., Thomas, K. M., & Truwit, C. L. (2000). Functional neuroanatomy of spatial working memory in children. *Developmental Psychology*, *36*, 109-116.
- Nelson, H. E., Pantelis, C., Carruthers, K., Speller, J., Baxendale, S., & Barnes, T. R. (1990). Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, *20*, 357-365.
- Nicolson, R. & Rapoport, J. L. (1999). Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biological Psychiatry*, *46*, 1418-1428.
- Norman, D. A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R.J.Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory* (pp. 1-18). New York: Plenum Press.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*, 29-39.
- O'Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *12*, 4-15.
- Oie, M. & Rund, B. R. (1999). Neuropsychological deficits in adolescent-onset schizophrenia compared with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1216-1222.
- Oie, M., Rund, B. R., Sundet, K., & Bryhn, G. (1998). Auditory laterality and selective attention: normal performance in patients with early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *24*, 643-652.
- Oie, M., Sunde, K., & Rund, B. R. (1999). Contrasts in memory functions between adolescents with schizophrenia or ADHD. *Neuropsychologia*, *37*, 1351-1358.
- Oram, J., Geffen, G. M., Geffen, L. B., Kavanagh, D. J., & McGrath, J. J. (2005). Executive control of working memory in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *135*, 81-90.

Owen, A. M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Experimental Brain Research*, *133*, 33-43.

Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, *28*, 1021-1034.

Owen, A. M., Evans, A. C., & Petrides, M. (1996). Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cerebral Cortex*, *6*, 31-38.

Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*, *25*, 46-59.

Pantelis, C., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A. M. et al. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, *120 (Pt 10)*, 1823-1843.

Pantelis, C., Harvey, C. A., Plant, G., Fossey, E., Maruff, P., Stuart, G. W. et al. (2004). Relationship of behavioural and symptomatic syndromes in schizophrenia to spatial working memory and attentional set-shifting ability. *Psychological Medicine*, *34*, 693-703.

Pantelis, C., Stuart, G. W., Nelson, H. E., Robbins, T. W., & Barnes, T. R. (2001). Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1276-1285.

Pantelis, C., Yucel, M., Wood, S. J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G. et al. (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 672-696.

Park, S. & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 975-982.

Park, S., Holzman, P. S., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 821-828.

Park, S., Holzman, P. S., & Lenzenweger, M. F. (1995). Individual differences in spatial working memory in relation to schizotypy. *Journal of Abnormal Psychology*, *104*, 355-363.

Park, S. & McTigue, K. (1997). Working memory and the syndromes of schizotypal personality. *Schizophrenia Research*, *26*, 213-220.

- Park, S., Puschel, J., Sauter, B. H., Rentsch, M., & Hell, D. (1999). Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biological Psychiatry*, *46*, 392-400.
- Pearson, D. & Sahraie, A. (2003). Oculomotor control and the maintenance of spatially and temporally distributed events in visuo-spatial working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *A*, *56*, 1089-1111.
- Pellegrino, J. W., Siegel, A. W., & Dhawan, M. (1976). Differential distraction effects in short-term and long-term retention of pictures and words. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, *2*, 541-547.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1105-1113.
- Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *53*, 25-38.
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*, *12*, 323-330.
- Perry, W., Heaton, R. K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A., & Braff, D. L. (2001). Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning. *Schizophrenia Bulletin*, *27*, 157-176.
- Peterson, L. R. & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, *58*, 193-198.
- Petrides, M. (1995). Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *Journal of Neuroscience*, *15*, 359-375.
- Petrides, M. & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, *20*, 249-262.
- Posner, M. I. & Rossman, E. (1965). Effect of size and location of informational transforms on short-term memory. *Journal of Experimental Psychology*, *70*, 496-505.
- Postle, B. R., Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., & D'Esposito, M. (2004). The where and how of attention-based rehearsal in spatial working memory. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *20*, 194-205.
- Postle, B. R., Berger, J. S., & D'Esposito, M. (1999). Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to

working memory performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*, 12959-12964.

Pukrop, R., Matuschek, E., Ruhrmann, S., Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Bertsch, A. et al. (2003). Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *62*, 259-268.

Quinn, J. G. (1994). Towards a clarification of spatial processing. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, A*, *47A*, 465-480.

Ramsay, M. C. & Reynolds, C. R. (1995). Separate digits tests: a brief history, a literature review, and a reexamination of the factor structure of the Test of Memory and Learning (TOMAL). *Neuropsychology Review*, *5*, 151-171.

Rapoport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S., & Psych, M. R. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry*, *10*, 434-449.

Rapoport, J. L., Giedd, J., Kumra, S., Jacobsen, L., Smith, A., Lee, P. et al. (1997). Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 897-903.

Ravizza, S. M., Delgado, M. R., Chein, J. M., Becker, J. T., & Fiez, J. A. (2004). Functional dissociations within the inferior parietal cortex in verbal working memory. *Neuroimage*, *22*, 562-573.

Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test. Manual for Administration and Scoring*. Tucson, AZ: Neuropsychology Laboratory.

Remschmidt, H. (2002). Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *Journal of Neural Transmission*, *109*, 101-117.

Remschmidt, H., Martin, M., Fleischhaker, C., Theisen, F. M., Hennighausen, K., Gutenbrunner, C. et al. (2007). Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, *114*, 505-512.

Remschmidt, H., Martin, M., Schulz, E., Gutenbrunner, C., & Fleischhaker, C. (1991). The concept of positive and negative schizophrenia in child and adolescent psychiatry. In A. Marneros & N. C. Andreasen (Eds.), *Negative Versus Positive Schizophrenia* (pp. 219-242). Berlin-Heidelberg: Springer.

Remschmidt, H. E., Schulz, E., Martin, M., Warnke, A., & Trott, G. E. (1994). Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophrenia Bulletin*, *20*, 727-745.

- Rhinewine, J. P., Lencz, T., Thaden, E. P., Cervellione, K. L., Burdick, K. E., Henderson, I. et al. (2005). Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biological Psychiatry*, *58*, 705-712.
- Rizzo, L., Danion, J. M., Van Der Linden, M., Grangé, D., & Rohmer, J. G. (1996). Impairment of memory for spatial context in schizophrenia. *Neuropsychology*, *10*, 376-384.
- Roepcke, B. & Eggers, C. (2005). Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, *14*, 341-350.
- Roofeh, D., Cottone, J., Burdick, K. E., Lencz, T., Gyato, K., Cervellione, K. L. et al. (2006). Deficits in memory strategy use are related to verbal memory impairments in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, *85*, 201-212.
- Röpcke, B. & Eggers, C. (2005). Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *14*, 341-350.
- Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, *24*, 425-435.
- Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T. K., Midboe, L. J., Opjordsmoen, S. et al. (2004). Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 466-472.
- Russell, A. T. (1994). The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *20*, 631-646.
- Rutter, M., Greenfield, D., & Lockyer, L. (1967). A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis. II. Social and behavioural outcome. *British Journal of Psychiatry*, *113*, 1183-1199.
- Rutter, M. & Lockyer, L. (1967). A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis. I. Description of sample. *British Journal of Psychiatry*, *113*, 1169-1182.
- Rypma, B., Berger, J. S., & D'Esposito, M. (2002). The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *Journal of cognitive neuroscience*, *14*, 721-731.
- Rypma, B. & D'Esposito, M. (1999). The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*, 6558-6563.

-
- Saijo, T., Abe, T., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., Suhara, T. et al. (2001). Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study. *Psychiatry And Clinical Neurosciences*, 55, 41-47.
- Sakai, K., Rowe, J. B., & Passingham, R. E. (2002). Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nature Neuroscience*, 5, 479-484.
- Salamé, P. & Baddeley, A. D. (1982). Disruption of short-term memory by unattended speech: Implications for the structure of working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 41 A, 107-122.
- Salame, P., Danion, J. M., Peretti, S., & Cuervo, C. (1998). The state of functioning of working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 30, 11-29.
- Saperstein, A. M., Fuller, R. L., Avila, M. T., Adami, H., McMahon, R. P., Thaker, G. K. et al. (2006). Spatial Working Memory as a Cognitive Endophenotype of Schizophrenia: Assessing Risk for Pathophysiological Dysfunction. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 498-506.
- Saß, H., Wittchen, H. U., & Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P. et al. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 124-131.
- Schellig, D. (1997). *Block-Tapping-Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Schellig, D. & Hättig, H. (1993). Die Bestimmung der visuellen Merkspanne mit dem Block-Board. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 4, 104-112.
- Schellig, D., Niemann, H., & Zimmermann, P. (1998). *Konsonanten-Trigramm-Test*. Frankfurt: Swets & Zeitlinger.
- Schlosser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J. et al. (2003). Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage*, 19, 751-763.
- Schneider, S. G. & Asarnow, R. F. (1987). A comparison of cognitive/neuropsychological impairments of nonretarded autistic and schizophrenic children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15, 29-45.
- Schwab, S. G., Knapp, M., Mondabon, S., Hallmayer, J., Borrmann-Hassenbach, M., Albus, M. et al. (2003). Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *American Journal of Human Genetics*, 72, 185-190.

- Seidman, L. J., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Kremen, W. S., Matsuda, G. et al. (1997). Reduced subcortical brain volumes in nonpsychotic siblings of schizophrenic patients: a pilot magnetic resonance imaging study. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 507-514.
- Selemon, L. D. & Goldman-Rakic, P. S. (1999). The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 17-25.
- Selemon, L. D., Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Archives of General Psychiatry*, 52, 805-818.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 298, 199-209.
- Shallice, T. & Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22, 261-273.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., & Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1809-1816.
- Smith, C. W., Park, S., & Cornblatt, B. (2006). Spatial working memory deficits in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81, 211-215.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1995). Spatial versus object working memory: PET investigations. *J.Cogn Neurosci.*, 7, 337-356.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. *Cognitive Psychology*, 33, 5-42.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-1661.
- Smith, E. E., Jonides, J., & Koeppel, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex*, 6, 11-20.
- Smyth, M. M. (1996). Interference with rehearsal in spatial working memory in the absence of eye movements. *The Quarterly journal of experimental psychology.A, Human experimental psychology*, 49, 940-949.
- Smyth, M. M. & Pendleton, L. R. (1989). Working memory for movements. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, A*, 41A, 235-250.

Snitz, B. E., Curtis, C. E., Zald, D. H., Katsanis, J., & Iacono, W. G. (1999). Neuropsychological and oculomotor correlates of spatial working memory performance in schizophrenia patients and controls. *Schizophrenia Research*, *38*, 37-50.

Snitz, B. E., MacDonald, A. W., III, & Carter, C. S. (2006). Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Meta-analytic Review of Putative Endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, *32*, 179-194.

Snyder, S. H. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *American Journal of Psychiatry*, *133*, 197-202.

Sowell, E. R., Toga, A. W., & Asarnow, R. (2000). Brain abnormalities observed in childhood-onset schizophrenia: a review of the structural magnetic resonance imaging literature. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *6*, 180-185.

Spence, S. A., Liddle, P. F., Stefan, M. D., Hellewell, J. S., Sharma, T., Friston, K. J. et al. (2000). Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *British Journal of Psychiatry*, *176*, 52-60.

Spindler, K. A., Sullivan, E. V., Menon, V., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (1997). Deficits in multiple systems of working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *27*, 1-10.

Spohn, H. E. & Strauss, M. E. (1989). Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *98*, 367-380.

Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*, *153*, 652-654.

Stevens, A. A., Goldman-Rakic, P. S., Gore, J. C., Fulbright, R. K., & Wexler, B. E. (1998). Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 1097-1103.

Stolar, N., Berenbaum, H., Banich, M. T., & Barch, D. (1994). Neuropsychological correlates of alogia and affective flattening in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *35*, 164-172.

Strandburg, R. J., Marsh, J. T., Brown, W. S., Asarnow, R. F., Guthrie, D., Harper, R. et al. (1999). Continuous-processing related ERPS in adult schizophrenia: continuity with childhood onset schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *45*, 1356-1369.

Straub, R. E., Jiang, Y., MacLean, C. J., Ma, Y., Webb, B. T., Myakishev, M. V. et al. (2002). Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the

mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71, 337-348.

Strauss, M. E. (2001). Demonstrating specific cognitive deficits: a psychometric perspective. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 6-14.

Stuss, D. T., Ely, P., Hugenholtz, H., Richard, M. T., LaRochelle, S., Poirier, C. A. et al. (1985). Subtle neuropsychological deficits in patients with good recovery after closed head injury. *Neurosurgery*, 17, 41-47.

Stuss, D. T., Kaplan, E. F., Benson, D. F., Weir, W. S., Chiulli, S., & Sarazin, F. F. (1982). Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: an interference effect. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 96, 913-925.

Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Zipursky, R. B., Kersteen-Tucker, Z., Knight, R. T., & Pfefferbaum, A. (1993). Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and in chronic alcoholism. *Psychiatry Research*, 46, 175-199.

Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1187-1192.

Sweeney, J. A., Mintun, M. A., Kwee, S., Wiseman, M. B., Brown, D. L., Rosenberg, D. R. et al. (1996). Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *Journal of neurophysiology*, 75, 454-468.

Talbot, K., Eidem, W. L., Tinsley, C. L., Benson, M. A., Thompson, E. W., Smith, R. J. et al. (2004). Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *Journal of Clinical Investigation*, 113, 1353-1363.

Tamlyn, D., McKenna, P. J., Mortimer, A. M., Lund, C. E., Hammond, S., & Baddeley, A. D. (1992). Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, 22, 101-115.

Tek, C., Gold, J., Blaxton, T., Wilk, C., McMahon, R. P., & Buchanan, R. W. (2002). Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59, 146-153.

Tewes, U., Rossmann, P., & Schallberger, U. (1999). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - Dritte Auflage (HAWIK-III)*. Bern: Huber.

Thermenos, H. W., Seidman, L. J., Breiter, H., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Poldrack, R. et al. (2004). Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study. *Biological Psychiatry*, 55, 490-500.

- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R. et al. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*, 11650-11655.
- Toulopoulou, T., Morris, R. G., Rabe-Hesketh, S., & Murray, R. M. (2003). Selectivity of verbal memory deficit in schizophrenic patients and their relatives. *American Journal of Medical Genetics*, *116B*, 1-7.
- Tsiakas, M., Gagnon, M., Awad, N., & Messier, C. (2004). Addressing the differences in speed of processing of the intervening calculation task on the modified Brown-Peterson task. *Applied Neuropsychology*, *11*, 103-106.
- Twamley, E. W., Palmer, B. W., Jeste, D. V., Taylor, M. J., & Heaton, R. K. (2006). Transient and executive function working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *87*, 185-190.
- Ueland, T., Oie, M., Inge, L. N., & Rund, B. R. (2004). Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research*, *126*, 229-239.
- Vallar, G. & Baddeley, A. D. (1982). Short-term forgetting and the articulatory loop. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, A*, *34A*, 53-60.
- van Asselen, M., Kessels, R. P., Neggers, S. F., Kappelle, L. J., Frijns, C. J., & Postma, A. (2006). Brain areas involved in spatial working memory. *Neuropsychologia*, *44*, 1185-1194.
- Van der Does, A. J. W. & Van den Bosch, R. J. (1992). What determines Wisconsin card sorting performance in schizophrenia? *Clinical Psychology Review*, *12*, 567-583.
- Vance, A., Hall, N., Bellgrove, M. A., Casey, M., Karsz, F., & Maruff, P. (2006). Visuospatial working memory deficits in adolescent onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *87*, 223-227.
- Velakoulis, D., Pantelis, C., McGorry, P. D., Dudgeon, P., Brewer, W., Cook, M. et al. (1999). Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 133-141.
- Vilkki, J. & Holst, P. (1989). Deficient programming in spatial learning after frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, *27*, 971-976.
- Vita, A., Giobbio, G. M., Dieci, M., Garbarini, M., Morganti, C., Comazzi, M. et al. (1994). Stability of cerebral ventricular size from the appearance of the first psychotic symptoms to the later diagnosis of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *35*, 960-962.

- Vourdas, A., Pipe, R., Corrigan, R., & Frangou, S. (2003). Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research, 62*, 13-22.
- Walter, H., Wunderlich, A. P., Blankenhorn, M., Schafer, S., Tomczak, R., Spitzer, M. et al. (2003). No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 61*, 175-184.
- Warrington, E. K. & James, M. (1992). *Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung VOSP*. Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Watkins, J. M., Asarnow, R. F., & Tanguay, P. E. (1988). Symptom development in childhood onset schizophrenia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 29*, 865-878.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)-Manual*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition (WAIS-III)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weickert, T. W. & Goldberg, T. E. (2005). First- and second-generation antipsychotic medication and cognitive processing in schizophrenia. *Current Psychiatry Reports, 7*, 304-310.
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry, 57*, 907-913.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 44*, 660-669.
- Weinberger, D. R. (1995). From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet, 346*, 552-557.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., & Zec, R. F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry, 43*, 114-124.
- Weinberger, E. & Cermak, L. S. (1973). Short-term retention in acute and chronic paranoid schizophrenics. *Journal of Abnormal Psychology, 82*, 220-225.
- Weiss, E. M., Hofer, A., Golaszewski, S., Siedentopf, C., Brinkhoff, C., Kremser, C. et al. (2004). Brain activation patterns during a verbal fluency test-a functional MRI study

in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 287-291.

Weiss, E. M., Hofer, A., Golaszewski, S., Siedentopf, C., Felber, S., & Fleischhacker, W. W. (2006). Language lateralization in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Psychiatry Research*, 146, 185-190.

Weiß, R. H. (1998). *Grundintelligenztest Skala 2 (CFT 20)*, 4. Auflage. Göttingen: Hogrefe.

Werry, J. S. (1992). Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22, 601-624.

Werry, J. S., McClellan, J. M., Andrews, L. K., & Ham, M. (1994). Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 619-630.

Werry, J. S., McClellan, J. M., & Chard, L. (1991). Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 457-465.

Wexler, B. E., Stevens, A. A., Bowers, A. A., Sernyak, M. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1093-1096.

White, T., Ho, B. C., Ward, J., O'leary, D., & Andreasen, N. C. (2006). Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescent control subjects. *Biological Psychiatry*, 60, 463-471.

Wickelgren, W. A. (1965). Acoustic similarity and retroactive interference in short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 4, 53-61.

Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology*, 19, 778-786.

Wittorf, A., Klingberg, S., & Wiedemann, G. (2004). Secondary verbal memory: a potential endophenotype of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 601-612.

Wood, S. J., Pantelis, C., Proffitt, T., Phillips, L. J., Stuart, G. W., Buchanan, J. A. et al. (2003). Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychological Medicine*, 33, 1239-1247.

Woods, B. T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1661-1670.

Woods, B. T., Yurgelun-Todd, D., Benes, F. M., Frankenburg, F. R., Pope, H. G., Jr., & McSparren, J. (1990). Progressive ventricular enlargement in schizophrenia: comparison to bipolar affective disorder and correlation with clinical course. *Biological Psychiatry*, *27*, 341-352.

Yeo, R. A., Hodde-Vargas, J., Hendren, R. L., Vargas, L. A., Brooks, W. M., Ford, C. C. et al. (1997). Brain abnormalities in schizophrenia-spectrum children: implications for a neurodevelopmental perspective. *Psychiatry Research*, *76*, 1-13.

Zakzanis, K. K., Leach, L., & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *11*, 111-119.

Zubin, J. & Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *86*, 103-126.

Anhang

Anhang A:

Items der verwendeten Konsonanten-Trigramme im Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität

Anhang B:

Charakteristika der Dreier-Sequenzen des Block-Tapping-Tests im Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität

Anhang A:

Items der verwendeten Konsonanten-Trigramme im Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität

Tabelle 133: Items der Untertests Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität

Item-Nr.	verbal-frei	verbal-FT	verbal-AS	verbal-RZ
1	V Q B	X M C	M C X	H V R
2	K J D	Z Q G	Q G Z	K J D
3	F N V	C B W	B W C	F X S
4	C J G	K R X	X R K	L W D
5	F X S	G M J	M G J	X M C
6	N Q J	H V R	V R H	Z Q G
7	Z P D	M Z J	Z J M	K R X
8	S J Y	R G X	G X R	C J G
9	L W D	K H P	H P K	K H P
10	H V G	W R C	R C W	S J Y

Tabelle 14: Ersatzitems der Untertests Brown-Peterson-Paradigma verbale Modalität

Item-Nr.	verbal-frei	verbal-FT	verbal-AS	verbal-RZ
E1	H Z M	M Z H	Z H M	Z M H
E2	X W L	X L W	L X W	W L X
E3	R K C	K R C	C R K	R C K

Anhang B:

Charakteristika der Dreier-Sequenzen des Block-Tapping-Tests im Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität

Tabelle 15: Items der Untertests Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität

Item-Nr.	vr-frei	Winkel-summe	vr-FT	Winkel-summe	vr-ZL	Winkel-summe	vr-RZ	Winkel-summe
1	687	60	471	166	851	64	478	81
2	293	113	682	93	637	105	962	81
3	154	117	759	118	548	112	517	118
4	726	126	283	121	329	134	364	119
5	431	158	146	131	476	123	859	150
6	975	150	825	137	523	154	731	145
7	841	68	967	161	769	161	264	169
8	537	162	584	128	852	100	135	126
9	826	135	391	148	974	109	287	144
10	591	166	874	84	586	151	569	136
	M	125,50	M	128,70	M	121,30	M	126,90
	s	37,33	s	26,52	s	29,69	s	28,61

Tabelle 16: Ersatzitems der Untertests Brown-Peterson-Paradigma visuell-räumliche Modalität

Item-Nr.	frei	Winkel-summe	vr-FT	Winkel-summe	vr-ZL	Winkel-summe	vr-RZ	Winkel-summe
E1	419	120	241	95	154	117	932	114
E2	728	159	873	113	276	96	871	113
E3	351	120	916	139	981	129	542	155
	M	133,00	M	115,67	M	114,00	M	127,33
	s	22,52	s	22,12	s	16,70	s	23,97