

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt -

**Neurale Korrelate des Lernens bei Patienten mit einer Schizophrenie:  
Eine fMRT- und Spektroskopie-Studie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Haidl, Theresa Katharina  
aus Lindenberg im Allgäu

2015

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Patricia Ohrmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Reker

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2015

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt-

Referent: Prof. Dr. med. Patricia Ohrmann

Koreferent: Prof. Dr. med. Thomas Reker

## ZUSAMMENFASSUNG

Neurale Korrelate des Lernens bei Patienten mit einer Schizophrenie: Eine fMRT- und Spektroskopie-Studie

Haidl, Theresa Katharina

**Fragestellung:** Ziel der Studie war es, die neuronalen und metabolischen Korrelate der individuellen Lernfähigkeit bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose anhand eines dynamischen Lernparadigmas zu untersuchen.

**Methodik:** 12 Patienten mit einer schizophrenen Psychose wurden in einem zweizeitigen Studiendesign mit der funktionalen MRT (fMRT) untersucht. Zur Beurteilung der exekutiven Funktionen wurde der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) eingesetzt. Nach Durchführung einer computerisierten Version des WCST im Scanner erfolgte innerhalb einer Woche ein Trainingsdurchgang (dynamischer WCST) außerhalb des Tomographen. Danach erfolgte erneut eine fMRT mit der PC-Version des WCST. Weiterhin wurde im anterioren cingulären Kortex (ACC) eine Einzelvolumen  $^1\text{H}$ -Magnetresonanztomographie ( $^1\text{H}$ -MRS) durchgeführt. Klinische Variablen und die aktuelle Psychopathologie wurden mit standardisierten Messinstrumenten erfasst.

**Ergebnisse:** Durch das dynamische Trainingsverfahren kam es zu einer signifikant besseren Performanz der Patienten sowohl außerhalb als auch innerhalb des Tomographen. In der fMRT ergaben sich nach der Trainingsphase signifikant stärkere Aktivierungen in einem fronto-temporo-parietalen Netzwerk. Mit der Spektroskopie konnte ein positiver Zusammenhang zwischen N-Acetylaspartat (NAA), einem Marker neuronaler Funktionalität und Integrität, im ACC und der Lernleistung im WCST gezeigt werden.

**Diskussion:** Die durch das einmalige Training erreichte Verbesserung der Performanz im WCST führte zu einer stärkeren neuronalen Aktivierung in den kortikalen Hirnarealen, die im wesentlichen an der Ausführung exekutiver kognitiver Leistungen beteiligt sind und unterstützt so die Hypothese einer neuronalen Plastizität auch bei schizophrenen Patienten durch kognitives Training. Die Ergebnisse der Spektroskopie in einer unabhängigen Stichprobe bestätigen Vorbefunde unserer Arbeitsgruppe und unterstützen die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen der Integrität des ACC und der Lernleistung im Bereich exekutiver Funktionen bei Patienten mit einer Schizophrenie. Die Möglichkeit, Lernleistungen auf cerebraler bzw. neuraler Ebene abzubilden, eröffnet zahlreiche Perspektiven, die Wirkungen pharmakologischer oder psychotherapeutischer Interventionen auf die neurale Plastizität, und damit auf die Lernfähigkeit bzw. -leistung bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose zu untersuchen.

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2015

## Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel

*„Neurale Korrelate des Lernens bei Patienten mit einer Schizophrenie:*

*Eine fMRI- und Spektroskopie-Studie“*

in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

des Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von

Prof. Dr. med. Patricia Ohrmann

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen  
Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes  
oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung  
einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation,  
Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung  
eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Köln, den 14.05.2014

Theresa Katharina Haidl

*Für meine Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Schizophrene Psychosen</b>	<b>10</b>
1.1.1 Epidemiologie und Verlauf	10
1.1.2 Diagnostik	11
1.1.3 Ätiologie	12
1.1.4 Therapie	12
1.1.5 Kognitive Beeinträchtigungen bei schizophrenen Psychosen	14
1.1.6 Die Exekutivfunktionen	15
1.1.7 Der Wisconsin Card Sorting Test	15
1.1.8 Neurobiologische Korrelate kognitiver Fähigkeiten bei Patienten mit Schizophrenie	17
<b>1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie</b>	<b>19</b>
1.2.1 Funktionelle Korrelate exekutiver Funktionen gemessen mit der funktionellen MRT (fMRT)	19
1.2.2 Neurale Korrelate des Set-Shiftings	20
1.2.3 Neurale Korrelate des Set-Shiftings bei Patienten mit Schizophrenie	21
1.2.4 Weitere Tests und Paradigmen zur Überprüfung der Exekutivfunktionen	21
1.2.5 Neurale Korrelate des Lernens	22
1.2.6 Trainingseffekte bei Patienten mit Schizophrenie	22
<b>1.3 Magnetresonanztomographie (MRS)</b>	<b>24</b>
1.3.1 Die Metaboliten	25
1.3.2 Cerebraler Metabolismus und kognitive Leistungsfähigkeit	27
1.3.3 Cerebraler Metabolismus und kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Schizophrenie	28
<b>1.4 Fragestellung und Hypothesen</b>	<b>29</b>

<b>2. STUDIENDESIGN</b>	<b>31</b>
<b>2.1 Patientengruppe</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Psychopathologische Messinstrumente</b>	<b>32</b>
2.2.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	32
<b>2.3. Neuropsychologische Testung</b>	<b>32</b>
2.3.1 Wortschatztest aus dem Hamburger-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R)	33
2.3.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	33
2.3.3 D2-Aufmerksamkeits-Belastungstest	33
2.3.4 Leistungsprüfungssystem, Untertest 3 (LPS 3)	34
2.3.5 Dynamischer Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	34
<b>2.4 Funktionelles MRT Paradigma</b>	<b>35</b>
<b>2.5 Spektroskopie</b>	<b>37</b>
<b>2.6 Ablauf der Messungen</b>	<b>39</b>
<b>2.7 Statistische Verfahren</b>	<b>40</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>42</b>
<b>3.1 Ergebnisse der klinischen Datenerhebung</b>	<b>42</b>
3.1.1 Psychopathologie	42
3.1.2 Neuropsychologische Testungen	43
3.1.3 Dynamischer WCST	43
<b>3.2 Ergebnisse des funktionellen MRT (fMRT)</b>	<b>46</b>
3.2.1 Performanz	46
3.2.2 Aktivierungen	46
<b>3.3 Auswertungen der Spektroskopie</b>	<b>52</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>55</b>
<b>4.1 Funktionelle MRT (fMRT)</b>	<b>55</b>

<b>4.2 <sup>1</sup>H-MRS des ACC</b>	<b>60</b>
<b>4.3 Limitierungen</b>	<b>62</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>65</b>
<b>6. DANKSAGUNG</b>	<b>86</b>
<b>7. LEBENSLAUF</b>	<b>87</b>
<b>I. ANHANG</b>	<b>88</b>
<b>I.I Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>88</b>
<b>I.II Abbildungsverzeichnis</b>	<b>89</b>
<b>I.III Tabellenverzeichnis</b>	<b>90</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Schizophrene Psychosen

Schizophrene Psychosen gehören zur Hauptgruppe der endogenen Psychosen und sind durch vielfältige psychopathologische Symptome wie Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, Affektstörungen, Ich-Störungen und psychomotorische Störungen gekennzeichnet. 1898 fasste Kraepelin die unterschiedlichen Erscheinungsbilder unter dem Begriff „Dementia praecox“ zusammen und betonte dabei den ungünstigen Verlauf der Erkrankung. 1911 bezeichnete Eugen Bleuler das Krankheitsbild erstmals als „Schizophrenie“ und zeigte damit die für die Krankheit kennzeichnende Spaltung des psychischen Erlebens auf. Er unterschied zwischen den vier Grundsymptomen Assoziationslockerung, Affektstörung, Autismus und Ambivalenz sowie den akzessorischen Symptomen Wahrnehmungsstörungen, inhaltliche Denkstörungen und katatone Störungen. Kurt Schneider dagegen teilte 1938 die Psychopathologie der Erkrankung in Symptome ersten und zweiten Ranges ein und führte so eine erste Operationalisierung der Diagnostik durch. Die Symptomklassifikationen von Bleuler und Schneider sind auch heute noch von großer Bedeutung und haben Eingang in die aktuellen Klassifikationssysteme ICD 10 (International Classification of Diseases) und DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition) gefunden und diese entscheidend geprägt. Darüber hinaus wird bei der schizophrenen Psychose zwischen einer Plus- und einer Negativsymptomatik unterschieden. Zu den wichtigsten Plussymptomen gehören Halluzinationen, Wahnsymptomatik, Zerfahrenheit und ausgeprägte Desorganisation. Die Negativsymptomatik ist durch Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Aufmerksamkeitsstörungen sowie sozialen Rückzug gekennzeichnet.

### 1.1.1 Epidemiologie und Verlauf

Laut einer aktuellen Publikation von McGrath et al. (2008) beträgt die Inzidenz für schizophrene Psychosen 0,02%. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei durchschnittlich 0,4% und die Morbidität bei 0,72%. Die Erstmanifestationen treten bei Frauen zwischen dem 25 und dem 30 Lebensjahr sowie bei Männern zwischen dem 20 und dem 25 Lebensjahr auf. Der Verlauf nach der ersten Remission der Beschwerden ist sehr divergent. In einer Follow-Up Studie von Albus et al. (2006), die über 5 Jahre sowohl den Verlauf von Patienten mit affektiven Erkrankungen, als auch den von Patienten mit einer schizophrenen Psychose verfolgte, konnte gezeigt werden, dass 22,6% der Patienten mit schizophrener Psychose eine Remission erreichten. Bei 40,7% imponierte nach 15

Jahren eine inkomplette Remission und 36% der Patienten erfüllten die Kriterien eines primär chronischen Verlaufs.

### **1.1.2 Diagnostik**

Auch noch heute ist der wesentliche diagnostische Zugang zu der Schizophrenie die Psychopathologie. Da es nur wenige Symptomkomplexe gibt, die für sich die Diagnose einer schizophrenen Psychose rechtfertigen, bestehen auch in der heute gültigen Klassifikation nach ICD-10 die Kriterien aus einer Auflistung von mindestens einem Symptom aus der Gruppe 1, oder aber von mindestens zwei Symptomen aus der Gruppe 2 über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen. Die Symptome der Gruppe 1 und 2 sind im Folgenden aufgelistet.

#### Gruppe 1:

- a. Ich-Störungen (Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung)
- b. Inhaltliche Denkstörungen (Beziehungswahn, Kontrollwahn)
- c. Akustische Halluzinationen (kommentierende, dialogisierende Stimmen)
- d. Anhaltender, kulturell unangemessener, bizarrer Wahn

#### Gruppe 2:

- a. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
- b. Formale Denkstörungen (Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Neologismen)
- c. Katatone Symptome (Haltungstereotypien, Negativismus, Stupor)
- d. Negativ-Symptome (Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung)
- e. Sozialer Rückzug

In Vorbereitung der neuen Klassifikationssysteme (DSM-V) wurden die kognitiven Beeinträchtigungen als weiterer diagnostischer Symptomkomplex wiederholt diskutiert, sind aber bisher noch nicht etabliert. Die ICD-10 unterteilt die Schizophrenen in Abhängigkeit von der vorherrschenden Symptomatik weiterhin in die paranoide, hebephrene, katatone und undifferenzierte Schizophrenie, wobei es im Verlauf der Erkrankung zu Symptomwechselln und damit auch zu Klassifikationswechselln kommen kann. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind insbesondere drogeninduzierte oder organische Psychosen, wie z.B. die erst seit einigen Jahren diagnostizierbare NMDA-AK Encephalitis (Leyboldt, 2013).

### **1.1.3 Ätiologie**

Ätiologisch geht man bei den schizophrenen Psychosen von einer multifaktoriellen Entstehung aus, wobei sowohl genetische als auch neurobiologisch wirksame Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Obwohl aus Zwillingsstudien schon seit langem bekannt ist, dass die Genetik eine große Rolle in der Entstehung der Schizophrenie spielt, sind die genauen genetischen Mechanismen bisher nicht bekannt. Es gibt kein „Schizophrenie-Gen“, sondern es wird ein polygenetischer Erbgang vermutet. Erste Risikogene, wie Neuregulin-1 und Dysbindin, wurden bereits in der Literatur beschrieben. Zu den Umweltfaktoren gehören Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Winter- und Frühjahrsgeburten (wahrscheinlich durch pränatale Infekte), ein städtischer Geburtsort, aber auch Cannabiskonsum, Traumatisierungen oder Immigration. Es wird angenommen, dass etwa 50% der Varianz an einer schizophrenen Psychose zu erkranken durch genetische Faktoren zu erklären ist, während die Umweltfaktoren jeweils etwa 1-2% des Risikos ausmachen (Tiwari et al., 2010; Jitoku and Yoshikawa, 2013).

Aufgrund der o.g. Faktoren wird angenommen, dass es schon in der pränatalen Hirnreifung zu einer neuralen Entwicklungsstörung kommt, die dann nach der Pubertät und der Phase des „Prunings“, wenn also die Konnektivitäten des Gehirns sich bilden und stabilisieren, zur Manifestation der Erkrankung führt. Es existieren Hinweise darauf, dass neben einer Funktions- und Strukturstörung des limbischen Systems auch eine Dysfunktion des präfrontalen Kortex (PFC) vorliegt (Weinberger et al., 1991). Den späteren Erkrankungsbeginn bei Frauen erklärt man sich durch einen neuroprotektiven Effekt der Östrogene. Biochemisch kommt es zu einer Dysregulation des dopaminergen Systems, welche durch die Gabe von neuroleptischen Medikamenten zumindest teilweise wieder normalisiert werden kann. Die aktuelle Forschung untersucht derzeit weitere Transmittersysteme, u.a. die Beteiligung des glutamatergen Systems, mit der Perspektive pharmakologischer Interventionsmöglichkeiten (siehe z.B. Kasper & Volz, 2009).

### **1.1.4 Therapie**

Ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung der Schizophrenie ist die Pharmakotherapie. Während Neuroleptika spezifisch auf die psychotische Symptomatik wirken, werden die Benzodiazepine als rasche, aber unspezifisch wirksame Psychopharmaka hauptsächlich in akuten Krankheitsphasen gegen Anspannung und Aggressivität ein-

gesetzt. Die Wirkung der Neuroleptika beruht auf einer Blockade der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren, wobei die Neuroleptika der zweiten Generation darüber hinaus eine ausgeprägte antagonistische Wirkung an den Serotonin-Rezeptoren des Typs 5-HT<sub>2A</sub> bewirken.

In der medikamentösen Therapie mit Antipsychotika unterscheidet man zwischen den Neuroleptika der ersten und zweiten Generation. Die klassischen Neuroleptika, die der ersten Generation, sind u.a. Haloperidol, Perphenazin, Fluphenazin, Flupentixol, Bromperidol und Benperidol. Sie können in der Regel auch intramuskulär oder intravenös gegeben werden, außerdem ist bei einigen eine intramuskuläre Gabe als Depotpräparat möglich. Nachteilig sind u.a. die geringere Sedierung sowie die ausgeprägten extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen.

Aktuell zugelassene atypische Neuroleptika, die der sogenannten zweiten Generation, sind Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon, Risperidon, Sertindol und Ziprasidon. Aufgrund ihrer geringen D<sub>2</sub> Blockade verursachen sie weniger extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen als die klassischen Neuroleptika. Nachteile sind Gewichtszunahmen und die damit verbundene Verursachung eines metabolischen Syndroms. Weiterhin können Atypika Blutbildveränderungen, Prolaktinerhöhungen und QTc-Zeitverlängerungen hervorrufen. Zum konkreten therapeutischen Vorgehen existiert eine S3 Behandlungsleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN).

Leider hat sich die Hoffnung einer positiven Beeinflussung der kognitiven Störungen durch die atypischen Neuroleptika nicht in dem gewünschten Ausmaß bestätigt wie zuvor erhofft. So zeigte die große CATIE-Studie an ca. 1500 Patienten, welche eine neuroleptische Medikation erhielten (Manschreck and Boshes, 2007; Naber und Lambert, 2009), dass durch diese Therapie nur ein geringer positiver Effekt auf die Kognition erreicht werden kann und dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den klassischen und den neuen atypischen Neuroleptika besteht.

Neben der Pharmakotherapie sind psychotherapeutische Ansätze wie Psychoedukation, kognitive Verhaltenstherapie, Problemlösetraining, metakognitives Training und soziales Kompetenztraining wesentlich. Des Weiteren kommen soziotherapeutische

Elemente, wie Ergotherapie, Arbeitstherapie, berufliche Rehabilitationsprogramme und betreute Wohneinrichtungen zur Anwendung.

### **1.1.5 Kognitive Beeinträchtigungen bei schizophrenen Psychosen**

Grundsätzlich versteht man unter kognitiven Störungen Defizite in der Informationsaufnahme und -verarbeitung sowie in der Geschwindigkeit, mit der diese Prozesse von statten gehen. Bereits Kraepelin und Bleuler hatten in ihren Beschreibungen der Schizophrenie auf spezielle kognitive Defizite, insbesondere im Bereich der basalen Aufmerksamkeit, hingewiesen. Sie sahen einen Zusammenhang zwischen den basalen kognitiven Defiziten und der Psychopathologie der Schizophrenie. Die ersten Reaktionszeituntersuchungen erfolgten daher bereits in den 40er Jahren. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche neuropsychologische Studien über alle Bereiche der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose durchgeführt. In der ersten diesbezüglichen Metaanalyse werteten Heinrichs und Zakzanis (1998) Daten aus 204 Studien mit insgesamt 7420 Patienten und 5865 Kontrollen aus, wobei allerdings nur 6% der Patienten unmediziert waren. Sie beschrieben ein heterogenes Muster von kognitiven Beeinträchtigungen mit überwiegend mittleren Effektstärken von  $d = 0,89$  bis  $d = 1,39$ . Diese Ergebnisse wurden durch neuere Metaanalysen bestätigt (Goldberg and Green, 2002; Fioravanti et al., 2005; Mesholam-Gately et al., 2009), wobei Mesholam-Gately die stärksten Einschränkungen im unmittelbaren verbalen Gedächtnis und der Verarbeitungsgeschwindigkeit sahen, während Goldberg und Green dagegen postulierten, dass vor allem Aufmerksamkeit-, Gedächtnis- und Exekutivfunktionen beeinträchtigt sind. Eine aktuelle Metaanalyse von Fioravanti et al. (2012) ergab erneut signifikant schlechtere Leistungen der Patienten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Sprache, Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen und globale kognitive Funktionen.

In longitudinalen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen bereits bei Erstmanifestation einer Psychose vorhanden sind und danach im Wesentlichen stabil bleiben. Zwar gibt es Hinweise, dass es bei älteren Patienten mit einer Schizophrenie zu Einbußen im Bereich der kognitiven Fähigkeiten kommt, diese sind aber am ehesten dem normalen Alterungsprozess zuzuordnen (Harvey et al., 1999). Auch eine ältere Metaanalyse mehrerer Langzeitstudien zu diesem Thema von Hoff et al. (2005) ergab, dass neuropsychologische Leistungen mit zunehmender Dauer der Erkrankung nicht weiter abnehmen. Im Einklang damit stehen

die Ergebnisse eines aktuellen Reviews von Bozikas et al. (2011), welches ergab, dass die kognitiven Defizite, die nach der Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose imponieren, weitgehend zeitlich stabil bestehen bleiben. Eine mögliche Ausnahme ist eine leichte Verschlechterung des verbalen Gedächtnisses.

Ferner haben sich die Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen bei Patienten mit schizophrener Psychose als zunehmend relevant und prognostisch aussagekräftig in Bezug auf das längerfristige psychosoziale Funktionsniveau erwiesen (Green 1996; Green et al., 2000, 2004; Munro et al., 2002; Evans et al., 2003; Nuechterlein et al., 2004; Malla et al., 2002; Martínez-Arán et al., 2002). So hatten kognitive Defizite eine hohe Bedeutung für eine erfolgreiche Rehabilitation und berufliche Wiedereingliederung (Woonings et al., 2002), auch ergab sich ein direkter Bezug zur Lebensqualität schizophrener Patienten (Brekke et al., 2001).

#### **1.1.6 Die Exekutivfunktionen**

Exekutivfunktionen ermöglichen das Erreichen eines übergeordneten Ziels durch Kontrolle, Steuerung und Koordination verschiedener Subprozesse und sind die Voraussetzung dafür, dass Menschen sich zügig und erfolgreich an neuartige Situationen in der Umgebung anpassen können. Dabei spielt die Integration und Koordination komplexer Informationen und die Kontrolle von Handlungsimpulsen eine entscheidende Rolle. Die Exekutivfunktionen können in verschiedene Teilfunktionen wie Arbeitsgedächtnis, Monitoring/kognitive Überwachungstätigkeiten, kognitive Flexibilität/Set-Shifting, Inhibition und Planen/Entscheiden/Problemlösen gegliedert werden. Bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose konnten Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen mit Hilfe von unterschiedlichen neuropsychologischen Testverfahren nachgewiesen werden (Weinberger et al., 1986; Goldberg et al., 1990; Shallice et al., 1991; Johnson-Selfridge and Zalewski, 2001). So imponierten u.a. reduzierte Leistungen im Stroop Test (Goldberg et al., 1990), mit welchem die selektive Aufmerksamkeit und die Inhibition überprüft werden sowie im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Malmö 1974; Braff 1991; Weickert et al., 2000).

#### **1.1.7 Der Wisconsin Card Sorting Test**

Der Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et al., 1993), kurz WCST, ist der am häufigsten eingesetzte Test zur Beurteilung der Exekutivfunktionen. Wie bereits dargestellt, ist die Fähigkeit, eine Handlungsplanung aufgrund neuer Informationen oder geänderter Voraussetzungen zu verändern bzw. anzupassen, eine wesentliche Leistung exekuti-

ver Funktionen. Diese Fähigkeit bildet sich im WCST als "Set-Shifting" ab. Probanden werden gebeten, Karten nach unterschiedlichen Regeln (Farbe, Form, Anzahl) zu sortieren, ohne dass die jeweils gültige Regel explizit genannt wird. Nach der Rückmeldung, dass die aktuelle Sortierregel falsch ist, müssen sich die Teilnehmer für eine neue Regel entscheiden. Diese komplexe Entscheidungsphase des WCST, in die auch Leistungen des Arbeitsgedächtnisses einfließen, ist die wesentliche Variable für die Performanz in diesem Test, welche bei Patienten mit schizophrener Psychose besonders beeinträchtigt ist (Prentice et al., 2008).

Die Frage der positiven Beeinflussung der kognitiven Leistungen bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose hat in den 80er Jahren zu Entwicklung verschiedener Remediationsverfahren geführt. Bellack et al. (1990) waren die Ersten, die zeigen konnten, dass die Performanz im WCST, in einer Untergruppe der Patienten mit einer schizophrenen Psychose, durch eine dynamische Testung verbessert werden kann. In der Folge wurde der dynamische WCST zunehmend standardisiert. Wienöbst et al. (1993) unterteilten anhand einer spezifischen Auswertung der Performanz im WCST vor und nach einer Trainingsphase Probanden in drei Gruppen: (1) die Gruppe der High-Scorer, die hohe Leistungen sowohl vor als auch nach dem Training aufweisen, (2) die Gruppe der Lerner, die zunächst schlechte Performanzwerte aufweisen, dann aber deutlich besser werden sowie (3) die Gruppe der Nicht-Lerner, die auch nach einem Training weiterhin große Schwierigkeiten haben, den Wechsel der Kartensortierregel korrekt durchzuführen. Um neben einem kategorialen Ansatz auch die Möglichkeit zu haben, das Lernpotential dimensional zu bewerten, wurde von Sergi et al. (2005) der sogenannte „gain score“ eingeführt, der mit folgender Formel berechnet wird:  $\text{post-test performance} - \text{pre-test performance} / \text{perfect performance} - \text{pre-test performance}$ .

Nachdem es wiederholt gelungen war, Patienten mit einer schizophrenen Psychose erfolgreich zu trainieren (Green et al., 1992; Wiedl et al., 1999), ergaben sich Hinweise darauf, dass es einen Zusammenhang zwischen der Lernfähigkeit der Patienten im WCST und klinischen Rehabilitationserfolgen gibt (Wiedl et al., 2001). Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass ein hohes Lernpotential bei Patienten mit schizophrener Psychose mit einer verbesserten Arbeitsfähigkeit (Sergi et al., 2005), einer besseren psychosozialen Rehabilitation (Fiszdon et al., 2006) und mit langfristigen rehabilitativen Erfolgen (Watzke et al., 2008) assoziiert ist. Somit bestätigt sich speziell das Niveau

der Exekutivfunktionen als positiver Prädiktor für berufliche Reintegration und Vollzeitarbeit (McGurk et al., 2000). Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung der kognitiven Remediation für den Gesamtverlauf der Erkrankung.

### **1.1.8 Neurobiologische Korrelate kognitiver Fähigkeiten bei Patienten mit Schizophrenie**

Postmortale Untersuchungen gesunder und kranker Gehirne lieferten über Jahrhunderte Erkenntnisse über die Morphologie cerebraler Strukturen. Erst in den letzten vierzig Jahren haben die Möglichkeiten der in-vivo Darstellung des menschlichen Gehirns sprunghaft zugenommen (Keevil, 2001). Elektrophysiologische Methoden, wie die zeitlich hoch auflösende Magnetenzephalographie (MEG) oder die Positronen- und Photonen-Emissions Tomographie (PET und SPECT) im Bereich des Stoffwechsels sowie der neuronalen Rezeptoren leisteten dabei einen wertvollen Beitrag. Am weitesten verbreitet sind aber Untersuchungen mittels der Magnetresonanztomographie (MRT), die sowohl hochauflösende strukturelle als auch funktionelle Daten liefert und die aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung sowie der wenigen Kontraindikationen weltweit in der Psychiatrischen- und somit auch in der Schizophrenieforschung eingesetzt wird (Pickuth, 1998; Stegen et al., 1996).

Die MRT beruht auf dem Prinzip der Kernspinresonanz, wobei die MRT den Eigendrehimpuls (Spin) des Wasserstoffprotons nutzt. Befindet sich ein Proton in einem externen magnetischen Feld, so präzidiert das magnetische Moment um die Achse der Feldrichtung mit einer Kreisfrequenz (Larmor-Frequenz). Durch Überlagerung räumlich variierender Magnetfelder (Gradienten) wird die Frequenz des Signals in determinierter Weise ortsabhängig, so dass eine Spektralzerlegung (Fourier- Transformation) des gemessenen Signals das MR-Bild ergibt. Dieses Verfahren erlaubt beliebig orientierte Schichtlagen. Der Kontrast des Bildes hängt von verschiedenen Gewebeparametern ab (z.B. Protonendichte, Relaxationszeiten, Diffusionskonstanten) und kann in vielfältiger Art und Weise durch die sog. Pulssequenz, d.h. die zeitliche Schaltung von Hochfrequenzpulsen und Gradientenfeldern, beeinflusst werden. Eine Volumenaufnahme (ca. 1 mm<sup>3</sup> Auflösung) des menschlichen Gehirns mit sehr gutem Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz erfordert nur wenige Minuten, ultraschnelle Sequenzen (z.B. EPI) ermöglichen die Bildgebung des menschlichen Gehirns in wenigen Sekunden.

Seit Einführung der strukturellen MRT wurden eine Vielzahl struktureller Untersuchungen bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose durchgeführt und zahlreiche Reviews und Metaanalysen publiziert. So berichteten Shenton et al. (2001), dass in 80% der volumetrischen Untersuchungen die Seitenventrikel von Patienten im Vergleich zu denen der Normprobanden vergrößert waren, 73% der Studien wiesen eine Vergrößerung des dritten Ventrikels nach. Des Weiteren ergaben sich Hinweise auf Volumenreduktionen der Strukturen des medialen Temporallappens (74%), inklusive der Amygdala, des Hippokampus und des Gyrus parahippocampalis. Ferner fand sich eine Beteiligung des Frontallappens (59%), vor allem des PFC. Weitere Gehirnregionen, die ebenfalls reduzierte Volumina aufwiesen, waren der Parietallappen (60%), insbesondere der inferiore Parietallappen mit dem Gyrus supramarginalis und angularis. Darüber hinaus zeigten sich subkortikale Anomalien mit einem Cavum septum pellucidum (92% der Studien) sowie Volumenveränderungen in den Basalganglien (68% der Studien), dem Thalamus (42% der Studien) und dem Kleinhirn (31%) (Shenton et al., 2001).

Eine aktuelle Metaanalyse von Shepherd et al. (2012) berichtet darüber hinaus von einer Reduktion der grauen Substanz im ACC, dem Frontallappen (besonders dem medialen und inferioren Teil), dem Temporallappen inklusive Hippokampus, der Amygdala, dem Thalamus und der Insula. Weitere Zusammenhangsanalysen stellten fest, dass die Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen mit der Reduktion der grauen Substanz in dorsalen und ventralen präfrontalen Bereichen (Seidmann, 1994; Barré et al., 1999) und im ACC (Szeszko et al., 2000) assoziiert ist.

Andreasen et al. (1998 und 1999) konnten zeigen, dass Veränderungen der Konnektivitäten innerhalb der kortiko-thalamico-cerebello-kortikalen Schleife bei Patienten mit Schizophrenie mit Einschränkungen der kognitiven Funktionen, wie zum Beispiel im Bereich der Exekutivfunktionen, einhergehen. In einem Review von Antonova et al. (2004) ergab sich ein Zusammenhang zwischen dem Hirnvolumen und der allgemeinen Intelligenz sowie einer Reihe von kognitiven Funktionen, bei gesunden Kontrollen und Patientinnen mit Schizophrenie. Bei männlichen Patienten konnten diese Korrelationen nicht gefunden werden. Des Weiteren beschreiben die Autoren einen Zusammenhang zwischen der Erweiterung des dritten Ventrikels relativ zu dem gesamten Hirnvolumen und den Leistungen in den Bereichen Abstraktionsfähigkeit/Flexibilität, Sprache sowie Aufmerksamkeit/Konzentration bei an Schizophrenie erkrankten Personen. Dagegen konnte eine Korrelation zwischen disproportional vergrößerten lateralen

Ventrikeln und verminderter psychomotorischer Geschwindigkeit sowie schlechterer Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung bei Frauen, nicht aber bei Männern mit paranoider Psychose, gefunden werden. Weiterhin wurde dargestellt, dass die Volumina des Temporallappens, des Hippocampus und des parahippokampalen Gyrus mit kognitiven Fähigkeiten wie Reaktionsgeschwindigkeit sowie -genauigkeit, Gedächtnis- und Exekutivfunktionen, verbaler Begabung sowie Abstraktion/Kategorisierung korrelieren. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Größe des Striatums positiv mit zielgerichtetem Verhalten bei Patienten mit einer Schizophrenie korreliert ist. Während sich die bisherigen volumetrischen Studien primär auf Veränderungen der grauen Substanz fokussierten (Pantelis et al., 2005), konnten neue Diffusion Tensor Imaging Techniken (DTI) auch Pathologien in der weißen Substanz nachweisen (Kubicki et al., 2007).

## **1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Die funktionelle MRT (fMRT) basiert auf dem BOLD Effekt. Dabei steht BOLD für „blood oxygen level dependency“. Der BOLD Effekt wird auch als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet. Er erlaubt es, eine Hirnaktivierung zu lokalisieren, ohne dass er direkt die neuronale Aktivierung misst. Der BOLD Effekt nutzt die unterschiedliche Magnetisierung des Hämoglobins in Abhängigkeit von dessen Beladung mit Sauerstoff. Bei Aktivierung eines Hirnareals wird dieses verstärkt mit Sauerstoff versorgt, wobei es in der Regel zu einer „Überschussversorgung“ kommt, d.h. es wird mehr Sauerstoff in das Zielareal transportiert als notwendig. Daraus resultiert eine Verstärkung des MR Signals in t2 gewichteten Aufnahmen, die mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. 4 bis 6 Sekunden auftritt. Mit Hilfe emotionaler und kognitiver Paradigmen erlaubt die fMRT somit die Darstellung von Aktivierungsmustern des Gehirns während der Bearbeitung dieser Aufgaben.

### **1.2.1 Funktionelle Korrelate exekutiver Funktionen gemessen mit der funktionellen MRT (fMRT)**

In ersten Studien zu Aktivierungsmustern während des WCSTs wurden bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose reduzierte Aktivierungen im PFC gefunden (Volz et al., 1997; Riehemann et al., 2001). Darüber hinaus zeigten SPECT Studien ebenfalls eine Hypofrontalität als markantesten Unterschied zwischen Patienten mit schizophrener Psychose und gesunden Kontrollpersonen (Liu et al., 2002; Ortuño et al., 2006; Weinberger et al., 1986).

In einer Metaanalyse fassten Buchsbaum et al. (2005) Aktivierungsmuster bei verschiedenen Exekutivleistungen gesunder Probanden zusammen. Dabei zeigten sich während der Durchführung des WCSTs bilaterale Aktivierungen im lateralen PFC, im ACC und im inferioren Parietallappen. Während des Set-Shiftings präsentierten sich ähnliche, wenn auch weniger starke frontoparietale Aktivierungsmuster sowie zusätzliche bilaterale Aktivierungen im Bereich des ventralen PFC. Die Antwort-Hemmung wurde anhand des Go/No-Go Paradigmas untersucht. Dabei stellte sich eine stabile rechtslateralisierte Aktivierung im rechten PFC dar.

2009 wurden in einer weiteren Metaanalyse Aktivierungen von Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollpersonen in der fMRT während der Ausführung von Paradigmen, die der Überprüfung der Exekutivfunktionen dienen, verglichen (Minzenberger et al., 2009). Hier konnte gezeigt werden, dass Gesunde und Patienten ähnlich verteilte kortikale und subkortikale Netzwerke während der Ausführung der Paradigmen aktivieren. Dabei handelt es sich vor allem den dorsolateralen und ventrolateralen PFC, das ACC und den Thalamus. Allerdings zeigten die Patienten reduzierte Aktivierungen im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), dem rostralen und dorsalen ACC, dem linken Thalamus und den inferioren posterioren kortikalen Arealen. Erhöhte Aktivierungen wurden für mehrere Bereiche um die Mittellinie des Kortex beschrieben.

### **1.2.2 Neurale Korrelate des Set-Shiftings**

Nach den ersten bildgebenden Studien, die Aktivierungsmuster während des gesamten Ablaufs des WCST erfassten, ermöglichte es die Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren, die einzelnen Schritte bzw. Abschnitte des WCST differentiell abzubilden. Monchi et al. (2001) entwickelten ein event-related Design für eine fMRT Studie, mit dem sie die neuronalen Aktivierungsmuster zu den unterschiedlichen Zeitpunkten des WCSTs untersuchten: (A) Erhalt eines negativen Feedbacks und neue Kartenzuordnung nach dem negativen Feedback und (B) Erhalt eines positiven Feedbacks und Kartenzuordnung nach einem positiven Feedback. Die Untersuchung ergab einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung des DLPFC und Leistungen des Arbeitsgedächtnisses zum Zeitpunkt des "Feedbacks", wenn durch ein positives oder negatives Feedback eine Entscheidung gefällt bzw. eine neue Kategorie gewählt werden muss. Ferner zeigte sich bei einem negativen Feedback eine stärkere Aktivierung im ventrolateralen PFC, dem Ncl. Caudatus und dem mediodorsalen Thalamus. In einer

weiteren Studie benutzten Monchi et al. (2006) ein speziell entwickeltes Paradigma, welches es erlaubte zwischen Aufgaben, die bei einem Kategorienwechsel implizit die neue Sortierregel vorgaben und Aufgaben, die eine selbstständige kognitive Planung zum Erlangen der neuen Regel erforderten, zu unterscheiden. In diesem konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung der Basalganglien eng mit der kognitiven Planung assoziiert ist.

### **1.2.3 Neurale Korrelate des Set-Shiftings bei Patienten mit Schizophrenie**

Aufgrund dieser Vorbefunde wurde in der hiesigen AG *Kognitive Neuropsychiatrie* ein an Monchi et al. (2001) adaptiertes event-related Design des WCST entwickelt, mit dem erstmalig die einzelnen Phasen des WCST bei Patienten mit einer Schizophrenie untersucht wurden. Mit Hilfe dieses Designs konnte gezeigt werden, dass es bei den Patienten mit schizophrener Psychose, im Gegensatz zu den gesunden Kontrollpersonen, nach einem negativen Feedback zu einer signifikant höheren Aktivierung im rostralen ACC kommt, während das dorsale ACC bei der Zuordnung der nächsten Karte nach einem negativen Feedback eine stärkere Aktivierung zeigt. Außerdem zeigte die Normgruppe während des Set-Shiftings eine bilaterale Aktivierung des DLPFC, während Patienten mit einer Schizophrenie nur eine Aktivierung im rechten DLPFC aufwiesen (Wilmsmeier et al., 2010). In Fortsetzung dieser Arbeit wurde bei einer großen Anzahl von Patienten (n=104) zunächst die Lernleistung anhand des dynamischen WCST untersucht. Dabei ergab sich eine ähnliche Verteilung der Könner, Lerner und Nicht-Lerner bei Patienten mit einer Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose wie bei den Patienten mit mehrfachen Krankheitsepisoden, wobei die Gruppe der Nicht-Lerner jeweils die geringste Anzahl hatte (Pedersen et al., 2009). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass sich die neuronalen Aktivierungsmuster von Patienten in Abhängigkeit von der Performanz als Könner, Lerner und Nicht-Lerner unterscheiden (Pedersen et al., 2012). In der Patientengruppe fand sich außerdem ein linearer Trend zwischen der, mit dem Set-Shifting in Verbindung stehenden Aktivierung des ACC und der individuellen Lernleistung, die anhand der Verbesserung der Performanz durch die Test-Training-Test Version des WCST gemessen wurde.

### **1.2.4 Weitere Tests und Paradigmen zur Überprüfung der Exekutivfunktionen**

Entsprechend der Heterogenität der Exekutivfunktionen existieren eine Reihe verschiedener Tests und experimenteller Paradigmen, um exekutive Prozesse und deren neuronale Korrelate zu messen. Wesentliche Verfahren sind u.a. die Go-NoGo Aufgabe sowie der Stroop-Test zur Untersuchung der Reaktionsinhibition, die N-back Aufga-

be und das Delayed-Matching-to-Sample Paradigma zur Testung der Handlungsplanung und Steuerung sowie des Arbeitsgedächtnisses, der Tower-of-Hanoi- und der Labyrinth-Test zur Testung vom Regellernen und -wechseln sowie der Trial-Making Test. Als weiteres, sehr gut untersuchtes Testverfahren zur Quantifizierung der kognitiven Flexibilität, wird die lexikalische und semantische Wortflüssigkeit verwandt.

### **1.2.5 Neurale Korrelate des Lernens**

Durch Training lassen sich nicht nur motorische, sondern auch kognitive Leistungen in einer Vielzahl von Funktionen verbessern. Diese Verbesserungen sind eng mit der Plastizität des Gehirns und seinen neuronalen Schaltkreise verknüpft. Kontrovers diskutiert wird allerdings, inwiefern Lernerfolge in einem spezifischen Leistungsbereich auch auf andere, ähnliche Leistungsbereiche übertragbar sind. In einem Review von Klingberg et al. (2010) konnte gezeigt werden, dass ein Training des Arbeitsgedächtnisses, sowohl Verbesserungen in der Leistung der trainierten Aufgabe selbst, als auch in nicht trainierten Aufgaben erzielt, welche ebenfalls auf Arbeitsgedächtnisfunktionen und Aufmerksamkeitskontrolle basieren. Dieser Transfer-Effekt wird durch eine durch Training induzierte Plastizität in dem intraparietalen-präfrontalen Netzwerk, das sowohl für Aufmerksamkeitskontrolle, als auch für Arbeitsgedächtnisfunktionen zuständig ist, erklärt. Auch Ergebnisse eines Trainings der Aufmerksamkeitskontrolle bei Kindern zeigten vielversprechende Ergebnisse (Rueda et al., 2005). Diese Effekte unterstützen die Annahme, dass ein Training des Arbeitsgedächtnisses als Rehabilitations-Intervention für Personen genützt werden könnte, die auf Grund einer verminderten Arbeitsgedächtnisleistung im Alltag oder im akademischen Bereich eingeschränkt sind.

### **1.2.6 Trainingseffekte bei Patienten mit Schizophrenie**

In den 60er Jahren wurde das kognitive Training erstmals als eine spezifische Form der therapeutischen Intervention bei Patienten mit Schizophrenie beschrieben. Wagner (1968) führte mit an schizophrener Psychose erkrankten Patienten vier 30 minütige Trainingseinheiten mit dem Schwerpunkt auf Aufmerksamkeit und Abstraktion durch. Er zeigte, dass sich bei den Patienten, deren kognitive Performanz beeinträchtigt war, Letztere durch das Training deutlich verbesserte. Seitdem wurden kognitive Trainingsmöglichkeiten bei Patienten mit Schizophrenie wiederholt untersucht.

In einer Meta-Analyse von McGurk et al. (2007) über 26 Studien zur kognitiven Rehabilitation bei Patienten mit Schizophrenie ergab sich eine mittlere Effektstärke von  $d=0,41$  für kognitive Verbesserungen sowie eine mittlere Effektstärke von  $d=0,36$  für die

Verbesserung von psychosozialen Faktoren. Es konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede in den Effektstärken zwischen den unterschiedlichen kognitiven Domänen und der Trainingsmethode, oder gar der Dauer des Trainings gefunden werden. Die einzige Ausnahme stellte die Domäne des verbalen Lernens und Gedächtnisses dar, die einen größeren Effekt durch eine höhere Zahl an Trainingsstunden ( $d= 0,57$ ), verglichen mit weniger Stunden ( $d= 0,29$ ) sowie durch ein computerisiertes Übung-und-Praxis-Training ( $d= 0,48$ ) im Vergleich zu einem Übung-und-Praxis-Training plus einem Strategie Training ( $d= 0,23$ ) erzielte. Die Arbeitsgruppe um Vinogradov analysierte unterschiedliche Aspekte in einer Untersuchung einer rehabilitativen kognitiven Trainingsmaßnahme, die aus 50 Stunden eines computerisierten kognitiven Trainings für auditorisches und verbales Lernen bei 55 Erwachsenen mit einer Schizophrenie bestand. Sie verglichen die Ergebnisse mit einer Patientenkontrollgruppe, die 50 Stunden eines kommerziellen Computerspiels absolvierte und untersuchten behaviorale Verbesserungen (Fisher et al., 2009 und 2010), Veränderungen von Biomarkern (Adcock et al., 2009), MEG Befunde bzgl. der frühen neuronalen Verarbeitung (Dale et al., 2010) und fMRT Aktivierungsmuster während einer untrainierten Gedächtnis-Aufgabe (Subramaniam et al., 2012). Die Patienten zeigten nach dem Training eine signifikante Verbesserung im Bereich des verbalen Lernens, des Gedächtnisses und im Bereich der allgemeinen kognitiven Leistung, was für eine Generalisierung des Trainingseffektes spricht (Fisher et al., 2009). Ferner glichen die Aktivierungsmuster der Patienten, die das Training absolviert hatten, denen der gesunden Kontrollpersonen. Diese Angleichung der Aktivierungsmuster sagte gleichzeitig verbesserte soziale Funktionen noch 6 Monate nach dem Training voraus (Subramaniam et al., 2012).

Bei gesunden Menschen kommt es durch Sinneseindrücke und Umwelteinflüsse zu einer kontinuierlichen Adaptation des Gehirns, das dadurch bis ins hohe Alter in der Lage ist zu lernen und sich neuen Gegebenheiten anzupassen (Buzsaki, 2011). Diese Mechanismen helfen auch nach umschriebenen Läsionen des Gehirns, z.B. bei Insulten, dass Funktionen der betroffenen Hirnareale von anderen, nicht betroffenen Hirnarealen, übernommen werden können. Inwiefern bei psychischen Erkrankungen, die ja keine umschriebenen Läsionen aufweisen, die neuronale Plastizität verändert ist, ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Aktuell wird davon ausgegangen, dass sich die Plastizität bei den unterschiedlichen Erkrankungen im Vergleich zum gesunden Gehirn unterscheidet, wobei mehrfach durch ein Training kognitiver Funktionen bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose eine Normalisierung neuronaler Aktivie-

rungen im Sinne eines Angleichens an die Aktivierungsmuster gesunder Probanden beobachtet werden konnte (Vinogradov et al., 2012).

### **1.3 Magnetresonanzspektroskopie (MRS)**

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist ein nicht-invasives Verfahren, das auf der MRT basiert. Sie ermöglicht die in-vivo Identifizierung und Quantifizierung verschiedener chemischer Substanzen (Metaboliten) im Gewebe. Die am weitesten verbreitete klinische Anwendung der MRS erfolgt in der Spezifizierung bzw. Quantifizierung cerebraler Metaboliten bei neurologischen Stoffwechselerkrankungen oder Tumoren. Die am häufigsten genutzte Form der Spektroskopie in der neuropsychiatrischen Forschung ist die Protonen-Magnetresonanzspektroskopie ( $^1\text{H}$ -MRS), die einen in-vivo Nachweis biologisch relevanter Moleküle des Gehirns ermöglicht. Unterschiede innerhalb der Larmofrequenz, welche aufgrund der Molekülstruktur entstehen, werden als chemische Verschiebung definiert und sind proportional zu dem äußeren angelegten Magnetfeld. Nach einer Fouriertransformation zeigt das so erhaltene Frequenzspektrum charakteristische Peaks, die aufgrund der Kenntnis der chemischen Strukturen einem bestimmten Metaboliten zugeordnet werden können (Govindaraju et al., 2000). Die Fläche unter den einzelnen Peaks der entstehenden Kurve ist proportional zu der Konzentration des entsprechenden Stoffes im untersuchten Gewebe, so dass auch eine quantitative Aussage über die Konzentration der Metaboliten im untersuchten Gewebe gemacht werden kann. Die Konzentration der zu erfassenden Substanz muss allerdings mindestens 0,5-1 mmol/kg betragen, damit das Signal mit ausreichender Qualität vom Hintergrundrauschen getrennt werden kann (Danielsen and Ross, 1999). Substanzen, die mittels  $^1\text{H}$ -MRS gut messbar sind, sind u.a. N-Acetylaspartat (NAA), Cholin-enhaltende Moleküle, Kreatin + Phosphokreatin, Glutamat, Glutamin, myo-Inositol und Laktat.

Eine möglichst genaue Quantifizierung der Metaboliten ist von der Qualität der Signale bzw. der Abgrenzbarkeit der einzelnen Peaks abhängig. Die Wahl einer geeigneten Pulssequenz und eine Optimierung der Anregungs- und Detektionsparameter sind wesentlich für eine gute Signalqualität. Darüber hinaus ist in der zu untersuchenden Region eine Homogenisierung des Magnetfeldes erforderlich, da die unterschiedliche Magnetisierbarkeit des menschlichen Körpers (Suszeptibilität), bedingt durch die verschiedenen Gewebearten, das äußere Magnetfeld nicht linear verzerrt und durch Überlagern zusätzlicher Felder durch sogenannte Shim-Spulen ausgeglichen werden muss.

Um eine Vereinheitlichung der Abtragung der Signalpeaks auf der x-Achse bei unterschiedlichen Feldstärken zu erreichen, werden die einzelnen Resonanzfrequenzen von einer Referenzfrequenz (Tetra-Methyl-Silan, TMS) subtrahiert und danach durch diese dividiert. Das Ergebnis ist eine dimensionslose Zahl, die je nach Molekül verschieden groß und zugleich unabhängig von der angelegten Feldstärke ist. Die Größe dieser dimensionslosen Zahl wird in ppm (parts per million) angegeben. Sie wird auf der x-Achse der bei Spektroskopie entstehenden Kurve aufgetragen und kennzeichnet die chemische Verschiebung und damit das Molekül.

Die Spektroskopie wird in der Regel als Einzelvolumenspektroskopie durchgeführt. Der Tomograph enthält außer dem Hochfrequenzsender und -empfänger sowie den so genannten Shim-Spulen, Gradientenspulen zur selektiven Anregung der Atomkerne bestimmter Körperregionen (Salibi and Brown, 1997). Das Magnetfeld wird durch die Gradientenspulen in auf- beziehungsweise absteigender Richtung in allen drei Raumrichtungen verändert. Es handelt sich um drei magnetische Zusatzfelder  $B_x$ ,  $B_y$ ,  $B_z$ . Diese Zusatzfelder dienen zur Volumenselektion, der sogenannten Auswahl des „volume of interest“, kurz „VOI“. Nur in diesem ausgewählten Volumenbereich kann bei der single-voxel Spektroskopie die Erfassung der Metaboliten erfolgen.

In der volumenselektiven  $^1\text{H}$ -MRS haben sich die STEAM (stimulated echo acquisition mode) und PRESS (point resolved spectroscopy) Sequenzen etabliert. Die Signalausbeute ist bei der STEAM Sequenz schlechter als bei der PRESS Sequenz, dafür eignet sie sich besser für kurze Echozeiten, was wiederum bei der Untersuchung von Metaboliten mit sehr kurzen Relaxationszeiten wie Glutamin, Glutamat und GABA vorteilhaft ist. STEAM arbeitet mit der Formierung eines stimulierten Echos, das durch drei  $90^\circ$  Hochfrequenzimpulse erzeugt wird, während in der PRESS Sequenz ein  $90^\circ$  und zwei  $180^\circ$  Impulse erzeugt werden (Bachert and Schröder, 2003; Salibi and Brown, 1997). Damit ubiquitär vorhandenes Wasser die Signaldetektion der erwünschten Messgrößen durch seine Signalgebung nicht überlagert, wird das Wassersignal vor dem Einsetzen der drei Hochfrequenzimpulse selektiv unterdrückt.

### **1.3.1 Die Metaboliten**

Im Folgenden werden die wesentlichen, aktuell mit der  $^1\text{H}$ -MRS verlässlich detektierbaren Metaboliten kurz dargestellt.

Bei Erwachsenen wird N-Acetylaspartat (NAA) fast ausschließlich in Neuronen gefunden, wobei die höchsten Konzentrationen in glutamatergen Pyramidenzellen beschrieben wurden (Moffet and Namboodiri, 1995). Es entsteht in den Mitochondrien aus den Vorstufen Acetyl-CoA und Aspartat mit Hilfe des membrangebundenen Enzyms L-Aspartat-N-Acetyl-transferase. NAA gilt als das sensitivste Maß für den Bestand morphologisch intakter und funktionstüchtiger Neuronen und somit als Marker für neuronale Funktion und synaptische Plastizität (Ross and Michaelis, 1994; Ross et al., 1997; Tsai et al., 1995). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass NAA-Reduktionen reversibel sind und neben einem Neuronenverlust auch mit einer funktionellen Störung der Neuronen zusammenhängen (De Stefano et al., 1998; Ruttgers et al., 2000).

Den an Kreatin / Phosphokreatin gebundenen Protonen entspricht der Peak bei 3,0 ppm. Kreatin und Phosphokreatin (Kr) spielen eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel. Dies ist auf die Phosphatgruppe von Phosphokreatin zurückzuführen, die unter anderem in den ATP-ADP-Zyklus eingeschleust wird. Kr gilt demzufolge als Indikator für Veränderungen im Energiestoffwechsel. Sowohl durch den osmotischen Druck, als auch durch extrazerebrale Enzyme (z.B. aus Leber und Niere) kann das Kr-Signal des Gehirngewebes beeinflusst werden, so dass Konzentrationsveränderungen nicht nur auf lokale Störungen des Energiestoffwechsels zurückzuführen sind. Lange Zeit wurde die Kr-Konzentration als ein von den vielen psychischen Erkrankungen unbeeinflusster Wert angesehen und deshalb zur Normierung der anderen Metabolitenkonzentrationen herangezogen (Bildung von Konzentrationsverhältnissen). In mehreren Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass auch die Kr-Konzentration Veränderungen unterliegen kann (Massana et al., 2002; Schuff et al., 2001; Wood et al., 2003), so dass sich eine Bestimmung der Metabolitenkonzentrationen als Absolutwerte zunehmend etabliert hat (z.B. durch Referenzverfahren).

Der Peak bei 3,2 ppm entspricht Cholin / Phosphocholin (Cho). Cholin gehört zu den Phosphatidylinositolen. Dies ist eine Gruppe von Mukopolysacchariden, die eine wichtige Funktion für den Aufbau der Zellmembran innehat. Bei einem erhöhten Turnover der Zellmembran, wie man ihn bei sich schnell teilenden Zellen findet, kommt es im Intermediärstoffwechsel zu einem erhöhten Anfall von Cholin und Phosphocholin. So kann Cho als spektroskopisch detektierbarer Proliferationsmarker verwendet werden. Bei einem gleichzeitigen Auftreten einer Cho-Konzentrationserhöhung und einer NAA-

Reduktion wird von einem neuronalen Zelltod mit nachfolgender Aktivierung der Gliazellen ausgegangen (Bonivata et al., 1999).

Glutamat und Glutamin sind anhand ihrer Konzentrationen mittels Spektroskopie nur schwer zu trennen. Deswegen wird häufig ein gemeinsamer Glx Peak angegeben. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des Gehirns. Glutamat spielt nicht nur bei der Erregungsübertragung eine große Rolle, sondern ist auch an der Hirnentwicklung beteiligt, indem es einen Einfluss auf die neuronale Migration, die neuronale Differenzierung und die Axongenese hat. Im ausgereiften Gehirn ist Glutamat auch an der Neuroplastizität beteiligt, was insbesondere bei Gedächtnisleistungen eine große Rolle spielt. Außerdem kann die Überaktivierung der glutamatabhängigen Ionenkanäle zum neuronalen Zelltod führen. Man geht davon aus, dass die mittels der <sup>1</sup>H-MRS gemessenen Glutamatkonzentrationen mit neuronaler Aktivität korrelieren, obwohl ein großer Teil des Glutamats sich intrazellulär befindet und nicht an der neuronalen Transmission beteiligt ist. Bei erhöhter Gehirnaktivität nimmt die Aktivität des Glutamat-Glutamin-Zyklus zu, dieser wiederum steht in direktem Zusammenhang mit dem Glukoseverbrauch und der Laktatproduktion. Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen Glutamat und NAA, da die Produktion von NAA in den Mitochondrien unter anderem auf Glutamat beruht (Glutamat als Aspartatquelle für die L-Aspartat-N-Acetyltransferase).

Myo-Inositol (m-Ino) ist ein Hexol, das aus einem ringförmigen Kohlenstoffgrundgerüst mit 6 gebundenen OH-Gruppen besteht. Zum myo-Inositol-Peak tragen zusätzlich die Derivate Inositol-1-Phosphat, Phosphatidyl-Inositol, Inositol-3- und Inositol-4-Phosphat bei. Eine Erhöhung der Myo-Inositol Konzentration wurde im Zusammenhang mit einer neuronalen Degeneration beschrieben (Bertolino et al., 1999; Huang et al., 2001).

### **1.3.2 Cerebraler Metabolismus und kognitive Leistungsfähigkeit**

In einer Vielzahl von Studien wurde NAA als Marker neuronaler Integrität und Funktionalität im Zusammenhang mit unterschiedlichen kognitiven Leistungen untersucht. Wiederholt konnte dabei ein positiver Zusammenhang nachgewiesen werden. So beschrieben Ross und Sachdev (2004) in einem Review eine positive Korrelation zwischen der NAA-Konzentration in verschiedenen Hirnarealen und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Dieser Zusammenhang wurde sowohl bei gesunden Kontrollen als auch

bei psychiatrischen Patienten gefunden und etablierte NAA als Marker der neuronalen Funktionalität.

Jung et al. (1999a, 1999b, 2000) beschreiben wiederholt eine Korrelation zwischen der Verbal- und Handlungsintelligenz sowie NAA im parieto-occipitalen Kortex. Die stärkste Korrelation wurde dabei für die neuropsychologischen Testverfahren gefunden, in denen Geschwindigkeit bewertet wurde. Dies wurde von den Autoren als Ausdruck einer besseren axonalen Vernetzung als Voraussetzung für bessere kognitive Leistungen interpretiert. Die GENIE-Studie (Charlton et al., 2007), eine der größten Spektroskopiestudien bei gesunden Probanden, untersuchte die NAA-Konzentration im Centrum semiovale bei 82 Probanden zwischen dem 50 und 90 Lebensjahr und setzte diese in Beziehung zur kognitiven Leistungsfähigkeit. Es ergab sich eine generelle Reduktion kognitiver Leistungen im höheren Lebensalter, gleichzeitig korrelierten die Exekutivfunktionen mit der NAA-Konzentration im untersuchten Hirnareal. Auch hier wurde dieser Zusammenhang im Sinne einer besseren Vernetzung fronto-parietaler Hirnareale interpretiert. Einen positiven Zusammenhang zwischen Exekutiv- und Aufmerksamkeitsleistungen sowie der NAA-Konzentration in der frontalen weißen Substanz bei Probanden im höheren Lebensalter wurde von Valenzuela et al. (2000) beschrieben, Ferguson et al. 2002 fanden ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen NAA/Kr und Cho/Kr im parietalen Kortex und der verbalen Lern- und Merkfähigkeit in einer Gruppe gesunder Männer zwischen 65 und 70 Jahren. Einen Zusammenhang zwischen der Höhe der NAA Konzentration im linken ACC und der exekutiven Leistungsfähigkeit beschrieben Grachev et al. (2001, 2002).

Beeinträchtigungen kognitiver Leistungsfähigkeit finden sich bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen. So wurden Zusammenhänge zwischen NAA-Konzentrationen in unterschiedlichen Hirnareale und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten nach einem Schädel-Hirn-Trauma (Friedman et al., 1999), mit Epilepsie (Kikuchi et al., 2001), einer dementiellen Erkrankung (Jessen et al., 2001) oder einer multiplen Sklerose (Foong et al., 1999) beschrieben.

### **1.3.3 Cerebraler Metabolismus und kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Schizophrenie**

Bei Patienten mit einer Schizophrenie wurden unabhängig von kognitiver Leistungsfähigkeit wiederholt Konzentrationsverminderungen von NAA im präfrontalen und tempo-

ralen Kortex gefunden (Abbott und Bustillo 2006; Steen et al., 2005; Vance et al., 2006; Wobrock und Falkai, 2005).

In einer Spektroskopiestudie unserer Arbeitsgruppe (Ohrmann et al., 2007) konnten wir signifikante Reduktionen von NAA, Glx und Cho im DLPFC Kortex bei Patienten mit einer chronischen Schizophrenie im Vergleich zu ersterkrankten Patienten und Normprobanden zeigen. Bei beiden Patientengruppen (chronisch und ersterkrankte) waren die Leistungen im verbalen Lernen positiv mit der NAA-Konzentration im linken DLPFC korreliert. In einer neueren Studie unserer Arbeitsgruppe untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem Metabolismus des ACC sowie des DLPFC und den Leistungen von Patienten und gesunden Probanden im dynamischen WCST (Ohrmann et al., 2008). Dabei ergab sich erneut, dass NAA im DLPFC in der Patientengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe war. Für alle anderen Metaboliten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Interessanterweise korrelierte nur bei der gesunden Kontrollgruppe die Konzentration von NAA im DLPFC mit dem Lernpotential im WCST, während die Patienten eine positive Korrelation zwischen NAA und Glx im ACC und dem Lernpotential zeigten. Diese Ergebnisse decken sich mit den Befunden einer Arbeit von Goff and Coyle (2001), in der die reduzierte Konzentration von Glutamat mit der Ausprägung der Negativsymptomatik sowie dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen korrelierte. Auch in anderen Studien wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verminderten Konzentration von NAA und einer schlechten Leistung im WCST beschrieben (Deicken et al., 1995; Braus et al., 2002; Yacubian et al., 2002, Tanaka et al., 2006). Darüber hinaus fanden Rüsç et al. (2008) einen negativen Zusammenhang zwischen der Leistung im WCST und der Höhe der hippokampalen Glutamatkonzentration bei schizophrenen Patienten.

#### **1.4 Fragestellung und Hypothesen**

In der vorliegenden Studie wurden die fMRT und die <sup>1</sup>H-MRS genutzt, um die neuronalen und metabolischen Korrelate der individuellen Lernfähigkeit bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose zu untersuchen. Als neuropsychologisches Paradigma wurde der dynamische WCST verwandt. Die fMRT erfolgte vor und nach der Durchführung des dynamischen WCST mit einer PC-adaptierten Version des WCST. Die <sup>1</sup>H-MRS fand einmalig bei der ersten MR Untersuchung statt.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

1. Patienten mit einer schizophrenen Psychose zeigen eine schlechte Performanz im WCST, die sich durch die dynamische Test-Training-Test Version des WCST verbessert.
2. Diese Leistungsverbesserung korreliert mit spezifischen Aktivierungsunterschieden der funktionellen Bildgebung vor und nach dem dynamischen WCST.
3. Spektroskopisch korreliert die Performanz bzw. die Lernleistung im dynamischen WCST mit der neuronalen Integrität des ACC und damit mit der Höhe der Konzentration von NAA im ACC.

## 2. Studiendesign

### 2.1 Patientengruppe

Alle Patienten wurden an der hiesigen Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose einer schizophrenen oder einer schizoaffektiven Psychose. Nach klinischer Diagnosestellung durch die behandelnden Ärzte erfolgte eine Überprüfung anhand des strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV (SKID I) (Wittchen et al., 1997). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung psychisch stabilisiert, nachdem sie in den Wochen vorher aufgrund einer akuten Krankheitsphase stationär aufgenommen worden waren.

Einschlusskriterium war ein Alter zwischen 18 und 50 Jahren. Patienten mit komorbiden psychischen Erkrankungen (außer Nikotingebrauch) wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Weiterhin galten die üblichen Ein- bzw. Ausschlußkriterien für MRT-Untersuchungen. So konnten Personen mit intra- oder extrakorporalen elektronischen Hilfsmitteln (Schrittmacher, Neurostimulatoren, Insulinpumpen), ferromagnetischen oder sonstigen nicht MR-sicheren Objekten im Körper (Implantate, Metallsplitter) und mit Klaustrophobie nicht teilnehmen. Mit allen Patienten wurde ein Sehtest (Visual Acuity Check) durchgeführt, um einen ausreichenden Visus für die Untersuchung sicherzustellen. Brillenträgern wurde für die Testung im MRT eine spezielle metallfreie Brille in ihrer Sehstärke ausgehändigt.

**Tabelle 1:** *Klinische und demografische Charakteristika der Patientengruppe (n=12)*

Patientengruppe	
Geschlecht (Männer : Frauen)	9 (75%) : 3 (25%)
Alter	27,5 Jahre (SD=5,885)
Ersterkrankung	3 (25%)
Mehrfacherkrankung	9 (75%)
Ersterkrankungsalter	21,67 Jahre (SD=4,697)
Erkrankungsdauer	69,58 Monate (SD=74,301)
Anzahl stationärer Aufenthalte	5,18 (SD=5,344)

Zum Zeitpunkt der Messungen waren alle Patienten stabil auf eine neuroleptische Medikation eingestellt. Jeweils drei Patienten nahmen Risperidon, Quetiapin, Olanzapin, Aripiprazol und Sertindol. Ein Patient erhielt Amisulprid. Darüber hinaus nahmen neun Patienten ein zweites Neuroleptikum ein. Davon wurde je einem Patient Risperidon, Olanzapin, Clozapin, Flupentixol und Aripiprazol verabreicht. Zwei Patienten bekamen Quetiapin und weitere zwei Patienten erhielten Sertindol. Ein drittes Neuroleptikum wurde von zwei Patienten eingenommen, dabei handelte es sich jeweils um Asenapin und Quetiapin. Ferner erhielten zwei Patienten ein Antidepressivum (Escitalopram, Trevilor).

## **2.2 Psychopathologische Messinstrumente**

### **2.2.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**

Die „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) (Kay et al., 1987) ist eine international anerkannte Skala zur standardisierten Erfassung der Psychopathologie bei schizophrenen Psychosen. Es handelt sich um ein ca. 30 bis 40 minütiges Interview in dem 30 Symptome bzgl. ihres Ausprägungsgrades von eins (nicht vorhanden) bis sieben (extrem) beurteilt werden. Diese Symptome sind wiederum drei Skalen zugeordnet: Der Positivskala, der Negativskala sowie der Globalskala. Zu der Positivskala zählen Symptome wie Verkennungen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Feindseligkeit, Misstrauen und Verfolgungswahn. In der Negativskala finden sich Affektverarmung, emotionale Isolation, erschwertes abstraktes Denkvermögen, mangelnde Spontaneität und Gesprächsfähigkeit sowie stereotypes Denken. Die Globalskala umfasst Angst, Schuldgefühle, Gespanntheit, Manieriertheit, Depressionen, verarmte Motorik, Unkooperativität, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, verminderte Aufmerksamkeit, erniedrigtes Urteils- und Einsichtsvermögen, Störungen der Willensbildung, mangelnde Willensbildung, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktive soziale Meidung und leibliche Befindlichkeitsstörungen. Für die Beurteilung ist die Befindlichkeit der letzten sieben Tage maßgeblich. Informationen von Dritten, wie Pflegekräften und Angehörigen, fließen mit ein.

### **2.3 Neuropsychologische Testung**

Alle Patienten erhielten eine neuropsychologische Testbatterie, mit der die wesentlichen kognitiven Leistungsbereiche erfasst wurden. Da es in unserer Untersuchung keine Normprobandengruppe gab, dient diese Testbatterie der grundsätzlichen Beschreibung des Leistungsprofils der Patienten, wobei wir davon ausgingen, dass die

Ergebnisse im Wesentlichen denen anderer Studien mit an schizophrener Psychose erkrankten Patienten entsprechen.

### **2.3.1 Wortschatztest aus dem Hamburger-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R)**

Der Wortschatztest (WT) ist ein Untertest aus der revidierten Fassung des HAWIE-R (Tewes, 1991) und dient der Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus sowie der Beurteilung des Sprachverständnisses. Außerdem ermöglichen Wortschatztests die Abschätzung der Gesamtintelligenz eines Probanden. Der WT weist von allen Untertests die höchsten Korrelationen mit dem Verbal- und dem Gesamt-IQ des HAWIE-R auf. Aufgabe des Probanden ist es, die Bedeutung von 32 Worten zu erklären, wobei die Wörter nach aufsteigender Schwierigkeit geordnet sind. Für jedes richtig definierte Wort erhält der Proband einen Punkt.

### **2.3.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)**

Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter & Durwen, 1990) dient der Erfassung der Lernfähigkeit, der Überprüfung der Merkfähigkeit und der Wiedererkennungslleistung. Dem Probanden werden 15 semantisch unabhängige Wörter vorgelesen. Von diesen sollen anschließend so viele wie möglich wiedergegeben werden. Die Liste wird fünfmal hintereinander vorgelesen, danach folgt eine Interferenzliste mit 15 Wörtern, die ebenfalls vorgelesen wird und von welchen der Proband wiederum so viele Wörter wie möglich in Erinnerung behalten soll. Im Anschluss daran sollen erneut alle Wörter aus der ersten Liste wiedergegeben werden. Nach einer 30 minütigen Pause soll der Proband nochmals alle erinnerten Wörter aus der ersten Liste wiedergeben. Bei der Rekognitionsaufgabe wird eine Liste vorgelesen, in der die 15 Wörter der ersten Liste gemischt mit 15 neuen Wörtern vorkommen. Der Proband soll nun entscheiden, welche dieser Worte aus der ersten Wortliste stammen. Die Auswertung erfolgt anhand der Summe aus den richtig erinnerten sowie den richtig wiedererkannten Wörtern.

### **2.3.3 D2-Aufmerksamkeits-Belastungstest**

Der D2 Aufmerksamkeits- und Belastungstest (Brickenkamp, 1994) ist ein allgemeiner Leistungstest, welcher der Erfassung von Aufmerksamkeit und Konzentration dient. Dem Probanden wird ein Bogen à 14 Testzeilen mit jeweils 47 Zeichen vorgelegt. Die Zeichen bestehen aus den Buchstaben p und d und sind jeweils oben oder unten mit 1 bis 4 Strichen markiert. Der Proband hat pro Zeile zwanzig Sekunden Zeit, in der er alle d's mit zwei Strichen durchstreichen soll. Die Leistungsklassifikation erfolgt anhand

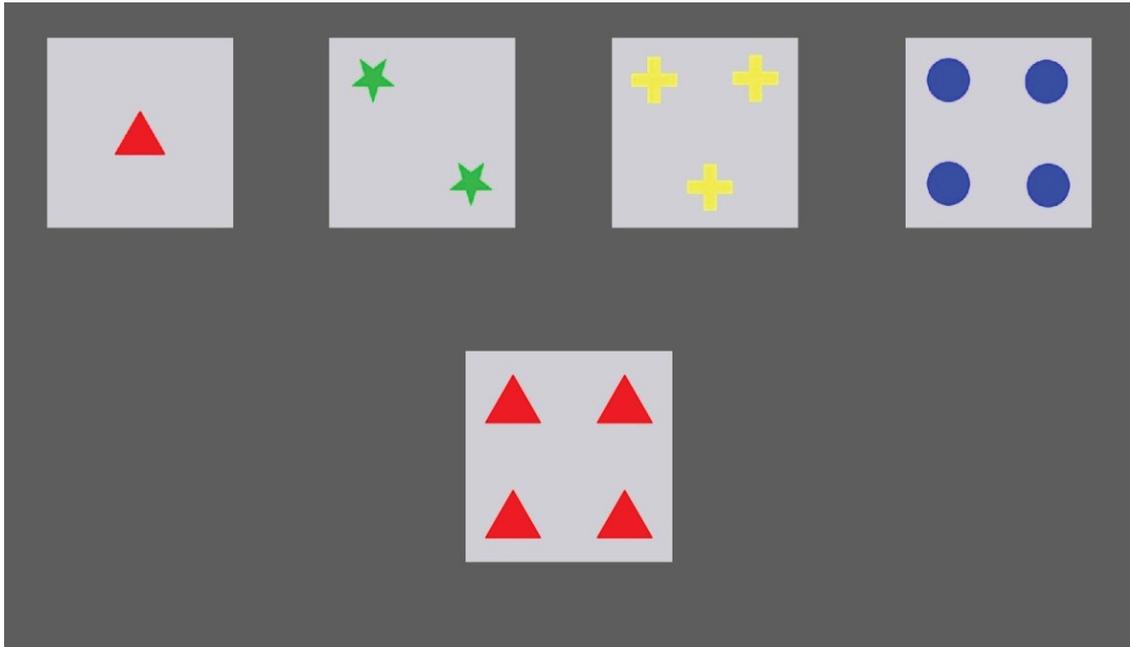
verschiedener Messskalen. In der vorliegenden Untersuchung werden die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen abzüglich der Fehler sowie der prozentuale Fehleranteil berichtet.

### **2.3.4 Leistungsprüfungssystem, Untertest 3 (LPS 3)**

Dieser Untertest des Leistungsprüfungssystems nach Horn (1983) dient der Erfassung der figuralen Fähigkeiten des Probanden. Die Testpersonen müssen 40 Zeilen mit acht Elementen bearbeiten, die nach bestimmten Gesetzmäßigkeiten geordnet sind. In jeder Zeile müssen sie das nicht stimmige Element erkennen und markieren. Die Gesamtzeit beträgt fünf Minuten.

### **2.3.5 Dynamischer Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**

Der Wisconsin Card Sorting Test ist ein Kartensortieretest, der 1948 von Berg entwickelt wurde. In der Originalversion besteht dieser Test aus 128 bedruckten Karten, die der Proband, nach einer von ihm zu erkennenden Sortierregel, jeweils einer von vier Zielkarten zuordnen muss (Heaton, 1981). Die erste Zielkarte zeigt ein rotes Dreieck, die zweite Zielkarte zeigt zwei grüne Sterne, die dritte Zielkarte stellt drei gelbe Kreuze dar und die vierte Zielkarte zeigt vier blaue Kreise (siehe Abbildung 1). Die auf der Rückseite von 1-64 nummerierten Karten sollen nacheinander den drei Kategorien Farbe, Form und Anzahl zugeordnet werden. Der Proband bekommt, nachdem er eine Karte zugeordnet hat, von dem Versuchsleiter die Rückmeldung „Falsch“ oder „Richtig“. Nachdem der Proband 10 Karten in Folge richtig gelegt hat, ändert sich die Kategorie nach der sortiert werden soll. Der Patient wird über diesen Kategorienwechsel nicht informiert. In unserer Studie wurde die Anzahl der richtig zugeordneten Karten zum Erreichen des Kategorienwechsels in Adaptation für die funktionelle Bildgebung auf 6 reduziert.



**Abbildung 1:** *Der Versuchsaufbau des WCST*

In der dynamischen Form des WCST nach Wiedl et al. (1999) gibt es drei Durchgänge. Der erste Durchgang findet unter den Standardbedingungen statt. Im zweiten Durchgang bekommt der Proband jeweils eine Rückmeldung vom Versuchsleiter über das Zutreffen, bzw. Nichtzutreffen seiner Wahl sowie eine kurze Begründung und wird darüber hinaus auch bei einem Kategorienwechsel auf diesen hingewiesen. Der dritte Durchgang findet schließlich wieder unter Standardbedingungen statt. Ausgewertet wird nach folgenden Parametern (Wiedl et al., 1999):

1. Anzahl der richtig sortierten Karten
2. Anzahl der vollendeten Kategorien
3. Anzahl der unvollendeten Kategorien (5 bis 9 richtige Zuordnungen in Folge)
4. Anzahl der konsekutiv richtigen Antworten (ab der dritten in Reihe gelegten richtigen Karte),
5. Anzahl der perseverativen Fehler (der Proband hält an derselben Sortierregel fest, obwohl er die Rückmeldung bekommen hat, dass diese falsch ist)

#### **2.4 Funktionelles MRT Paradigma**

Die Messungen fanden in einem MR-Tomographen des Typs Philips Gyroscan Intera 3T (Philips Medical Systems, Best) statt. Das Paradigma wurde mit dem Präsentationsprogramm Inquisit 2.0.61004.7 programmiert und auch über dieses abgespielt. Das

Paradigma wurde in einem Event-Related Design ausgewertet. Die Akquisition der funktionellen Daten erfolgte mit einer EPI Sequenz mit folgenden Parametern: TR=3000ms, TE=35ms, flip angle 90°, Auflösung 3,5mm x 3,5mm x 3,5mm. Die Auswertung wurde mit SPM 8 durchgeführt. Um speziell die Phase des "Set-Shiftes" zu erfassen, wurden die Aktivierungen nach einem negativen mit den Aktivierungen nach einem positiven Feedback verglichen.

Vor dem Beginn des Paradigmas wurde den Patienten ein standardisierter Einführungstext vorgelesen. Anschließend startete das Experiment mit den verschiedenen Trials (Abbildung 2). Im oberen Bereich des Bildes wurden jeweils die vier Zielkarten gezeigt, während im unteren Bereich des Bildes im Wechsel unterschiedliche Karten erschienen, die den vier Zielkarten zugeordnet werden sollten. Mit Hilfe einer Response Box mit je zwei Antwortknöpfen, die auf den Oberschenkeln lag, konnte der Proband sich für eine der vier Karten entscheiden.

Die Abfolge der Kategorien war Farbe, Form und Anzahl. Die Kategorie wechselte jeweils nach 6 aufeinanderfolgenden richtigen Zuordnungen. Die Beendigung des Paradigmas erfolgte entweder manuell nach 80 Karten oder automatisch nach zwei richtigen Durchgängen mit jeweils drei vollendeten Kategorien à 6 richtigen Karten.

Ein Trial umfasste jeweils das Anzeigen der Karte, die Zuordnung durch den Patienten und das Anzeigen des Feedback „Richtig“, „Falsch“ oder „Schneller drücken!“. Letzteres wurde gezeigt, wenn in der vorgegebenen Zeit keine Reaktion erfolgt war. Die Dauer eines Trials wurde randomisiert auf drei verschiedenen Zeiten (9 sec, 9.5 sec und 10 sec), um die Erfassung der BOLD-Response zu jittern. Im Unterschied zum herkömmlichen WCST waren die zuzuordnenden Karten nicht von 1 bis 64 nummeriert, sondern wurden via Zufallsziehung aus einem Karten-Pool ausgewählt.

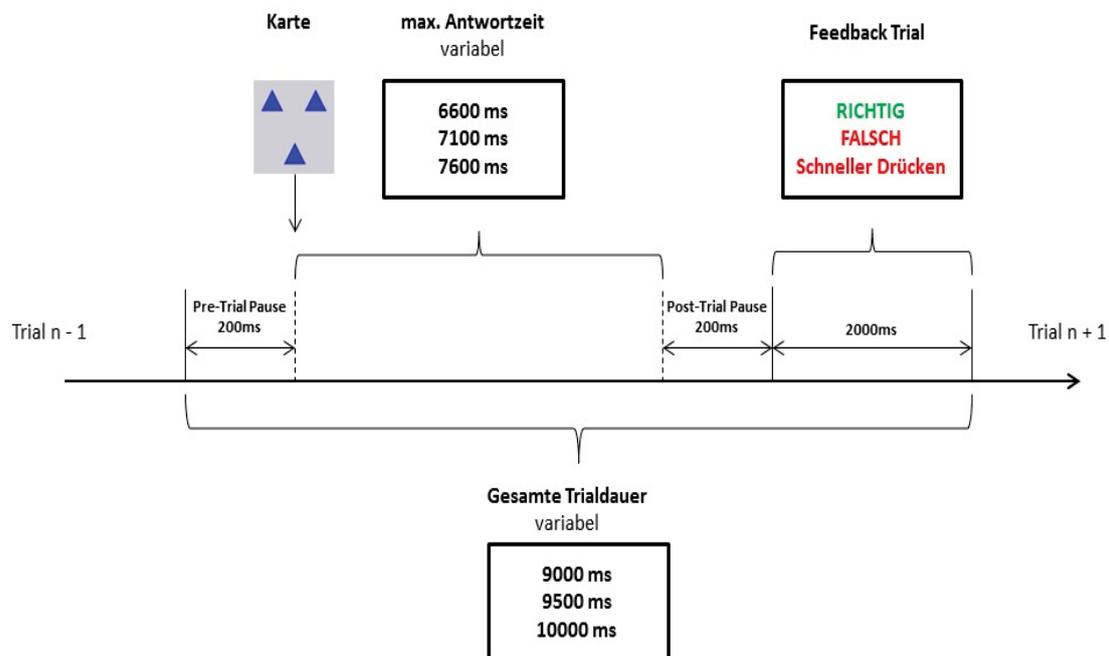


Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf eines Trials

## 2.5 Spektroskopie

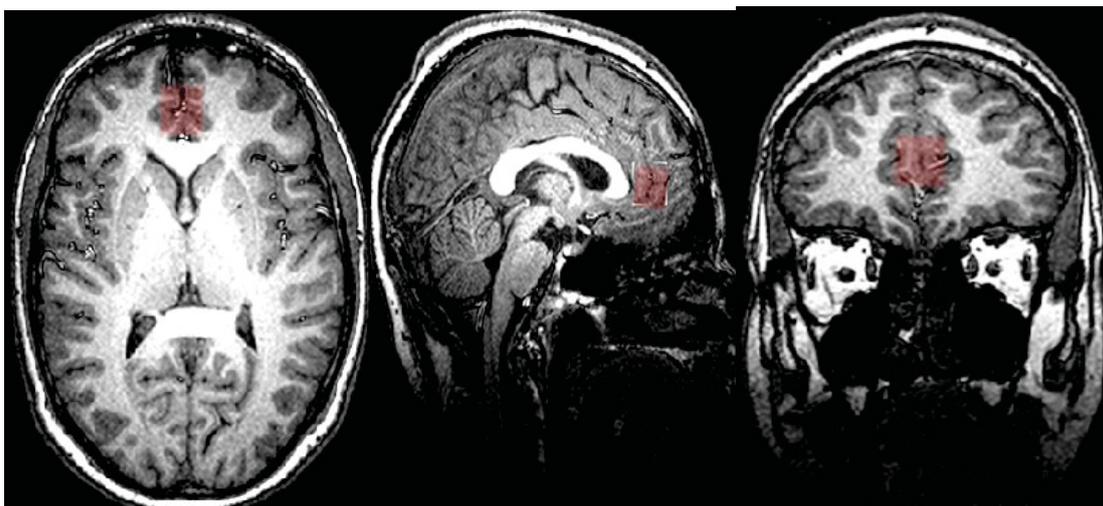
Die Spektroskopie fand ebenfalls in dem 3T Tomographen der Firma Philips (Gyrosan Intera 3T, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) statt. Als Sende- und Empfangsspule diente eine mehrkanalige Bird-Cage-Kopfspule (Transmit/Receive). Vor der spektroskopischen Messung wurden drei anatomische Datensätze in zueinander orthogonal liegenden Raumrichtungen (transversal/koronar/sagittal) erhoben, die eine genaue Lageplanung des „Volume Of Interest“ (VOI) ermöglichten. Die technischen Parameter der verwendeten PRESS-Sequenz sind folgend tabellarisch zusammengefasst:

**Tabelle 2 : Technische Parameter der PRESS-Sequenz**

Volume Of Interest (VOI)	15 x 15 x 15 mm
Akquirierte Datenpunkte	2048
Spektrale Bandbreite	2000 Hz
Echozeit TE	32 ms
Flip Winkel	90°
Repetitionszeit TR	2000 ms
Shim-Verfahren	Iterativ, VOI
Wasserunterdrückung / Bandbreite	Exzitation* / 140 Hz
Anzahl der Messungen NSA	128
Receiver Optimierung	ON (keine Dämpfung)

\*Frequenzselektive Anregung mit nachfolgender Dephasierung

Zusätzlich zum Metabolitensignal wurde ein Signal ohne Wasserunterdrückung akquiriert. Die Positionierung der VOI erfolgte im ACC (Abbildung 3). Dabei wurde die Position so gewählt, dass der rostrale Teil des ACC bilateral erfasst wurde. In der axialen Schicht wurde das VOI mit der posterioren Kante möglichst direkt vor das Genu Corpus callosum positioniert, in der sagittalen Schicht diente die AC-PC-Linie als untere Begrenzung.

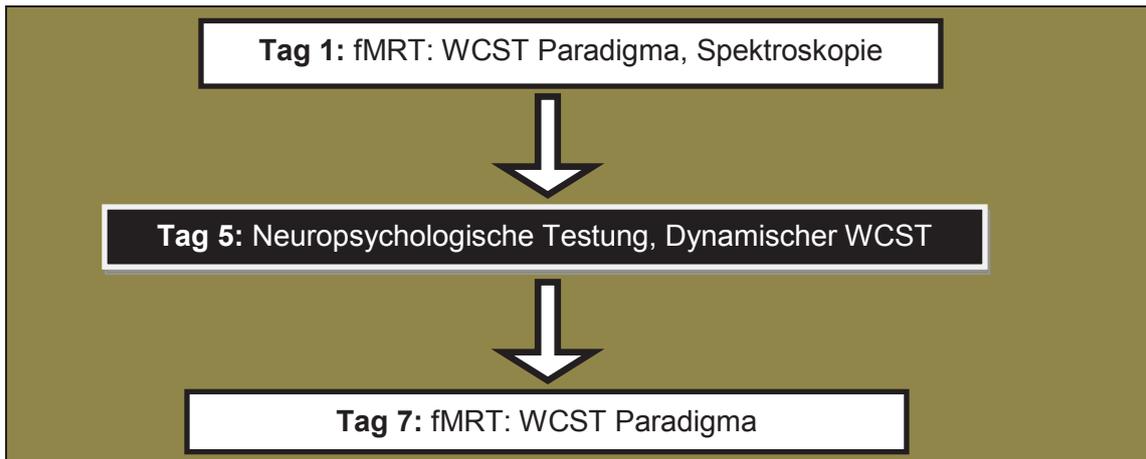


**Abbildung 3: Positionierung der VOI im ACC**

Der hochauflösende  $T_1$  gewichtete 3D Bilddatensatz wurde als Basis für die Segmentierung des Gehirns in seine Gewebebestandteile genutzt. Er liefert einen guten Kontrast zwischen den Hirngeweben und Liquor. Zur Segmentierung stand eine in der Arbeitsgruppe entwickelte Routine zur Verfügung. Mit dieser war es möglich, die prozentualen Bestandteile an grauer, weißer Substanz und Liquor in der untersuchten Region zu ermitteln. Die Metabolitenwerte konnten so bzgl. des Liquoranteils korrigiert werden. Die spektroskopischen Daten wurden mit dem kommerziell erhältlichen Softwarepaket LCModel (LCModel Version 6.1-4, LCMgui Version 2.1-4) ausgewertet (Provencher, 1993). Zur Modellierung der Daten wurde ein an einem Philips-Gerät an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich akquirierter Basisdatensatz verwendet ( $TE = 31$  ms,  $TR = 10000$  ms,  $B_0 = 3$  Tesla, PRESS). Über einen zusätzlichen aufgenommenen Datensatz ohne Wasserunterdrückung wurde eine Wirbelstromstromkorrektur (Klose 1990) vorgenommen. Dieses Verfahren nutzt die Methode des internen Standards (Soher et al., 1996) und liefert robuste Daten in willkürlichen Einheiten (IU). Diese sind in sich konsistent und proportional zur tatsächlichen chemischen Konzentration. Quantitativ bestimmt wurden NAA, Glutamat, Glx, Cr, Cho und m-Ino. Nach der Messung wurden die Metabolitenwerte mit den Ergebnissen einer alterskorrelierten Normgruppe verglichen.

## **2.6 Ablauf der Messungen**

Alle Patienten wurden anhand eines Aufklärungsbogens über den geplanten Ablauf der Bildgebung und der neuropsychologischen Testung aufgeklärt. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden überprüft. Bei Einschluss in die Studie erfolgte die Erhebung der Basisdaten inklusive der Händigkeit und der psychopathologischen Befunderhebung. Am ersten Messungstag wurden mit dem Patienten der WCST im Rahmen der fMRT Messung und die Spektroskopie durchgeführt. Am zweiten Messungstag, welcher jeweils fünf Tage nach dem ersten Messtermin durchgeführt wurde, erfolgte die neuropsychologische Testung sowie das Training des dynamischen WCST in Kartenform. Am dritten Messungstag, der immer im Abstand von zwei Tagen zu dem zweiten Messungstag stattfand, musste der Patient erneut den WCST im Rahmen einer zweiten fMRT Messung absolvieren. Der Ablauf der Messungen ist in Abbildung 4 als Schema veranschaulicht.



**Abbildung 4:** Ablauf der drei Messtermine (innerhalb einer Woche)

## 2.7 Statistische Verfahren

Mit Hilfe des Programms SPSS 21 für Windows XP wurden die Variablen der deskriptiven Statistik, die neuropsychologischen Testergebnisse, die Metabolitenkonzentrationen der <sup>1</sup>H-MRS sowie die Ergebnisse der fMRT berechnet. Der Vergleich der Ergebnisse der neuropsychologischen Testung sowie der demographischen Daten erfolgte im Falle intervallskalierter, normalverteilter Variablen mit dem t-Test für unabhängige Stichproben ( $\alpha = 0.05$ ). War die Intervallskalierung nicht gegeben oder die Daten nicht normalverteilt, wurde der Gruppenvergleich mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt ( $\alpha = 0.05$ ). Soweit nicht anders gekennzeichnet, wurde die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit berichtet. Korrelationsanalysen zwischen den Befunden der Spektroskopie und den Ergebnissen des dynamischen WCST erfolgten mit der Pearson Korrelationsanalyse für normalverteilte Variablen (Brosius, 2006).

Die funktionellen Bildgebungsdaten wurden mit dem Programm SPM 8 (Statistic Parametrical Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) vorverarbeitet und ausgewertet. Die Vorverarbeitung umfasste die einzelnen Schritte Bewegungskorrektur, Normalisierung sowie Glättung und diente dazu, die Daten für statistische Analysen zu optimieren und eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Probanden herauszuarbeiten. In der Vorverarbeitung wurde im ersten Schritt jedes Einzelbild räumlich auf das Durchschnittsbild derselben Zeitserie angepasst und damit die durch Kopfbewegungen verursachten und während des Messvorgangs entstandenen, Abweichungen in der Position kompensiert. Die ermittelten Bewegungsparameter für die Raumachsen X, Y, Z sowie die drei Rotationsachsen wurden als Regressoren in das statistische Modell der

Level-1-Analyse eingetragen. Um interindividuelle Vergleiche erstellen zu können, mussten anatomische Strukturen verschiedener Probanden im selben Bezugs- bzw. Koordinatensystem abgebildet werden. Dazu wurden die korrigierten EPI Zeitserien aller Probanden auf das SPM8 EPI-Template normalisiert. Anschließend wurden mit einem Gauß Kernel (6 mm FWHM) die normalisierten Daten räumlich geglättet. Ein Hochpassfilter mit einer Frequenz von 1/128 Hz filterte die, z.B. durch die Betriebseigenschaften des Tomographen sowie die Atmung und Pulsschlag des Probanden verursachten, niedrigfrequenten Störsignale heraus. Nach der automatischen Modellschätzung wurden für die Messzeitpunkte  $t_1$  und  $t_2$  die ungewichteten linearen Kontraste für den Vergleich negatives Feedback vs. positives Feedback mit einem one-sample t-Test berechnet. Anschließend wurden die Aktivierungen zwischen den Messzeitpunkten mit Hilfe des two-sample t-Tests für abhängige Stichproben verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf dem Voxellevel auf 0.001 unkorrigiert, auf dem Clusterlevel auf 0.05 festgelegt. Die Clustermindestgröße betrug in one-sample Analysen  $k=30$  Voxel und  $k=12$  Voxel in two-sample Analysen. Zur Bestimmung der anatomischen Lokalisation der einzelnen Cluster wurde die SPM Anatomy Toolbox (Version 1.8, Eickhoff et al., 2005; 2007) sowie die Automated Anatomy Labeling Toolbox (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) angewandt. Bei fehlenden Angaben zur anatomischen Zuordnung wurde auf die Werte aus dem Talairach Daemon (Laird et al., 2010; Lancaster et al., 2000) zurückgegriffen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der klinischen Datenerhebung

Es ergab sich kein Anhalt für eine fehlende Motivation der Patienten bei durchgängig hohen Werten in einem Motivationsfragebogen [Wichtigkeit eines guten Ergebnisses MW 6,45 Punkte (SD= 2,21); Spaß an der Untersuchung MW 6,73 Punkte (SD=2,53); Anstrengung der Untersuchung MW 5,36 Punkte (SD=2,46), Motivation MW 7,82 Punkte (SD=1,72), Selbsteinschätzung MW 8,82 Punkte (SD=0,6)].

##### 3.1.1 Psychopathologie

Die Ergebnisse der psychopathologischen Befunderhebung anhand der PANSS sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3:** Ergebnisse der PANSS in der Patientengruppe (n=12)

PANSS	N	Min.	Max.	MW	SD
Positivskala	12	9	24	17,25	4,22
Negativskala	12	15	32	21,75	5,15
Allgemeinskala	12	31	43	36,92	3,73
Gesamt	12	63	95	75,92	8,82

### 3.1.2 Neuropsychologische Testungen

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4:** *Ergebnisse der neuropsychologischen Testung der Patientengruppe (n=12)*

Test	MW	SD	Min.	Max.
<b>HAWIE</b>	19,17	5,69	7	28
<b>D2</b>				
Fehler (gesamt)	367,55	88,06	273	571
<b>LPS-3</b>	29,55	3,45	26	36
<b>VLMT</b>				
Gesamtlernleistung	43,83	11,18	27	61
Verzögerter Abruf	8,25	3,57	2	15
Wiedererkennung	11,00	5,59	-4	15
Perseverationen	2,67	5,14	0	18

### 3.1.3 Dynamischer WCST

In Tabelle 5 sind die Mittelwerte und Signifikanzen der WCST-Scores im Einzelnen aufgeführt. Sechs (50%) der Patienten wurden als „Köner“ ( $\geq 43$  Richtige in Durchgang A), vier (33,3%) als „Lerner“ ( $<43$  Richtige in Durchgang A, Zugewinn  $\geq 15$  Richtige in Durchgang C) und zwei (16,7%) als „Nicht-Lerner“ ( $<43$  Richtige in Durchgang A, Zugewinn  $<15$  Richtige in Durchgang C) eingestuft. Der mittlere Lernzuwachs, berechnet nach der dimensional Formel von Sergi et al. (2005), betrug 0.66 (SD 0.41).

**Tabelle 5:** *Ergebnisse dynamischer WCST sowie Vergleich der Performanz in Durchgang A und C (n=12)*

	MW	N	SD	P
WCST A Richtige	41,75	12	11,16	0,003
WCST C Richtige	53,75	12	5,74	
WCST A Kategorien	4,58	12	3,20	0,009
WCST C Kategorien	7,08	12	2,11	
WCST A perseverative Fehler	11,58	12	9,11	0,011
WCST C perseverative Fehler	4,67	12	4,42	

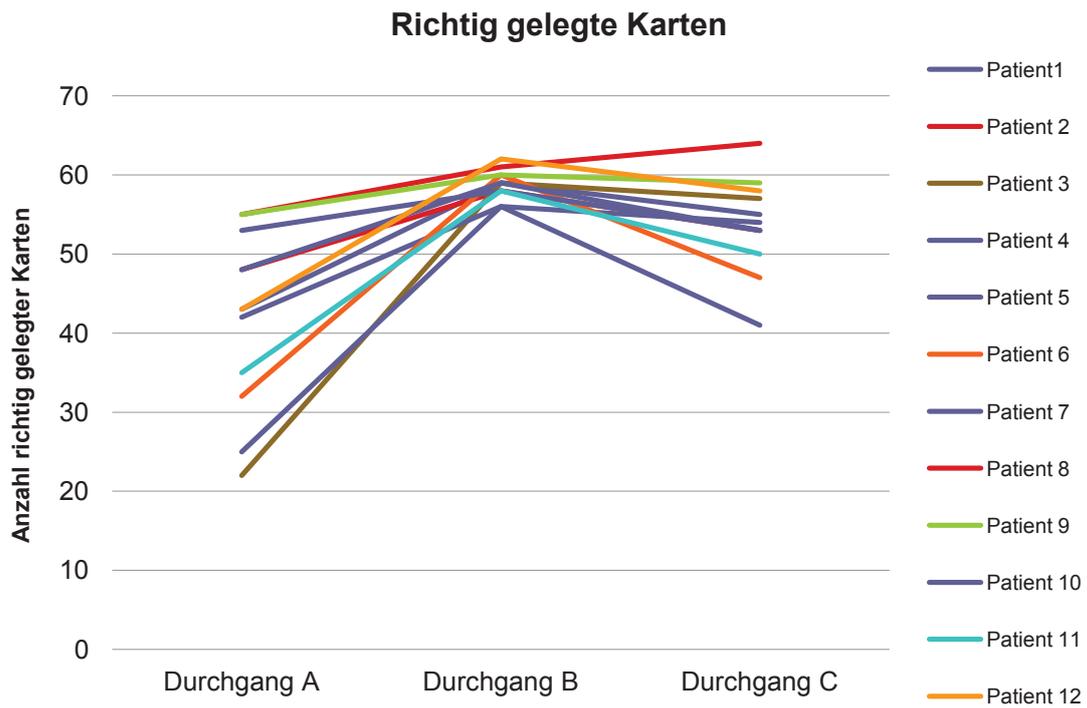


Abbildung 5: Anzahl der richtig gelegten Karten beim dynamischen WCST (n=12)

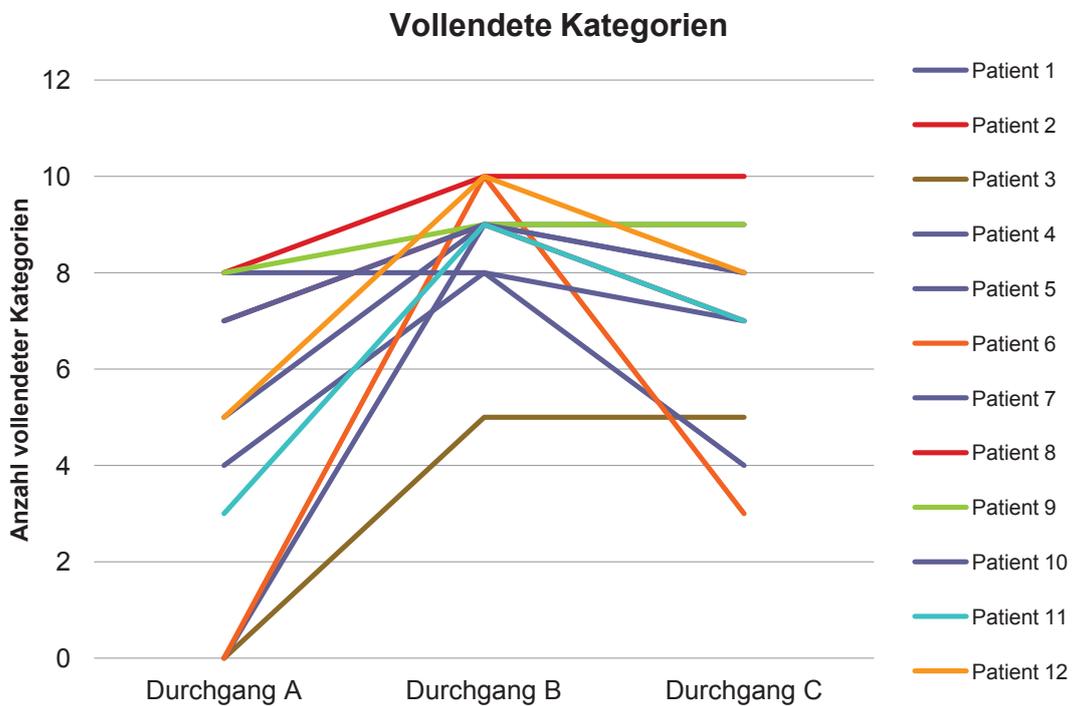
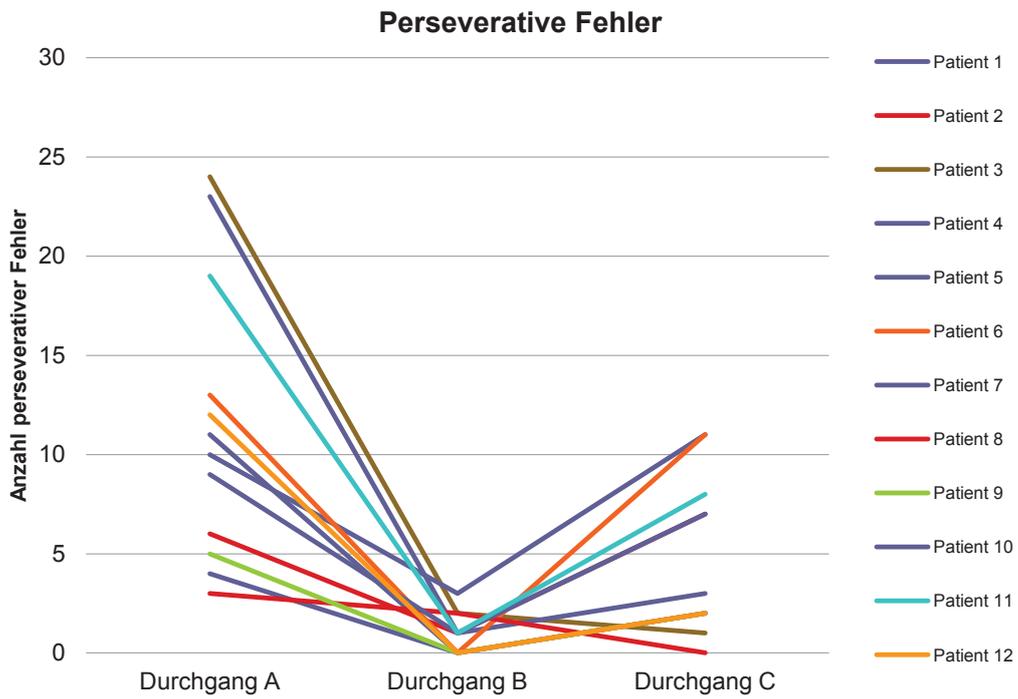


Abbildung 6: Anzahl der vollendeten Kategorien beim dynamischen WCST (n=12)



**Abbildung 7:** Anzahl der perseverativen Fehler beim dynamischen WCST (n=12)

## 3.2 Ergebnisse des funktionellen MRT (fMRT)

### 3.2.1 Performanz

Auch die Performanz im Scanner verbesserte sich signifikant in den Bereichen vollendete Kategorien ( $p=0,022$ ) und perseverative Fehler ( $p=0,001$ ) vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Statistik bei gepaarten Stichproben im Scanner

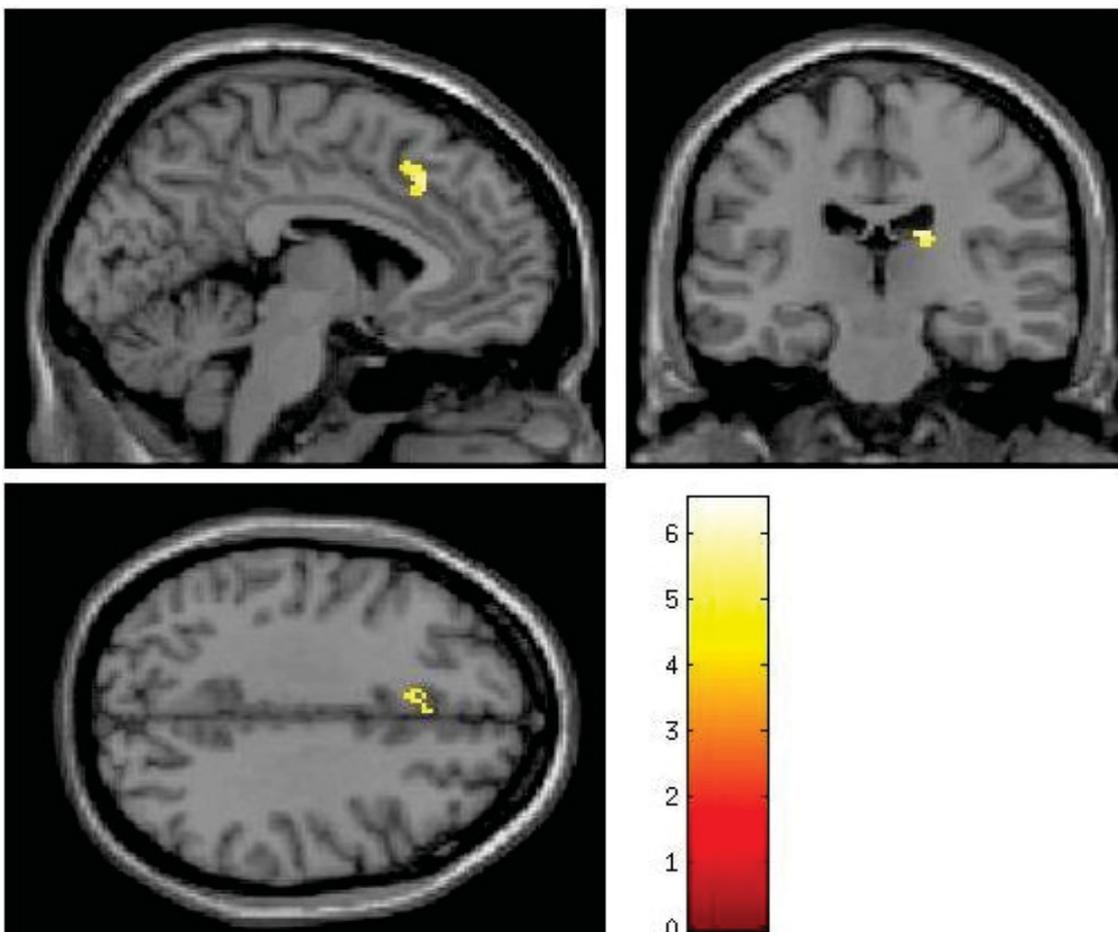
	MW	N	SD	P
WCST A Richtige	40,92	12	8,76	0,13
WCST C Richtige	44,58	12	6,54	
WCST A Kategorien	4,17	12	2,04	0,022
WCST C Kategorien	5,75	12	0,62	
WCST A perseverative Fehler	9,50	12	5,18	0,001
WCST C perseverative Fehler	3,67	12	3,70	

### 3.2.2 Aktivierungen

Es ergaben sich nach dem Training stärkere Aktivierungen in fronto-parietalen Hirnarealen. So war das ACC (BA 24, 32), der Temporallappen und der Parietallappen beidseits, der inferiore Gyrus frontalis (BA 47) auf der linken Seite sowie der DLPFC (BA 10) linksseitig stärker aktiviert. Es fand sich kein Hirnareal, dass zum Zeitpunkt t1 stärker aktiviert war als zum Zeitpunkt t2. Im Einzelnen sind die Aktivierungen zu den Messzeitpunkten t1, t2 und der Vergleich von t2 zu t1 in den Tabellen 7, 8 und 9 dargestellt sowie in den Abbildungen 8, 9 und 10 veranschaulicht. Es ergaben sich keine Aktivierungsdifferenzen für den Vergleich von Messzeitpunkt t1 zu Messzeitpunkt t2.

**Tabelle 7:** WCST Set-Shifting: Zeitpunkt t1 [ $p(\text{unc.}) \leq 0.001$ ,  $\text{Voxel}(k) \geq 30$ ]

Gehirnregion	MNI Koordinaten			Brodmann Areal	T	Voxel (k)
	X	Y	Z			
<b>Rechte Hemisphäre</b>						
Precuneus	4	-64	54	7	6,01	58
Thalamus	16	-22	20		6,52	32
<b>Linke Hemisphäre</b>						
Anteriores Cingulum	-8	24	34	32	4,56	54



**Abbildung 8:** Aktivierungen zum Zeitpunkt t1: negatives vs. positives Feedback

**Tabelle 8:** WCST Set-Shifting: Zeitpunkt t2 [ $p(\text{unc.}) \leq 0.001$ ,  $\text{Voxel}(k) \geq 30$ ]

Gehirnregion	MNI Koordinaten			Brodmann Areal	T	Voxel (k)
	X	Y	Z			
<b>Rechts</b>						
Anteriores Cingulum	10	24	22	24	6,01	34
Gyrus angularis	38	-56	46	40	6,65	32
<b>Links</b>						
SMA	2	22	56	6	6,11	266
Gyrus frontalis inferior	-42	28	22	46	6,08	172
Gyrus frontalis medius	-48	12	40	8	6,06	102
Lobus parietalis inferior	-38	-40	40	40	8,01	100
Gyrus frontalis inferior	-52	30	-10	47	7,41	71
Gyrus occipitalis medius	-34	-86	18	19	6,01	63
Gyrus temporalis medius	-56	-50	2	22	7,19	45
Gyrus präcentralis	-36	2	56	6	6,28	42
Lobus parietalis superior	-20	-70	52	7	5,96	39
Gyrus angularis	-34	-60	36	40	5,83	34

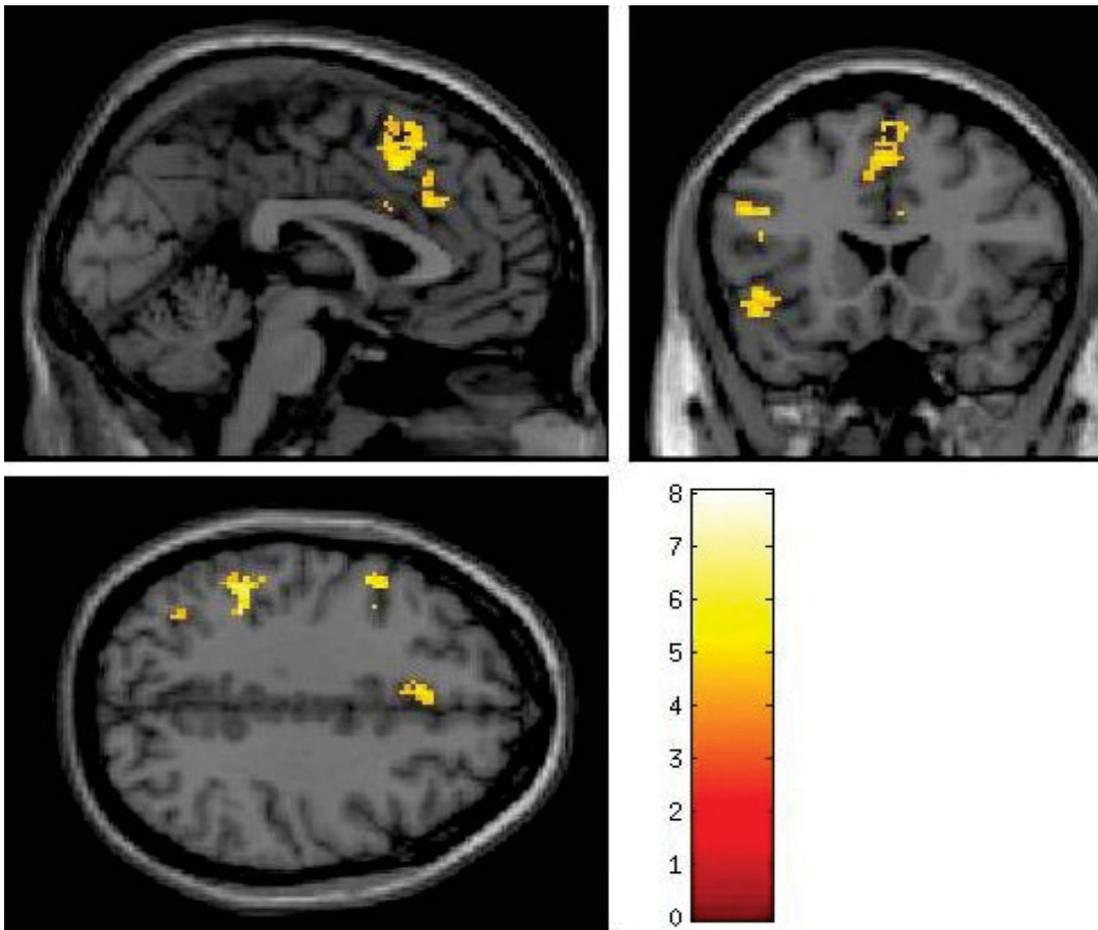


Abbildung 9: Aktivierungen zum Zeitpunkt  $t_2$ : negatives vs. positives Feedback

**Tabelle 9: WCST Set-Shifting: Vergleich der beiden Zeitpunkte  $t_2$  und  $t_1$  [ $t_2 > t_1$ ,  $p(\text{unc.}) \leq 0.001$ ,  $\text{Voxel}(k) \geq 12$ ]**

Gehirnregion	MNI Koordinaten			Broadman Areal	T	Voxel (k)
	X	Y	Z			
<b>Rechte Hemisphäre</b>						
Gyrus frontalis superior	28	60	12	10	10,60	35
Anteriores Cingulum	4	8	28	24	6,25	32
Gyrus parietalis superior	32	-56	62	7	6,42	27
Anteriores Cingulum	2	28	30	32	5,54	12
Gyrus temporalis superior	46	28	-18	38	5,93	12
<b>Linke Hemisphäre</b>						
Gyrus frontalis inferior	-48	28	-12	47	10,05	88
Gyrus frontalis inferior	-44	28	20	46	8,41	32
Gyrus frontalis superior	-12	28	52	8	6,79	30
Gyrus occipitalis medius	-34	-82	12	19	6,24	21
Lobus parietalis superior	-16	-60	62	7	5,64	20
Lobus parietalis inferior	-50	-50	38	40	6,51	19
Precuneus	-24	-72	20	31	5,55	17
Anteriores Cingulum	-8	8	32	24	5,33	15
Gyrus temporalis medius	-64	-32	-8	21	7,72	12

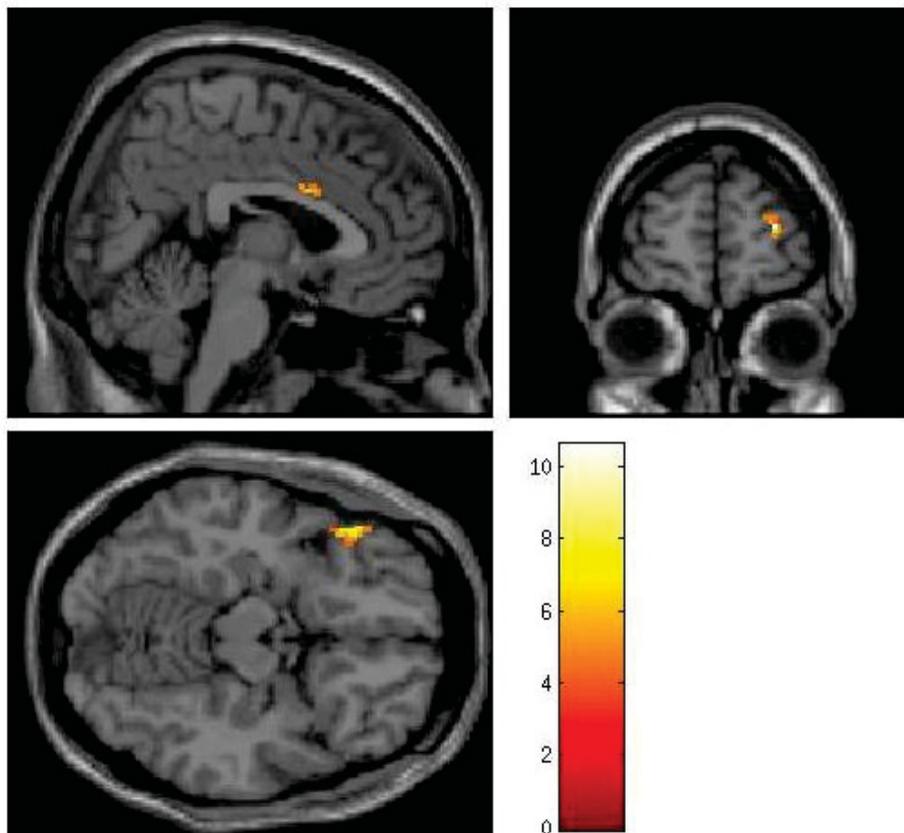
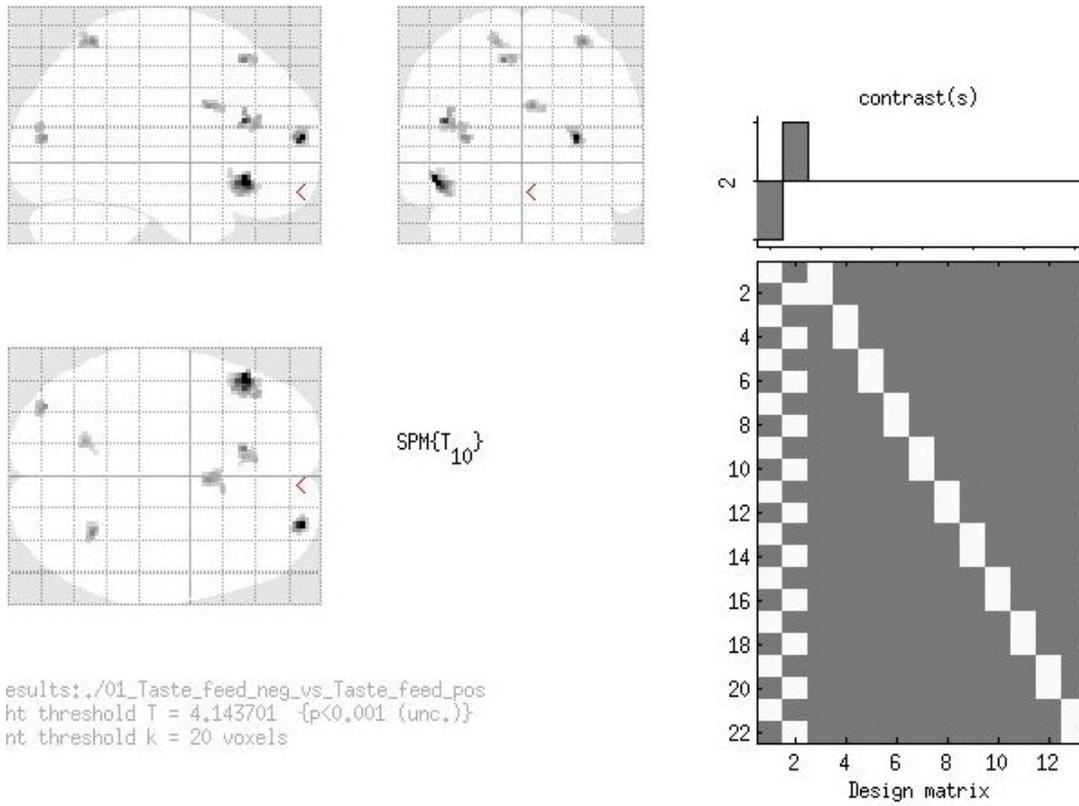


Abbildung 10: Aktivierungsdifferenzen Zeitpunkt t2 vs. Zeitpunkt t1

### 3.3 Auswertungen der Spektroskopie

Die Metabolitenkonzentrationen der Patientengruppe wurden mit den Ergebnissen einer alterskorrelierten Normprobandengruppe verglichen und sind in Tabelle 10 dargestellt.

Bei diesem Gruppenvergleich ergab sich eine signifikante Reduktion von Glutamat ( $p < 0,05$ ) und eine fast signifikante Reduktion von Glutamat und Glutamin (Glx) ( $p = 0,07$ ) in der Patientengruppe gegenüber den Kontrollen, während bei allen anderen Metaboliten keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

**Tabelle 10:** Metabolitenkonzentrationen im ACC bei Patienten und Normprobanden ( $n=12$ )

		<b>N</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>P</b>
NAA	Patienten	11	10,79	0,63	n.s.
	Kontrollpersonen	12	10,74	0,96	
Glu	Patienten	11	11,66	1,08	0,006
	Kontrollperson	11	13,07	1,07	
Glx	Patienten	11	16,65	3,73	0,07
	Kontrollperson	12	19,08	2,25	
Cr	Patienten	11	7,74	0,94	n.s.
	Kontrollperson	12	8,07	0,55	
Cho	Patienten	10	2,36	0,54	
	Kontrollperson	12	2,49	0,28	n.s.
MI	Patienten	11	6,59	1,06	
	Kontrollperson	12	6,85	0,96	n.s.

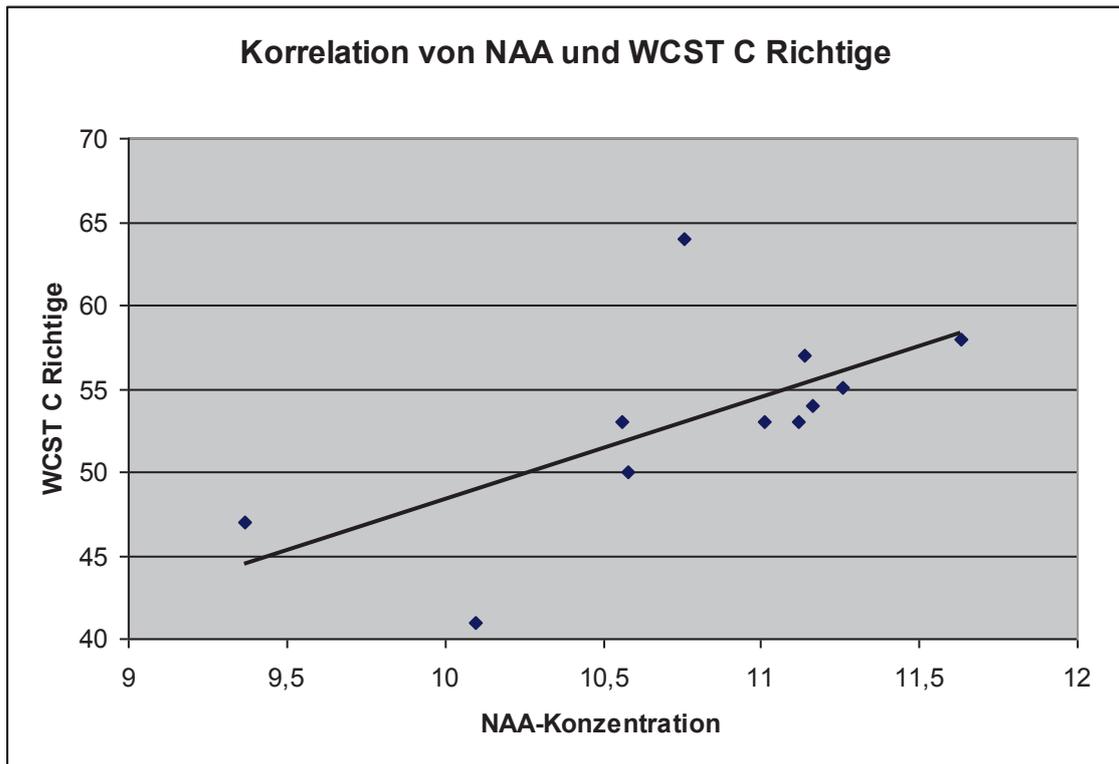
In der Patientengruppe ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen der NAA-Konzentration und der Lernleistung im dynamischen WCST. Letztere wurde gemessen als Anzahl der richtigen Antworten, Anzahl der vollendeten Kategorien und der Anzahl der perseverativen Fehler im dritten Durchgang des dynamischen WCST (Tabelle 11 sowie Abbildungen 11 und 12).

**Tabelle 11: Korrelationen zwischen NAA und Performanz im WCST**

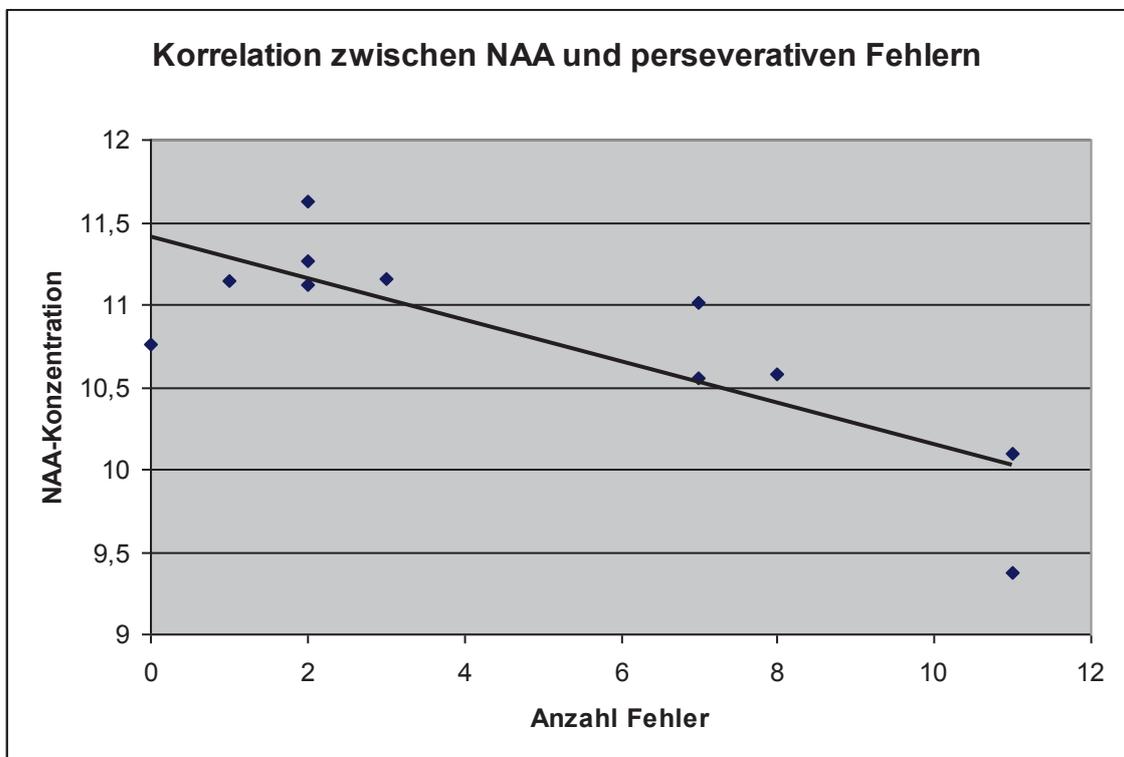
		WCST C Richtige	WCST C Kategorien	WCST C pers. Fehler	NAA
WCST C Richtige	Korrelation nach Pearson	1	0,766**	-0,886**	0,642*
	Signifikanz (2-seitig)		0,004	0	<b>0,033</b>
	N	12	12	12	11
WCST C Kategorien	Korrelation nach Pearson	0,766**	1	-0,690*	0,694*
	Signifikanz (2-seitig)	0,004		0,013	<b>0,018</b>
	N	12	12	12	11
WCST C Perseverative Fehler	Korrelation nach Pearson	-0,886**	-0,690*	1	-0,804**
	Signifikanz (2-seitig)	0	0,013		<b>0,003</b>
	N	12	12	12	11

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.



**Abbildung 11:** Korrelation von NAA im ACC und der Anzahl richtiger Karten im WCST Durchgang C



**Abbildung 12:** Korrelation von NAA im ACC und der Anzahl perseverativer Fehler im WCST Durchgang C

## 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, die neurale Plastizität bei Patienten mit einer schizophrener Psychose anhand des Lernpotentials, gemessen durch die Lernleistung im dynamischen WCST, abzubilden. Methodisch wurden als bildgebende Verfahren die fMRT und die <sup>1</sup>H-MRS eingesetzt. Alle Patienten führten zunächst, ohne vorheriges Üben, eine computerisierte Version des WCST im Scanner durch. Danach erfolgte eine Test-Training-Test Kartenversion im Sinne des dynamischen WCST außerhalb des Tomographen sowie anschließend eine erneute funktionelle Bildgebung anhand der PC-Version des WCST. Darüber hinaus wurde die erste fMRT durch eine Einzelvolumen <sup>1</sup>H-MRS im Bereich des ACC ergänzt.

### 4.1 Funktionelle MRT (fMRT)

Als Hauptbefund ergaben sich stärkere Aktivierungen, insbesondere kortikaler Hirnareale, während der zweiten im Vergleich zur ersten fMRT. Diese fanden sich erwartungskongruent in dem für exekutive kognitive Leistungen relevanten cerebralen Netzwerk. So hatten Buchsbaum et al. (2005) in einer Metaanalyse zu Exekutivfunktionen den lateralen PFC, das ACC und den inferioren Parietallappen als die Hirnregionen beschrieben, die über alle Studien hinweg durch den WCST aktiviert werden. Die stärkeren Aktivierungen in den dargestellten Hirnarealen nach dem Training bzw. der Lernphase, die mit einer signifikant besseren Leistung korrelierten, lassen sich durch eine potentiell bessere bzw. intensivere Rekrutierung relevanter Hirnareale als Ausdruck des Lernprozesses erklären.

Auch in Studien an Gesunden konnte wiederholt eine Zunahme der Aktivierungen durch ein kognitives Training, oder auch eine Lernphase innerhalb des Scanners, insbesondere in fronto-parietalen Hirnarealen gezeigt werden. Allerdings wurde in der Mehrzahl der funktionellen Bildgebungsstudien das Arbeitsgedächtnis untersucht. So konnten Olesen et al. (2004) erstmalig eine Aktivierungszunahme in frontalen und parietalen Hirnarealen bei Probanden zeigen, die fünf Wochen lang trainiert hatten, um ihr Arbeitsgedächtnis zu verbessern.

Weiterhin unklar ist jedoch, inwieweit sogenannte Transferleistungen möglich sind, d.h. inwiefern sich Performanzverbesserungen in einer spezifischen kognitiven Aufgabe sich auch auf andere kognitive Leistungen übertragen lassen. Dahlin et al. (2008) stellen aufgrund ihrer Studienergebnisse die Hypothese auf, dass dies aufgrund der mit

der Leistungsverbesserung verbundenen neuronalen Plastizität nur bei Aufgaben gelingt, die das gleiche Netzwerk benutzen wie das, welches in der Übung benutzt wurde. Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Plastizität bei gesunden Probanden jedoch ermutigend und Ausgangspunkt zahlreicher Überlegungen zu Trainingsprogrammen bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen (Klingberg 2010).

Auch bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose wurde der Fokus zunächst auf das Arbeitsgedächtnis gelegt. So gibt es verschiedene funktionelle Bildgebungsstudien, die eine Aktivierungszunahme bei Patienten mit einer paranoiden Psychose während einer Lernaufgabe zeigen konnten (Deserno et al., 2012; Heinze et al., 2006; Weickert et al., 2009). Allerdings zeigten die Patienten Aktivierungen in anderen Hirnarealen als die Kontrollen, so dass die Autoren von kompensatorischen Aktivierungsmustern ausgingen. Verschiedene Arbeitsgruppen führten auch längere Trainingsprogramme bei Patienten durch, um die damit verbundenen Performanz- und Aktivierungsunterschiede zu analysieren. Subramaniam et al. (2012) führten ein 80-stündiges Training einer Realitätsüberprüfungsaufgabe bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose durch und konnten zeigen, dass die Patienten sich sowohl behavioral verbesserten als auch stärkere Aktivierungen des medialen PFC zeigten, die wiederum mit dem Ausmaß der Verbesserung korrelierten. In einer Trainingsstudie zur Emotionserkennung ergaben sich nach einem 50-stündigen Training ebenfalls stärkere Aktivierungen in kortikalen Hirnarealen, die mit einer Leistungsverbesserung korrelierten (Hooker et al., 2012). Edwards et al. (2010) berichteten allerdings, dass Patienten vor dem Training eine höhere Aktivität im lateralen PFC in der fMRT zeigten und sich die Aktivierungen in der Post-Trainingsuntersuchung denen der gesunden Kontrollen angleichten. Gleichzeitig kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Performanz. Diese Arbeiten weisen alle auf eine sehr hohe neurale Plastizität auch bei der Schizophrenie hin, die es ermöglichen sollte, die kognitiven Beeinträchtigungen, die bei einer Vielzahl der Betroffenen auftreten, durch spezifische Trainingsmethoden zu verbessern. So konnten Eack et al. (2010, 2011) in einer beeindruckenden zweijährigen Verlaufsuntersuchung eines kognitiven Trainings zeigen, dass nicht nur der Gesamtverlauf der Erkrankung positiv beeinflusst wurde, sondern dass es auch zu einem neuroprotektiven Effekt bzgl. der grauen Substanz in umschriebenen Hirnarealen kam. Allerdings fand sich in einigen Studien auch eine verminderte Aktivierung bzw. eine Normalisierung initial erhöhter Aktivierungsmuster im Vergleich zu gesunden Probanden bei einer einfachen Lernaufgabe, die durch eine Automatisierung der Handlungsabläufe

mit geringerer Aufmerksamkeitszufuhr und einer verminderten „kognitiven Anstrengung“ erklärt werden könnte (Koch et al., 2007; Koch et al., 2010). Da jedoch davon auszugehen ist, dass die Durchführung des „kognitiven Shifts“ nicht automatisiert bzw. einfacher wird, stehen diese Ergebnisse nicht im Widerspruch zu unseren Befunden. Jeder Kategorienwechsel erfordert eine hohe Aufmerksamkeitsleistung bzgl. der aktuellen Sortierregel. Die Wahl der neuen Kategorie ist eine exekutive Entscheidungsleistung, die sich im Anforderungsprofil nicht wesentlich verändert.

Grundsätzlich ist bei allen fMRT Aktivierungsmessungen zu berücksichtigen, dass die Darstellung stärkerer neuraler Aktivität anhand des BOLD Effektes, der durch eine stärkere Sauerstoffbeladung des Hämoglobins zustande kommt, die Physiologie der lernbedingten Veränderungen auf Zellebene nicht zu differenzieren vermag. Auch wenn die enge Korrelation von neuraler Aktivität und dem cerebralen Blutfluss wiederholt bestätigt werden konnte, sind verschiedene Aspekte wie z.B. inhibitorische und exzitatorische Erregung, Beteiligung des Gliazellsystems an der Neurotransmission oder der Anteil der lokalen Feldpotentiale an der BOLD Antwort noch nicht endgültig verstanden.

In unseren Studien zum WCST konnten wir in Anlehnung an die Arbeiten von Konishi et al. (1998) und Monchi et al. (2001) anhand eines event-related Designs die einzelnen Phasen des WCST abbilden. Dabei gehen wir davon aus, dass der Kategorienwechsel (nach der Rückmeldung „Falsch“) die Hauptleistung des Exekutivsystems ist, während das Sortieren nach einer spezifischen Regel primär Anforderungen an die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis stellt. Nur Probanden, die nach einer „Falsch“ Rückmeldung die richtige Sortierregel erkennen, erzielen im WCST ein gutes Ergebnis und somit eine Performanzverbesserung. Da genau diese "Set-Shifting" Fähigkeiten durch den Trainingsdurchgang des dynamischen WCST verbessert werden, müsste ein Transfer dieser Leistungsverbesserung bei einer gleichzeitigen plastischen Veränderung des dazugehörigen Netzwerks durchaus möglich sein.

Wie dargestellt, konnte gezeigt werden, dass der ACC, der DLPFC, der temporoparietale Kortex und der IFG Bestandteile eines Netzwerks sind, das wesentlich an der Ausübung von Exekutivfunktionen beteiligt ist (Buchsbaum et al., 2005; Heaton et al., 1993; Lancaster et al., 2007; Minzenberger et al., 2009). Dem ACC wird eine wesentliche Rolle in der kognitiven Kontrolle zugesprochen und er wurde anhand

der fMRT wiederholt als wesentlicher Bestandteil des Netzwerkes der Exekutivfunktionen dargestellt (Kerns et al., 2005; Laurens et al., 2003). Außerdem konnte gezeigt werden, dass nicht nur der dorsale, sondern auch der rostrale ACC in kognitive Kontrollprozesse involviert ist (Fassbender et al., 2004; Lie et al., 2006; Rushworth et al., 2002). Unsere Befunde einer stärkeren Aktivierung im ACC bei besseren Lernerfolgen können, insbesondere in Zusammenhang mit den Ergebnissen der Spektroskopie, so interpretiert werden, dass eine hohe neurale Plastizität des ACC zu einer besseren Kontrollfunktion und somit auch zu einer besseren Performanz führen. Unterstützt wird diese Annahme durch eine Vorstudie unserer Arbeitsgruppe, die einen linearen Zusammenhang zwischen der Aktivierung des ACC und den nach Lernleistung unterteilten Subgruppen von Patienten mit einer schizophrenen Psychose zeigen konnte: je stärker die Aktivierung im ACC, desto besser schnitten die Patienten im dynamischen WCST ab (Pedersen et al., 2012).

Aktivierungen des temporoparietalen Kortex oder des inferioren Parietallappens (BA 40) während des "Set-Shiftings" und der Fehlererkennung sind wiederholt beschrieben worden (Colette et al., 2006; Rowe et al., 2008; Smith et al., 2004). Lie et al. (2006) gehen davon aus, dass die gleichzeitige Aktivierung des ACC und der Temporoparietalregion Ausdruck der Aufmerksamkeitskontrolle des Fehlernetzwerkes ist, da sie in ihrer Studie einen positiven Zusammenhang zwischen Aktivierungen in den temporoparietalen Hirnarealen und besseren Aufmerksamkeitsleistungen fanden.

Die Bedeutung des DLPFC für das Arbeitsgedächtnis ist seit vielen Jahren bekannt und immer wieder bestätigt worden. Auch die Hypoaktivierung des DLPFC im Zusammenhang mit kognitiven Dysfunktionen bei der Schizophrenie ist wiederholt beschrieben worden (Glahn et al., 2005). So hat sich in zahlreichen Studien zum Arbeitsgedächtnis eine Minderaktivierung im DLPFC gezeigt. Aktuell wird eine umgedrehte U-förmige Leistungs- und Aktivierungskurve postuliert: es kommt zunächst bei ansteigender Leistung bzw. Anforderung an das Arbeitsgedächtnis zu einem Anstieg der neuronalen Aktivität im DLPFC, sobald dieser „überlastet“ ist, nimmt die Leistungsfähigkeit ab und die Aktivierung wird geringer. Dabei ist das Performanzprofil der Patienten nach links verschoben, so dass diese im Vergleich zu gesunden Probanden zunächst eine stärkere, im weiteren Verlauf dann eine geringere Aktivierung zeigen (Callicott et al., 1999). In der o.a. Meta-Analyse von Glahn et al. (2005) ergaben sich, ähnlich wie in unserer ersten Studie eine bilaterale Aktivierungen des DLPFC bei Gesunden, wäh-

rend sich bei den Patienten nur eine signifikante Aktivierung rechts darstellte. In der vorliegenden Studie ergab sich eine signifikant stärkere Aktivierung durch das Training im linken DLPFC. Unter Berücksichtigung dieser Vorbefunde könnte man davon ausgehen, dass es durch das Training zu einer Aktivierung und damit Einbeziehung des linken DLPFC in das kognitive Netzwerk kommt, was wiederum zu einer besseren Performanz führt.

Konishi et al. (2002) postulierten, dass der linke IFG der Aktualisierung von kognitiven Sets dient, während er rechtsseitig für die Inhibition zuständig ist. Eine Metaanalyse von Robbins et al. (2007) ergab ebenfalls, dass der rechte IFG mit der Funktion der Antworthemmung assoziiert ist, während Derrfuss et al. (2009) keine Lateralisierung der Aktivierungen im Bereich des inferioren frontalen Sulcus bei Aufgaben mit Anforderungen an die kognitive Flexibilität bzw. einen Antwortwechsel beschrieben. In unserer Untersuchung kam es zu einer signifikant stärkeren Aktivierung des linken IFG nach dem Training. Interessanterweise war der rechte IFG die Region, die in unserer vorherigen Studie (Pedersen et al., 2012) die stärkste Aktivierung bei den Nicht-Lernern zeigte, d.h. in der Patientengruppe, der ein Sortierwechsel nicht gelang. Dieser Befund passt gemeinsam mit den jetzigen Ergebnissen zu den Aussagen von Konishi et al. (2002), da sich die Patienten durch das Training in Bezug auf den Wechsel der Sortierregel signifikant verbesserten (erfolgreiche Aktualisierung der Regel = linker IFG; Versuch der Inhibition nach Wechsel der Sortierregel = rechter IFG). Diese Hypothese könnte in einer weiteren Studie bei einer größeren Gruppengröße mit Möglichkeit der Subgruppierung bzgl. der Performanz überprüft werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung eine hohe Plastizität des Gehirns bei Patienten mit einer Schizophrenie, die sich in einer stärkeren Aktivierung durch ein einmaliges Training exekutiver Funktionen in dem dazugehörigen kortikalen Netzwerk zeigt. Dieser Befund steht im Einklang mit einer Vielzahl von anderen kognitiven Trainingsstudien bei Patienten mit einer paranoiden Psychose, welche in der Regel nach einer mehrwöchigen Übungsphase ebenfalls stärkere Aktivierungen umschriebener Hirnareale fanden, die mit einer Verbesserung der Leistungen in den jeweiligen Testverfahren korrelierten.

## 4.2 <sup>1</sup>H-MRS des ACC

Die positive Korrelation zwischen der NAA-Konzentration als neuronalem Integritätsmarker und der Lernleistung im WCST, bestätigt die Ergebnisse unserer ersten Spektroskopiestudie zum dynamischen WCST (Ohrmann et al., 2008). Dieser in der vorliegenden Studie erneut dargestellte Zusammenhang zwischen NAA-Werten und Lernleistung spricht dafür, dass die neurale Integrität des ACC für die Ausübung exekutiver Funktionen, insbesondere für das Set-Shifting, bei Patienten mit einer Schizophrenie eine wichtige Rolle spielt. In der Gruppe der Normprobanden hatte sich interessanterweise ein derartiger Zusammenhang mit der NAA-Konzentration im linken DLPFC ergeben (Ohrmann et al., 2008). Möglich wäre, dass der ACC eine kompensatorische Rolle spielt, da es zahlreiche Hinweise auf eine Dysfunktion des DLPFC bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose gibt (Henseler et al., 2009; Perlstein et al., 2003; Ragland et al., 2007). Minzenberger et al. (2009) konnten in einem großen Review zeigen, dass bei Patienten mit einer Schizophrenie Aktivierungsunterschiede im DLPFC bei gleichzeitigen kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen, insbesondere denen des Arbeitsgedächtnises, auftreten.

In der vorliegenden Studie war die NAA-Konzentration im ACC zwar nicht erniedrigt, aber bereits in einer der ersten Metaanalysen zu Spektroskopie-Befunden bei schizophrenen Patienten wurde darauf hingewiesen, dass aufgrund der Effektstärken Gruppengrößen über 30 erforderlich sind, um signifikante NAA-Konzentrationsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden zu finden (Steen et al., 2005). Bisher wurden in einigen Studien NAA-Reduktionen im Bereich des ACC beschreiben (Deicken et al., 1997; Ende et al., 2000; Wood et al., 2007), andere fanden dagegen keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden (Bertolino et al., 1996, 1998a, 1998b, 2003; Delamillieure et al., 2002). In einer aktuellen Übersichtsarbeit, die bisherigen Befunde spektroskopischer Untersuchungen bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose zusammenfasst, ergeben sich allerdings deutliche Hinweise auf progrediente NAA-Reduktionen auch im Bereich des ACC (Schwerk et al., 2014). In einer aktuellen Spektroskopiestudie wurden ebenfalls Hinweise auf eine Progredienz der NAA und Glx-Reduktionen im Verlauf der Erkrankung gefunden (Natsubori et al., 2013). In einer methodisch anspruchsvollen Untersuchung von Reid et al. (2010) konnte weiterhin ein Zusammenhang zwischen der Höhe der NAA-Konzentration im ACC und Stärke der funktionellen Aktivierung (BOLD-Response) bei einer kognitiven Aufgabe (Stroop-Test) gezeigt werden.

Interessanterweise war in unserer ersten Studie NAA in der Subgruppe der Nicht-Lerner im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant reduziert (Ohrmann et al., 2008). Es ist daher davon auszugehen, dass bei einer ausreichend großen Stichprobe aufgrund des Zusammenhanges zwischen Lernen und NAA-Werten, diese in der Gruppe der Nicht-Lerner ebenfalls signifikant niedriger sein würden, als die der Normprobanden. Leider war in der hiesigen Studie eine derartige Analyse aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich.

Veränderungen des glutamatergen Stoffwechsels im PFC, gemessen anhand der Spektroskopie, wurden auch von anderen Arbeitsgruppen bei Patienten mit einer schizophränen Psychose berichtet. Allerdings sind die Ergebnisse bisheriger Studien inhomogen. So beschrieben Bartha et al. (1997) sowie Théberge et al. (2007) einen erhöhten Glutamin-Spiegel im ACC bei ersterkrankten Patienten, während Théberge et al. (2002 & 2003) und unsere Arbeitsgruppe (Ohrmann et al. 2007) erniedrigte Glx-Werte im ACC bei chronisch erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen und unmedizierten ersterkrankten Patienten fanden.

In einer der aktuellsten Meta-Analyse zur Spektroskopie (Marsman et al., 2013) wurden Daten von ca. 650 Patienten mit einer schizophränen Psychose ausgewertet. Dabei ergaben sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigte Werte für Glutamat und erhöhte Konzentrationen von Glutamin im Bereich des medialen PFC. Weiterhin kam es bei den Patienten zu schnelleren Reduktionen von Glx mit höherem Lebensalter als bei Gesunden. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die glutamatergen Veränderungen bei Patienten mit einer schizophränen Psychose durch die neuroleptische Medikation vermindert werden (Goto et al., 2012).

Unsere Befunde einer reduzierten Glutamatkonzentration im ACC bei nicht signifikant reduzierten Werten für Glx entsprechen somit dem aktuellen Stand der Literatur, wobei zu berücksichtigen ist, dass die methodischen Voraussetzungen einer separaten Quantifizierung von Glutamat und Glutamin erst seit kurzem zur Verfügung stehen und die räumliche Auflösung der untersuchten Volumina keine Rückschlüsse über den glutamatergen Stoffwechsel auf Rezeptorebene erlauben (Poels et al., 2014).

Die derzeitige Glutamathypothese der Schizophrenie, die initial aufgrund klinischer Beobachtungen der Wirkung von Ketamin entwickelt wurde, geht davon aus, dass die klassischen dopaminergen Dysfunktionen, wie z.B. die dopaminerge mesolimbische Hyperaktivität und die mesokortikale Hypoaktivität eine Art „pathophysiologische Endstrecke“ sind. Den glutamatergen Dysfunktionen, insbesondere denen des NMDA-Rezeptors, wird hingegen eine ursächliche Funktion zugeordnet, die erst im weiteren Verlauf zu den bekannten dopaminergen Transmitterstörungen führt. Dabei wird von einer komplexen Interaktion dopaminerg, glutamaterg, und GABAerger Rezeptorsysteme ausgegangen (Dauvermann et al., 2014; Gruber et al., 2014; Schwartz et al., 2012). So erklären Schwartz et al. (2012) in ihrem Glutamat-Schizophrenie-Model sowohl positive als auch negative Symptome durch eine Dysfunktion der NMDA-Rezeptoren u.a. auf GABA-ergen Interneuronen, welche zu einer Hyperfunktion des mesolimbischen und einer Hypofunktion des mesokortikalen Dopaminsystems führt.

In den letzten Jahren wurden als erste therapeutische Strategien aufgrund der Glutamathypothese Glycin-Agonisten untersucht. Glycin wirkt über eine spezifische Glycin-Bindungsstellen am NMDA-Rezeptor, neben dem hauptsächlich Agonisten Glutamat, stimulierend. Dabei wurden moderate Effektstärken in Bezug auf die Reduktion der Negativsymptomatik gefunden. Erste erfolgsversprechende Versuche wurden außerdem mit Sarcosin, einem Glycin-Transporter-Inhibitor gemacht (Alberati et al., 2012; Tuominen et al., 2006; Lane et al., 2010). Auch die erstmalig vor einigen Jahren diagnostizierte Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, bei der die autoimmunologische Antikörperbildung gegen NMDA-Rezeptoren eine schizophren anmutende Symptomatik hervorruft, unterstreicht die Bedeutung der glutamatergen Transmission in der Pathophysiologie der Schizophrenie (Dalmau et al., 2008, 2011).

### **4.3 Limitierungen**

Eine der Hauptlimitierungen der vorliegenden Studie ist die fehlende Kontrollgruppe innerhalb der funktionellen Bildgebung, so dass ein direkter Vergleich der Aktivierungsmuster der Patienten mit denen gesunder Probanden nicht möglich ist. Allerdings konnten wir aufgrund unserer spektroskopischen Vorarbeiten Befunde unserer Patientengruppe mit einer Gruppe alterskorrelierter Probanden aus unserer Normprobandendatenbank vergleichen.

Weiterhin war es uns nur möglich, eine kleine Patientenstichprobe (n=12) zu untersuchen. Dies liegt u.a. daran, dass die Patienten zu einer zweimaligen Bildgebung innerhalb einer Woche motiviert werden mussten. Durch die kleine Anzahl konnten wir keine weitere Differenzierung der Gruppe bzgl. ihres Lernerstatus durchführen, wie es in den früheren Stichproben möglich war. So wäre es interessant zu sehen, ob es in der Gruppe der Nicht-Lerner, die sich in allen bisherigen behavioralen Untersuchungen schizophrener Patienten als kleine, aber stabile Subgruppe darstellte (Wiedl 1999; Wiedl et al., 2001; Kurtz & Wexler 2006), Hinweise auf eine fehlende neuronale Plastizität gibt. In unserer Vorstudie zeigten die Nicht-Lerner insbesondere stärkere Aktivierungen des IFG.

Die Patientengruppe war mit einem Durchschnittsalter von 27,5 Jahren (SD=5,9) relativ jung und 75% der Patienten waren männlich, so dass wir keine Aussagen zu Patienten im höheren Lebensalter oder zu geschlechtsspezifischen Aspekten machen können.

Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens ein atypisches Neuroleptikum, so dass eine differentielle Untersuchung des Einflusses einer Medikation nicht möglich war. Studien von Beninger et al. (2003) und Kuroki et al. (2008) konnten zeigen, dass atypische Neuroleptika auf Grund ihrer Effekte auf die kortikalen 5-HT<sub>2</sub> Rezeptoren in Kombination mit einer niedrigeren Affinität und einer schnelleren Dissoziationszeit an striatalen Dopaminrezeptoren, einen positiven Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten von schizophrenen Patienten haben. Dagegen spricht allerdings, dass weder die große CATIE Studie noch andere Untersuchungen anhand der neuropsychologischen Testbatterien einen differentiellen Effekt der atypischen Neuroleptika auf die Performanz im WCST zeigen konnten (Keefe et al., 2007). Konradi et al. (2001) haben darüber hinaus in einem Review den Effekt antipsychotischer Medikation auf die Neuroplastizität bei Patienten mit Schizophrenie untersucht und beschrieben, dass die Behandlung mit klassischen Neuroleptika zu strukturellen Veränderungen im Striatum und Ncl. accumbens führt, während bei einer atypischen neuroleptischen Medikation wesentlich subtilere und diffusere Veränderungen beobachtet werden. In Untersuchungen der Wirkung klassischer und atypischer Antipsychotika auf die glutamaterge Neurotransmission im Tiermodell über 6 Monate, ergaben sich erhöhte NMDA-Rezeptor-Bindungen nach Haloperidol-Gabe im Striatum und Nucleus accumbens, während sich nach Clozapin-Gabe nur im Nucleus accumbens erhöhte NMDA-Rezeptor-Bindungen zeigten. Die AMPA-Rezeptorzahl und die

Kainatrezeptorbindung in frontalen kortikalen Hirnarealen waren bei beiden Substanzgruppen erhöht (Schmitt et al., 2004). Welche Auswirkungen diese Rezeptorveränderungen auf die Kognition haben, wird Gegenstand weiterer Forschung sein.

Zusammenfassend unterstützen unsere Befunde Ergebnisse anderer klinischer Studien, welche gezeigt haben, dass Patienten mit einer schizophrenen Psychose durchaus lernen und so ihre kognitive Leistungsfähigkeit verbessern können. Aus neurobiologischer Sicht ist davon auszugehen, dass Patienten andere bzw. innerhalb der spezifischen kognitiven Netzwerke umschriebene Hirnareale stärker nutzen, um eine Leistungssteigerung zu erreichen. Warum diese Möglichkeiten aber individuell unterschiedlich ausgeprägt sind, ist derzeit noch nicht geklärt. Die funktionell gemessenen Aktivierungsänderungen, die wir bereits nach nur einem Lerndurchgang nachweisen konnten, lassen auf eine hohe neurale Plastizität schließen. Die vorliegenden Ergebnisse eröffnen somit zahlreiche Möglichkeiten, pharmakologische und psychotherapeutische Interventionen und ihre Auswirkungen auf kognitive Funktionen und die dazugehörigen neuronalen Netzwerke zu untersuchen. Die Remediation von Patienten mit einer schizophrenen Psychose im Bereich kognitiver, aber auch emotionaler Fähigkeiten, ist eine große therapeutische Herausforderung, gleichzeitig aber auch wesentliche Voraussetzung für eine bessere Integration und Inklusion dieser Patientengruppe. Zukünftige Untersuchungen sollten sowohl größere Fallzahlen, als auch gesunde Kontrollen einschließen. Wichtig wäre dann, in einer entsprechend großen Stichprobe zu untersuchen, welchen Einfluss Variablen wie Geschlecht, Alter, Chronizität der Erkrankung, aktuelle Psychopathologie sowie pharmakologische Interventionen auf die Lernleistung und die Plastizität des Gehirns haben.

## 5. Literaturverzeichnis

1. **Abbott C, Bustillo J** (2006) *What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update.* *Curr Opin Psychiatry* 19: 135-139
2. **Adcock RA, Dale C, Fisher M, Aldebot S, Genevsky A, Simpson GV, Nagarajan S, Vinogradov S** (2009) *When top-down meets bottom-up: auditory training enhances verbal memory in schizophrenia.* *Schizophr Bull* 35(6): 1132–1141
3. **Alberati D, Moreau JL, Lengyel J, Hauser N, Mory R, Borroni E, Pinard E, Knoflach F, Schlotterbeck G, Hainzl D, Wettstein JG** (2012) *Glycine reuptake inhibitor RG1678: a pharmacologic characterization of an investigational agent for the treatment of schizophrenia.* *Neuropharmacology* 62: 1152–1161
4. **Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz NN, Küchenhoff H** (2006) *Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 5-year follow-up study.* *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256(7): 442 – 451
5. **Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS** (1998) *“Cognitive dysmetria” as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical–subcortical–cerebellar circuitry?* *Schizophrenia Bulletin* 24(2): 203–218
6. **Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M** (1999) *Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms.* *Biological Psychiatry* 46(7): 908–920
7. **Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V** (2004) *The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review.* *Schizophr Res* 70(2-3): 117-145
8. **Bachert P, Schröder L** (2003) *Magnetic resonance imaging spectroscopy Part 1: Basics.* *Radiologe* 43(12): 1113-1126
9. **Barch DM** (2006) *What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory?* *Neuroscience* 139(1): 73–84
10. **Barré WF, Hulshoff-Pol HE, Hijman R, Mali WP, Viergever MA, Kahn RS** (1999) *Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology.* *Biological Psychiatry* 45(12): 1597–1605

11. **Bartha R, Williamson RC, Drost DJ, Malla A, Carr TJ, Cortese L, Canaran G, Rylett RJ, Neufeld RW** (1997) *Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls using proton magnetic resonance spectroscopy*. Arch Gen Psychiatry 54(10): 959–965
12. **Bellack AS, Mueser KT, Morrison RL, Tierney A, Podell K** (1990) *Remediation of cognitive deficits in schizophrenia*. American Journal of Psychiatry 147(12): 1650–1655
13. **Beninger RJ, Wasserman J, Zanibbi K, Charbonneau D, Mangels J, Beninger BV** (2003) *Typical and atypical antipsychotic medications differentially affect two nondeclarative memory tasks in schizophrenic patients: a double dissociation*. Schizophr Res 61: 281-292
14. **Berg EA** (1948) *A simple objective technique for measuring flexibility in thinking*. Journal of General Psychology 39: 15-22
15. **Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Barnett AS, Duyn JH, Moonen CT, Frank JA, Tedeschi G, Weinberger DR** (1996) *Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging*. Am J Psychiatry 153(12): 1554–1563
16. **Bertolino A, Callicot JH, Elman I, Mattay VS, Teschedi G, Frank JA, Breier A, Weinberger DR** (1998) *Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study*. Biol Psychiatry 43(9): 641–648
17. **Bertolino A., Kumra S, Callicot JH, Mattay VS, Lestz RM, Jacobsen L, Barnett IS, Duyn JH, Frank JA, Rapoport JL, Weinberger DR** (1998) *Common pattern of cortical pathology of childhood-onset and adult-onset schizophrenia as identified by proton magnetic resonance spectroscopic imaging*. Am J Psychiatry 155(10): 1376–1383
18. **Bertolino A, Weinberger DR** (1999) *Proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia*. Eur J Radiol 30(2): 132-41
19. **Bertolino A, Sciota D, Brudaglio F, Altamura M, Blasi G, Bellomo A, Antonucci N, Callicott JH, Goldberg TE, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M** (2003) *Working memory deficits and levels of N-acetylaspartate in patients with schizophreniform disorder*. Am J Psychiatry 160(3): 483–489

20. **Bonivata S, Di Salle F, Tedeschi G** (1999) *Proton MRS in neurological disorders*. Eur J Radiol 30: 125-131
21. **Bozikas VP, Andreou C** (2011) *Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature*. Aust N Z J Psychiatry 45(2): 93-108
22. **Braff DL, Heaton RK, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I, Zisook S** (1991) *The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results*. Arch Gen Psychiatry 48(10): 891-898
23. **Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Tost H, Henn FA** (2002) *Functional and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR spectroscopic imaging in chronic schizophrenia*. Eur Neuropsychopharmacol 12(2): 145-152
24. **Brekke JS, Kohrt B, Green MF** (2001) *Neuropsychological functioning as a moderator of the relationship between psychosocial functioning and the subjective experience of self and life in schizophrenia*. Schizophr Bull 27(4): 697-708
25. **Brickenkamp R** (2002) *Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen Bern Toronto Seattle, 9 Aufl.
26. **Brosius F** (2006) *SPSS 14*. Mitp-Verlag, Heidelberg, 1 Aufl.
27. **Browning M, Holmes EA, Charles M, Cowen PJ, Harmer CJ** (2012) *Using attentional bias modification as a cognitive vaccine against depression*. Biol Psychiatry 72(7): 572-579
28. **Buchsbaum BR, Greer S, Chang W, Berman KF** (2005) *Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes*. Human Brain Mapping 25(1): 35– 45
29. **Buzsaki G** (2011) *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, New York, 1 Aufl.
30. **Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Jones K, Frank JA, Goldberg TE, Weinberger DR** (1999) *Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI*. Cereb Cortex 9: 20–26
31. **Charlton RA, McIntyre DJ, Howe FA, Morris RG, Markus HS** (2007) *The relationship between white matter brain metabolites and cognition in normal aging: the GENIE study*. Brain Res 1164: 108-116

32. **Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M** (2006) *Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging*. *Neuroscience* 139: 209-221
33. **Dahlin E, Neely AS, Larsson A, Bäckman L, Nyberg L** (2008) *Transfer of learning after updating training mediated by the striatum*. *Science* 320(5882): 1510-1512
34. **Dale CL, Findlay AM, Adcock RA, Vertinski M, Fisher M, Genevsky A, Aldebot S, Subramaniam K, Luks TL, Simpson GV, Nagarajan SS, Vinogradov S** (2010) *Timing is everything: neural response dynamics during syllable processing and its relation to higher-order cognition in schizophrenia and healthy comparison subjects*. *Int J Psychophysiol* 75(2): 183–193
35. **Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR** (2008) *Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies*. *Lancet Neurol* 7(12): 1091-1098
36. **Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R** (2011) *Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis*. *Lancet Neurol* 10(1): 63-74
37. **Danielsen ER, Ross B** (1999) *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases*. Marcel Dekker, New York, S. 285-288
38. **Dauvermann MR, Whalley HC, Schmidt A, Lee GL, Romaniuk L, Roberts N, Johnstone EC, Lawrie SM, Moorhead TW** (2014) *Computational Neuropsychiatry - Schizophrenia as a Cognitive Brain Network Disorder*. *Front Psychiatry* 25: 5-30
39. **Deicken RF, Merrin EL, Floyd TC, Weiner MW** (1995) *Correlation between left frontal phospholipids and Wisconsin Card Sort Test performance in schizophrenia*. *Schizophr Res* 14(2): 177–181
40. **Deicken RF, Zhou L, Corwin F, Vinogradov S, Weiner MW** (1997) *Decreased left frontal lobe N-acetylaspartate in schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 154(5): 688–690
41. **Delamillieure P, Constans JM, Fernandez J, Brazo P, Benali K, Courtheoux P, Thibaut F, Petit M, Dollfus S** (2002) *Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in schizophrenia: investigations of the right and left hippocampus, thalamus, and prefrontal cortex*. *Schizophr Bull* 28(2): 329–339

42. **Derrfuss J, Brass M, Neumann J, von Cramon DY** (2005) *Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: meta-analyses of switching and Stroop studies*. Hum Brain Mapp 25(1): 22-34
43. **Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhaut F** (2012) *Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia*. J Neurosci 32(1): 12-20
44. **De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley J, Francis GS, Antel JP, Arnold DL** (1998) *Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study*. Brain 121(8): 1469-1477
45. **Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, Prasad KM, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS** (2010) *Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial*. Arch Gen Psychiatry 67(7): 674-682
46. **Eack SM, Pogue-Geile MF, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS** (2011) *Mechanisms of functional improvement in a 2-year trial of cognitive enhancement therapy for early schizophrenia*. Psychol Med 41(6):1253-1261
47. **Edwards BG, Barch DM, Braver TS** (2010) *Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control*. Front Hum Neurosci 26(4): 32
48. **Eickhoff S, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K** (2005)  
*A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data*. NeuroImage 25(4): 1325-1335
49. **Eickhoff SB, Paus T, Caspers S, Grosbras MH, Evans A, Zilles K, Amunts K** (2007) *Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited*. NeuroImage 36(3): 511-521
50. **Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA** (2000) *Effects of age, medication, and illness duration in the N-acetylaspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia*. Schizophr Res 41(3): 389–395
51. **Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, Palmer BW, Patterson T, Jeste DV** (2003) *The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenic patients*. Biol Psychiatry 53(5): 422–430

52. **Fassbender C, Murphy K, Foxe JJ, Wylie GR, Javitt DC, Robertson IH, Garavan H** (2004) *A topography of executive functions and their interactions revealed by functional magnetic resonance imaging*. *Brain Res Cogn Brain Res* 20(2): 132-143
53. **Ferguson KJ, Mac Lulich AM, Marshall I, Deary IJ, Starr JM, Seckl JR, Wardlaw JM** (2002) *Magnetic resonance spectroscopy and cognitive function in healthy elderly men*. *Brain* 125(12): 2743-2749
54. **Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L** (2005) *A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia*. *Neuropsychol Rev* 15(2): 73-95
55. **Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME** (2012) *Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence*. *BMC Psychiatry* 12: 64
56. **Fisher M, Holland C, Merzenich MM, Vinogradov S** (2009) *Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 166(7): 805–811
57. **Fisher M, Holland C, Subramaniam K, Vinogradov S** (2010) *Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: an interim report on the effects 6 months later*. *Schizophr Bull* 36(4): 869–879
58. **Fiszdon JM, McClough JF, Silverstein SM, Bell MD, Jaramillo JR, Smith TE** (2006) *Learning potential as a predictor of readiness for psychosocial rehabilitation in schizophrenia*. *Psychiatry Research* 143(2-3): 159–166
59. **Foong J, Rozewicz L, Davie CA, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA** (1999) *Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(1): 45-50
60. **Friedman SD, Brooks WM, Jung RE, Chiulli SJ, Sloan JH, Montoya BT, Hart BL, Yeo RA** (1999) *Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic brain injury*. *Neurology* 52(7): 1384-1391
61. **Gaebel W, Falkai P** (2006) *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. In: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg) S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Steinkopff Verlag, Heidelberg, Bd1
62. **Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI** (2005) *Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional*

- neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. Hum Brain Mapp* 25(1): 60-69
63. **Goff DC** (2000) *Glutamate receptors in schizophrenia and antipsychotic drugs* In: Lidow MS (Hrsg.) *Neurotransmitter receptors in actions of antipsychotic medication*. CRC Press, Boca Raton London New York Washington DC, S.121-136
  64. **Goff DC, Coyle JT** (2001) *The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. M J Psychiatry* 158(9): 1367-1377
  65. **Goldberg TE, Ragland JD, Gold JM, Bigelow LB, Torrey EF, Weinberger DR** (1990) *Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry.* 47(11): 1066-1072
  66. **Goldberg TE, Green MF** (2002) *Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview* In: Davis KL, Charney DS, Coyle JT, Nemeroff C (Hrsg.) *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, S. 657–669
  67. **Goto N, Yoshimura R, Kakeda S, Nishimura J, Moriya J, Hayashi K, Katsuki A, Hori H, Umene-Nakano W, Ikenouchi-Sugita A, Korogi Y, Nakamura J** (2012) *Six-month treatment with atypical antipsychotic drugs decreased frontal-lobe levels of glutamate plus glutamine in early-stage first-episode schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat* 8: 119–122
  68. **Govindaraju V, Young K, Maudsley AA** (2000) *Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. NMR Biomed* 13(3): 129-153
  69. **Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV** (2001) *Dissociating anxiety from pain: mapping the neuronal marker N-acetyl aspartate to perception distinguishes closely interrelated characteristics of chronic pain. Mol Psychiatry* 6(3): 256-260
  70. **Grachev ID, Apkarian AV** (2002) *Multi-chemical networking profile of the living human brain: potential relevance to molecular studies of cognition and behavior in normal and diseased brain. J Neural Transm* 109(1): 15-33
  71. **Green MF, Ganzell S, Satz P, Vaclav JF** (1992) *Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: remediation of a stubborn deficit. American Journal of Psychiatry* 149(1): 62-67
  72. **Green MF** (1996) *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry* 153(3): 321-330

73. **Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J** (2000) *Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”?* Schizophr Bull 26(1): 119–136
74. **Green MF, Kern RS, Heaton RK** (2004) *Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS.* Schizophr Res 72(1): 41-51
75. **Gruber O, Chadha Santucci A, Aach H** (2014) *Magnetic Resonance Imaging in Studying Schizophrenia, Negative Symptoms, and the Glutamate System.* Front Psychiatry 5: 32
76. **Harvey PD, Parrella M, White L, Mohs RC, Davidson M, Davis KL** (1999) *Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia.* Schizophr Research 35(1): 77-84
77. **Heaton RK** (1981) *Wisconsin Card Sorting Test Manual.* Psychological Assessment Resources, Odessa Florida
78. **Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G** (1993) *Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Manual Revised And Expanded.* Psychological Assessment Resources. Odessa Florida
79. **Heinrichs RW, Zakzanis KK** (1998) *Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence.* Neuropsychology 12(3): 426-445
80. **Heinze S, Sartory G, Müller BW, de Greiff A, Forsting M, Jüptner M** (2006) *Neural activation during successful and unsuccessful verbal learning in schizophrenia.* Schizophr Res. 83(2-3): 121-130
81. **Helmstaedter C, Durwen HF** (1990) *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen.* Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie 141: 21-30
82. **Henseler I, Falkai P, Gruber O** (2009) *A systematic fMRI investigation of the brain systems subserving different working memory components in schizophrenia.* Eur J Neurosci 30: 693–702
83. **Hoff AI, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE** (2005) *Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia.* Schizophrenia Research 78(1): 27-34
84. **Hooker CI, Bruce L, Fisher M, Verosky SC, Miyakawa A, Vinogradov S** (2012) *Neural activity during emotion recognition after combined cognitive plus social cognitive training in schizophrenia.* Schizophr Res 139(1-3): 53-59

85. **Horn W** (1983) *Leistungsprüfungssystem (LPS), Handanweisung*. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen Bern Toronto Seattle, 2. Aufl.
86. **Huang W, Alexander GE, Chang L, Shetty HU, Krasuski JS, Rapoport SI, Schapiro MB** (2001) *Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease*. *Neurology* 57(4): 626-632
87. **Jessen F, Block W, Träber F, Keller E, Flacke S, Lamerichs R, Schild HH, Heun R** (2001) *Decrease of N-acetylaspartate in the MTL correlates with cognitive decline of AD patients*. *Neurology* 57(5): 930-932
88. **Jitoku D, Yoshikawa T** (2013) *Genetics of schizophrenia*. *Nihon Rinsho* 71(4): 599-604
89. **Johnson-Selfridge M, Zalewski C** (2001): *Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings*. *Schizophr Bull* 27(2): 305-316
90. **Jung RE, Yeo RA, Chiulli SJ, Sibbit WL, Weers DC, Hart BL, Brooks WM** (1999) *Biochemical markers of cognition: a proton MR spectroscopy study of normal human brain*. *Neuroreport* 10(16): 3327-3331
91. **Jung RE, Brooks WM, Yeo RA, Chiulli SJ, Weers DC, Sibbit WL Jr** (1999) *Biochemical markers of intelligence: a proton MR spectroscopy study of normal human brain*. *Proc Biol Sci* 266(1426): 1375-1379
92. **Jung RE, Yeo RA, Chiulli SJ, Sibbit WL, Jr, Brooks WM** (2000) *Myths of neuropsychology: intelligence, neurometabolism, and cognitive ability*. *Clin Neuropsychol* 14(4): 535-545
93. **Kantrowitz JT, Malhotra AK, Cornblatt B, Silipo G, Balla A, Suckow RF, , D'Souza C, Saks J, Woods SW, Javitt DC** (2010) *High dose D-serine in the treatment of schizophrenia*. *Schizophr Res* 121: 125–130
94. **Kasper S, Volz HP** (2009) *Psychiatrie und Psychotherapie compact - Das gesamte Facharztwissen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2. Aufl., S. 102-104
95. **Kawasaki Y, Maeda Y, Suzuki M, Urata K, Higashima M, Kiba K, Yamaguchi N, Matsuda H, Hisada K** (1993) *SPECT analysis of regional cerebral blood flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test*. *Schizophr Res* 10(2): 109-116
96. **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA** (1987) *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. *Schizophr Bull* 13(2): 261-276

97. **Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA, CATIE Investigators, Neurocognitive Working Group** (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 64(6): 633-647
98. **Keevil S** (2001) *Magnetic resonance imaging in medicine*. *Physics Education* 36(6): 476-485
99. **Kerns JG, Cohen JD, Mac Donald AW, Johnson MK, Stenger VA, Aizenstein H, Carter CS** (2005) *Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia*. *American Journal of Psychiatry* 162(10): 1833-1839
100. **Kikuchi S, Kubota F, Hattori S, Oya N, Mikuni M** (2001) *A study of the relationship between metabolism using 1H-MRS and function using several neuropsychological tests in temporal lobe epilepsy*. *Seizure* 10(3): 188-193
101. **Kim SG, Ogawa S** (2012) *Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals*. *J Cereb Blood Flow Metab* 32(7): 1188-1206
102. **Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, Gillberg CG, Forssberg H, Westerberg H** (2005) *Computerized training of working memory in children with ADHD—a randomized, controlled trial*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(2): 177-186
103. **Klingberg T** (2010) *Training and plasticity of working memory*. *Trends Cogn Sci* 14(7): 317-324
104. **Klose U** (1990) *In vivo proton spectroscopy in presence of eddy currents*. *Magn Reson Med* 14(1): 26-30
105. **Koch K, Wagner G, Nenadic I, Schachtzabel C, Roebel M, Schultz C, Axer M, Reichenbach JR, Sauer H, Schlösser RG** (2007) *Temporal modeling demonstrates preserved overlearning processes in schizophrenia. An fMRI Study*. *Neuroscience*. 146(4): 1474-1483
106. **Koch K, Wagner G, Schachtzabel C, Schultz C, Sauer H, Schlösser RG** (2010) *Association between learning capabilities and practice-related activation changes in schizophrenia*. *Schizophr Bull* 36(3): 486-495

107. **Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kameyama M, Nakahara K, Sekihara K, Miyashita Y** (1998) *Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting*. *Nat Neurosci* 1: 80–84
108. **Konishi S, Hayashi T, Uchida I, Kikyo H, Takahashi E, Miyshita Y** (2002) *Hemispheric asymmetry in human lateral prefrontal cortex during cognitive set shifting*. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(11): 7803-7808
109. **Konradi C, Heckers S** (2001) *Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia*. *Biol Psychiatry* 50(10): 729–742
110. **Krystal JH, D’Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman R, Charney DS, Abi-Saab W, Madonick S** (1999) *NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies for neuropsychiatric disorders*. *Harv Rev Psychiatry* 7(3): 125-133
111. **Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME** (2007) *A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia*. *J Psychiatr Res* 41(1-2): 15-30
112. **Kuroki T, Nagaoa N, Nakaharaa T** (2008) *Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin–dopamine hypothesis*. *Prog Brain Res* 172: 199-212
113. **Kurtz MM, Wexler BE** (2006) *Differences in performance and learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: do they reflect distinct neurocognitive subtypes with distinct functional profiles?* *Schizophr Res* 81(2-3): 167-171
114. **Laird AR, Robinson JL, McMillan KM, Tordesillas-Gutiérrez D, Moran ST, Gonzales SM, Ray KL, Franklin C, Glahn DC, Fox PT, Lancaster JL** (2010) *Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: validation of the Lancaster transform*. *Neuroimage* 51(2): 677-683
115. **Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT** (2000) *Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping*. *Human Brain Mapping* 10(3): 120-131
116. **Lancaster JL, Tordesillas-Gutiérrez D, Martinez M, Salinas F, Evans A, Zilles K, Mazziotta JC, Fox PT** (2007) *Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template*. *Human Brain Mapping* 28(11): 1194–1205

117. **Lane HY, Lin CH, Huang YJ, Liao CH, Chang YC, Tsai GE** (2010) *A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and D-serine add-on treatment for schizophrenia.* *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 451–660
118. **Laurens KR, Ngan ETC, Bates AT, Kiehl KA, Liddle PF** (2003) *Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia.* *Brain* 126(3): 610-622
119. **Leypoldt F** (2013) *Autoimmune Enzephalitiden.* *Fortschr Neurol Psychiatr* 81(9): 523-538
120. **Lie CH, Specht K, Marshall JC, Fink GR** (2006) *Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test.* *Neuroimage* 30(3): 1038-1049
121. **Liu Z, Tam WC, Xie Y, Zhao J** (2002) *The relationship between regional cerebral blood flow and the Wisconsin Card Sorting Test in negative schizophrenia.* *Psychiatry Clin Neurosci* 56(1): 3-7
122. **Malla AK, Norman RM, Manchanda R, Townsend L** (2002) *Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis.* *Psychol Med* 32(6): 1109–1119
123. **Malmo HP** (1974) *On frontal lobe functions: psychiatric patient controls.* *Cortex* 10(3): 231-237
124. **Manschreck T, Boshes RA** (2007) *The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy.* *Harv Rev Psychiatrie* 15(5): 245-258
125. **Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DWJ, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE** (2013) *Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of <sup>1</sup>H-MRS studies.* *Schizophr Bull* 39(1): 120–129
126. **Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gastó C** (2002) *Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome.* *Psychotherapy and Psychosomatics* 71(1): 39–46
127. **Massana G, Gasto C, Junuque C, Mercader JM, Gomez B, Massana J, Torres X, Salamero M** (2002) *Reduced levels of creatine in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with 1(H) magnetic resonance spectroscopy.* *Neuroimage* 16: 836-842
128. **McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J** (2008) *Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence and mortality.* *Epidemiol Rev* 30: 67-76

129. **McGurk SR, Meltzer HY** (2000) *The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia*. Schizophr Res 45(3): 175-184
130. **McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT** (2007) *A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia*. Am J Psychiatry 164(12): 1791–1802
131. **Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ** (2009) *Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review*. Neuropsychology 23(3): 315-336
132. **Minzenberger MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC** (2009) *Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 66(8): 811-822
133. **Moffet JR, Namboodiri MA** (1995) *Differential distribution of N-acetylaspartylglutamate and N-acetylaspartate immunoreactivities in rat fore-brain*. J Neurocytol 24(6): 409-433
134. **Moghaddam B, Javitt D** (2012) *From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment*. Neuropsychopharmacology 37(1): 4–15
135. **Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A** (2001) *Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging*. J Neurosci 21(19): 7733-7741
136. **Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J** (2006) *Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions*. Ann Neurol 59(2): 257-264
137. **Munro JC, Russel AJ, Murray RM, Kerwin RW, Jones PB** (2002) *IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21 years follow-up*. Acta Psychiatr Scand 106(2): 139-142
138. **Naber D, Lambert M** (2009) *The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians*. CNS Drugs 23(8): 649-659
139. **Natsubori T, Inoue H, Abe O, Takano Y, Iwashiro N, Aoki Y, Koike S, Yahata N, Katsura M, Gono W, Sasaki H, Takao H, Kasai K, Yamasue H** (2013) *Reduced Frontal Glutamate + Glutamine and N-Acetylaspartate Levels in Patients with Chronic Schizophrenia but not in Those at Clinical High Risk for Psychosis or With First-Episode Schizophrenia*. Schizophr Bull Epub ahead of print, <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org>, Zugriff vom 10.09.2013

140. **Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK** (2004) *Identification of separable cognitive factors in schizophrenia*. Schizophr Res 72(1): 29–39
141. **Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T** (2004) *Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory*. Nat Neurosci 7(1):75-79
142. **Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Pedersen A, Spitzberg K, Kersting A, Rothermund M, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B** (2007) *Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naïve and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study*. J Psychiatr Res 41(8): 625-634
143. **Ohrmann P, Kugel H, Bauer J, Siegmund A, Kölkebeck K, Suslow T, Wiedl KH, Rothermundt M, Arolt V, Pedersen A** (2008) *Learning potential on the WCST in schizophrenia is related to the neuronal integrity of the anterior cingulate cortex as measured by proton magnetic resonance spectroscopy*. Schizophr Res 106(2-3): 156-163
144. **Oldfield RC** (1971) *The assessment of analysis of handedness: The Edinburgh Inventory*. Neuropsychologia 9(1): 97–113
145. **Ortuno F, Moreno-Iniguez M, Millan M, Soutullo CA, Bonelli RM** (2006) *Cortical blood flow during rest and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia*. Wien Med Wochenschr 156(7-8): 179-184
146. **Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry PD** (2005) *Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin 31(3): 672–696
147. **Pedersen A, Wiedl KH, Ohrmann P** (2009) *Neurobiological correlates of learning potential in healthy subjects and schizophrenic patients*. Journal of Cognitive Education and Psychology 8(1): 81–90
148. **Pedersen A, Wilmsmeier A, Wiedl K.H., Bauer J, Kueppers K, Koelkebeck K, Kohl W, Kugel H, Arolt V, Ohrmann P** (2012) *Anterior cingulate cortex activation is related to learning potential on the WCST in schizophrenia patients*. Brain Cogn 79(3): 245-251
149. **Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD** (2003) *Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia*. Biol Psychiatry 53(1): 25–38

150. **Pickuth D** (1998) *Klinische Radiologie systematisch. Diagnostische Radiologie, Nuklearmedizin, Strahlentherapie in 2 Bänden*. Uni-Med Verlag, Bremen, 1. Aufl.
151. **Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, Abi-Dargham A, Girgis RR** (2013) *Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery*. *Mol Psychiatry* 19(1): 20–29
152. **Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Javitt DC, Lieberman JA, Abi-Dargham A, Girgis RR** (2014) *Glutamatergic abnormalities in schizophrenia: a review of proton MRS findings*. *Schizophr Res* 152(2-3): 325-332
153. **Prentice KJ, Gold JM, Buchanan RW** (2008) *The Wisconsin Card Sorting impairment in schizophrenia is evident in the first four trials*. *Schizophr Res* 106(1): 81-87
154. **Provencher SW** (1993) *Estimate of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra*. *Magn Reson Med* 30(6): 672-679
155. **Ragland JD, Yoon J, Minzenberg MJ, Carter CS** (2007) *Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism*. *Int Rev Psychiatry* 19(4): 417-427
156. **Reid MA, Stoeckel LE, White DM, Avsar KB, Bolding MS, Akella NS, Knowlton RC, den Hollander JA, Lahti AC** (2010) *Assessments of function and biochemistry of the anterior cingulate cortex in schizophrenia*. *Biol Psychiatry* 68(7): 625-633
157. **Riehemann S, Volz HP, Stützer P, Smesny S, Gaser C, Sauer H** (2001) *Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test – a fMRI study*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuosci* 251(2): 66-71
158. **Robbins, TW** (2007) *Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications*. *Philosophical Transactions of Royal Society B* 362(1481): 917–932
159. **Ross B, Michaelis T** (1994) *Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy*. *Magn Reson Q* 10(4): 191-247
160. **Ross BD, Bluml S, Cowan R, Danielsen E, Farrow N, Gruetter R** (1997) *In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: the biophysical basis of dementia*. *Biophys Chem* 68(1-3): 161–172

161. **Ross AJ, Sachdev PS** (2004) *Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research*. Brain Res Rev 44(2-3): 83-102
162. **Ross AJ, Sachdev PS, Wen W, Valenzuela MJ, Brodaty H** (2005) *Cognitive correlates of 1H MRS measures in the healthy elderly brain*. Brain Res Bull 66(1): 9-16
163. **Rowe J, Hughes L, Eckstein D, Owen AM** (2008) *Rule-selection and action-selection have a shared neuroanatomical basis in the human prefrontal and parietal cortex*. Cerebral Cortex 18: 2275–2285
164. **Rowland LM, Kontson K, West J, Edden RA, Zhu H, Wijtenburg SA, Holcomb HH, Barker PB** (2013) *In vivo measurements of glutamate, GABA, and NAAG in schizophrenia*. Schizophr Bull 39(5): 1096-1104
165. **Rueda, MR Rothbart MK, McCandliss BD, Saccomanno L, Posner MI** (2005) *Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention*. Proc Natl Acad Sci USA. 102(41): 14931–14936
166. **Rüsch N, Tebartz van Elst L, Valerius G, Büchert M, Thiel T, Ebert D, Hennig J, Olbrich HM** (2008) *Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia*. Schizophr Res 99(1-3): 155-163
167. **Rushworth MF, Hadland KA, Paus T, Sipila PK** (2002) *Role of the human medial frontal cortex in task switching: a combined fMRI and TMS study*. J Neurophysiol 87(5): 2577-2592
168. **Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ, van der Grond J** (2000) *Cerebral metabolic changes in patients with a symptomatic occlusion of the internal carotid artery: a longitudinal 1H magnetic resonance spectroscopy study*. J Magn Reson Imaging 11(3): 279–286
169. **Salibi NM, Brown MA** (1997) *Clinical MR spectroscopy: First principles*. Wiley-Liss, New York, 1. Auflage
170. **Schlösser RG, Wagner G, Sauer H** (2006) *Assessing the working memory network: studies with functional magnetic resonance imaging and structural equation modeling*. Neuroscience 139(1): 91–103
171. **Schmitt A, May B, Müller B, Zink M, Braus DF, Henn FA** (2004) *Die Wirkung von Antipsychotika auf glutamaterge Neurotransmission im Tiermodell*. Der Nervenarzt 75(1): 16-22
172. **Schuff N, Ezekiel F, Gamst AC, Amend DL, Capizzano AA, Maudsley AA, Weiner MW** (2001) *Region and tissue differences of metabolites in normally*

- aged brain using multislice 1H magnetic resonance spectroscopic imaging.* Magn Reson Med 45(5): 899-907
173. **Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM** (2012) Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 3: 195
  174. **Schwerk A, Alves FD, Pouwels PJ, van Amelsvoort T** (2014) *Metabolic alterations associated with schizophrenia: a critical evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy studies.* *J Neurochem* 128(1): 1-87
  175. **Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen WS, Woods BT, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT** (1994) *Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia.* *Biological Psychiatry* 35: 235–246
  176. **Sergi MJ, Kern RS, Mintz J, Green MF** (2005) *Learning potential and the prediction of work skill acquisition in schizophrenia.* *Schizophrenia Bulletin* 31(4): 67–72
  177. **Shallice T, Burgess WT, Frith CD** (1991): *Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia?* *Psychol Med* 21(3): 661-673
  178. **Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW** (2001) *A review of MRI findings in schizophrenia.* *Schizophr Res* 49(1-2): 1-52
  179. **Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ** (2012) *Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia.* *Neurosci Biobehav Rev.* 36(4): 1342-1356
  180. **Smith AB, Taylor E, Brammer M, Rubia K** (2004) *Neural correlates of switching set as measured in fast, event-related functional magnetic resonance imaging.* *Hum Brain Mapp* 21: 247-256
  181. **Soher BJ, van Zijl PC, Duyn JH, Barker PB** (1996) *Quantitative proton MR spectroscopic imaging of the human brain.* *Magn Reson Med* 35(3): 356-363
  182. **Stegen P, Wunsch C, Kauffmann G** (2001) *Magnetresonanztomographie* In: Kauffmann G, Moser E, Sauer R (Hrsg) *Radiologie.* Urban & Fischer Verlag, München Stuttgart Jena Lübeck Ulm, 2. Aufl.
  183. **Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA** (2005) *Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis.* *Neuropsychopharmacology* 30(11): 1949–1962

184. **Subramaniam K, Luks TL, Fisher M, Simpson GV, Nagarajan S, Vingradov S** (2012) *Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia*. *Neuron* 73(4): 842-853
185. **Szeszko PR, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Goldman RS, Reiter G, Wu H, Lieberman JA** (2000) *Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia*. *Schizophrenia Research* 43(2-3): 97-108
186. **Tanaka Y, Obata T, Sassa T, Yoshitome E, Asai Y, Ikehira H, Suhara T, Okubo Y, Nishikawa T** (2006) *Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction*. *Psychiatry Clin Neurosci* 60(3): 365-372
187. **Tewes U** (1991) *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. Revision*. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen Bern Toronto Seattle
188. **Théberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, Neufeld RW, Rogers J, Pavlosky W, Schaefer B, Densmore M, Al-Semaan Y, Williamson PC** (2002) *Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers*. *Am J Psychiatry* 159(11): 1944-1966
189. **Théberge J, Al-Semaan Y, Williamson PC, Menon RS, Neufeld RW, Rajakumar N, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ** (2003) *Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0 T proton MRS*. *Am J Psychiatry* 160(12): 2231-2233
190. **Théberge J, Williamson KE, Aoyama N, Drost DJ, Machanda R, Malla AK, Northcott S, Menon RS, Neufeld RWJ, Rajakumar N, Pavlovsky W, Densmore M, Schaefer B, Williamson PC** (2007) *Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia*. *Br J Psychiatry* 191: 325-334
191. **Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ, Kennedy JL** (2010) *Genetics in schizophrenia: where are we and what next?* *Dialogues Clin Neurosci* 12(3): 289-303
192. **Toone BK, Okocha CI, Sivakumar K, Syed GM** (2000) *Changes in regional cerebral blood flow due to cognitive activation among patients with schizophrenia*. *Br J Psychiatry* 177: 222-228
193. **Tsai G, Coyle JT** (1995) *N-acetylaspartate in neuropsychiatric disorders*. *Prog Neurobiol* 46(5): 531-540

194. **Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K** (2006) *Glutamatergic drugs for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev (2): CD003730.
195. **Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M** (2002) *Automated anatomical labelling of activations in Spm using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single subject brain*. Neuroimage 15(1): 273-289
196. **Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M** (1993) *Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types*. J Neurosci 13(3): 981–989
197. **Valenzuela MJ, Sachdev PS, Wen W, Shnier R, Brodaty H, Gillies D** (2000) *Dual voxel proton magnetic resonance spectroscopy in the healthy elderly: sub-cortical-frontal axonal N-acetylaspartate levels are correlated with fluid cognitive abilities independent of structural brain changes*. Neuroimage 12(6): 747-756
198. **Van Raalten TR, Ramsey NF, Jansma JM, Jager G, Kahn RS** (2008) *Automatization and working memory capacity in schizophrenia*. Schizophrenia Research 100(1-3): 61-171
199. **Vance ALA, Velakoulis D, Maruff P, Wood ST, Desmond P, Pantelis C** (2006) *Magnetic resonance spectroscopy and schizophrenia: what have we learn?* Aust N Z J Psychiatry 34(1): 14–25
200. **Vinogradov S, Fisher M, de Villers-Sidani E** (2012) *Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness*. Neuropsychopharmacology 37(1): 43-76
201. **Volz HP, Gaser C, Häger F, Rzanny R, Mentzel HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H** (1997) *Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test – a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics*. Psychiatry Res 75(3): 145-157
202. **Wagner BR** (1968) *The training of attending and abstracting responses in chronic schizophrenics*. J Exp Res Pers 3: 77–88
203. **Watzke S, Brieger P, Schottke H, Wiedl KH** (2008) *A longitudinal study of learning potential and rehabilitation outcome in schizophrenia*. Psychiatric Serv 59(3): 248–255
204. **Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR** (2000) *Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect*. Arch Gen Psychiatry 57(9): 907-913

205. **Weickert TW, Goldberg TE, Callicott JH, Chen Q, Apud JA, Das S, Zolnick BJ, Egan MF, Meeter M, Myers C, Gluck MA, Weinberger DR, Mattay VS** (2009) *Neural correlates of probabilistic category learning in patients with schizophrenia*. *J Neurosci* 29(4): 1244-1254
206. **Weinberger DR, Berman KF, Zec RF** (1986) *Physiologic dysfunction of dorso-lateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence*. *Arch Gen Psychiatry* 43(2): 114-124
207. **Weinberger DR, Berman KF, Daniel DG** (1991) *Prefrontal Cortex Dysfunction in Schizophrenia*. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL (Hrsg) *Frontal Lobe Function and Dysfunction*. Oxford University Press, New York, S. 275-287
208. **Wiedl KH, Wienöbst J, Schöttke H, Kauffeldt S** (1999) *Differentielle Aspekte kognitiver Remediation bei schizophran Erkrankten auf Grundlage des Wisconsin Card Sorting Tests*. *Zeitschrift für klinische Psychologie und Psychotherapie* 28(3): 214-219
209. **Wiedel KH** (1999) *Assessing cognitive modifiability as a supplement to readiness for rehabilitation in schizophrenia patients*. *Psychiatric Services* 50: 1411–1419
210. **Wiedl KH, Wienobst J, Schoettke HH, Green MF, Nuechterlein KH** (2001) *Attentional characteristics of schizophrenia patients differing in learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test*. *Schizophrenia Bulletin* 27(4): 687–695
211. **Wienöbst J** (1993) *WCST-Leistung und Trainingserfolg*. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Universität Osnabrück, Fachbereich Psychologie
212. **Wilmsmeier A, Ohrmann P, Suslow T, Siegmund A, Koelkebeck K, Rothermundt M, Kugel H, Arolt V, Bauer J, Pedersen A** (2010) *Neural correlates of set shifting: decomposing executive functions in schizophrenia*. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 35(5): 321-329
213. **Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T** (1997) *Handanweisung zu SKID-I und –II: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (Achse I und II)*. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen Bern Toronto Seattle
214. **Wobrock T, Scherk H, Falkai H** (2005) *Magnetresonanztomographie bei Schizophrenie*. *Radiologe* 45: 124-136
215. **Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, Desmond P, Pantelis C** (2003) *Proton magnetic resonance spectroscopy in first-*

- episode psychosis and ultra-high-risk individuals. Schizophrenia Bulletin* 29(4): 831–43
216. **Wood S, Yücel M, Wellard R, Harrison B, Clarke K, Fornito A, Velakoulis D, Pantelis C** (2007) *Evidence for neuronal dysfunction in the anterior cingulate of patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study at 3 T. Schizophr Res* 94(1–3): 328–331
217. **Woonings FM, Appelo MT, Kluiters H, Slooff CJ, van den Bosch RJ** (2002) *Learning (potential) and social functioning in schizophrenia. Schizophr Res* 59(2-3): 287-296
218. **Yacubian J, de Castro CC, Ometto M, Barbosa E, de Camargo C, Tavares H, Cerri GG, Gattaz W** (2002) *<sup>31</sup>P-spectroscopy of frontal lobe in schizophrenia: alterations in phospholipid and high-energy phosphate metabolism. Schizophr Res* 58(2-3): 117–122

## 6. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Patricia Ohrmann, Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster, welche mir dieses Dissertationsthema überlassen hat. Ihre vorbildliche Betreuung war von Geduld, Kompetenz, Engagement und Herzlichkeit geprägt. Eine bessere Betreuung bei einer Dissertation kann es wohl kaum geben!

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster, danke ich für die Möglichkeit, die Dissertation im Rahmen seiner Klinik anfertigen zu können.

Des Weiteren möchte ich mich recht herzlich bei Dipl. psych. Waldemar Kohl bedanken, welcher mir sowohl in statistischen, als auch in technischen Fragen stets kompetent zur Seite stand, und nicht müde wurde mir meine zahlreichen Fragen geduldig und präzise zu beantworten.

Auch Prof. Dr. phil. Anya Pedersen, Dr. Jochen Bauer, Dr. med. Andreas Wilmsmeier, Dipl. psych. Kerstin Küppers, Dipl. psych. Jana Wehnes, Dipl. psych. Stefanie Brimmers und Dipl. psych. Julika Salaschek möchte ich für Ihre engagierte und stets sehr freundliche Unterstützung und Beratung sehr danken.

Ohne all diese Menschen gäbe es diese Arbeit nicht. Vielen Dank!

## 7. Lebenslauf

# I. Anhang

## *1.1 Abkürzungsverzeichnis*

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AC-PC-Linie	Horizontale Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Brodman-Areal
BOLD	Blood oxygen level dependency
CATIE	Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness
Cho	Cholin und Phosphocholin
d	Effektgröße für Mittelwertunterschiede zwischen zwei Gruppen mit gleichen Gruppengrößen sowie gleichen Gruppenvarianzen
D <sub>1-3</sub>	Dopaminrezeptoren
D2	Aufmerksamkeits- Belastungstest
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EPI	Echo Planar Imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GENIE-Studie	St. George's Neuropsychology and Imaging in the Elderly study
Glx	Glutamat und Glutamin
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest
<sup>1</sup> H-MRS	Protonen – Magnetresonanztomographie
5-HT <sub>2A</sub> Rezeptor	5-Hydroxytryptamin Rezeptor, Familie 2 Subtyp A
ICD 10	International Classification of Diseases, 10th edition
IU	Unwillkürliche Einheit
k	Anzahl der Voxel
Kr	Kreatin und Phosphokreatin
LPS 3	Leistungsprüfungssystem, Untertest 3
Max.	Maximum
MEG	Magnetenzephalographie

Min.	Minimum
m-Ino	Myo-Inositol
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NAA	N-Acetylaspartat
NMDA-AK	N-Methyl-D-Aspartat Antikörper
n.s.	nicht signifikant
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Ppm	Parts per million
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
sec	Sekunde
SD	Standardabweichung
SKID-I	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
SMA	Supplementäres motorisches Areal
SPECT	Photonen-Emissions-Tomographie
SPM	Session Protocol Machine
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Mode
T	Teststatistik
t1	Messzeitpunkt 1
t2	Messzeitpunkt 2
T1	Spezifische Kontrastierung von MRT-Bildern
TMS	Tetramethylsilan
VLMT	Verbaler Lern -und Merkfähigkeitstest
VOI	Volume of interest
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WT	Wortschatztest
PFC	Präfrontaler Cortex

## ***1.II Abbildungsverzeichnis***

Abbildung 1:	Der Versuchsaufbau des WCST
Abbildung 2:	Zeitlicher Ablauf eines Trials
Abbildung 3:	Positionierung der VOI im ACC

- Abbildung 4: Ablauf der drei Messtermine (innerhalb einer Woche)
- Abbildung 5: Anzahl der richtig gelegten Karten beim dynamischen WCST (n=12)
- Abbildung 6: Anzahl der vollendeten Kategorien beim dynamischen WCST (n=12)
- Abbildung 7: Anzahl der perseverativen Fehler beim dynamischen WCST (n=12)
- Abbildung 8: Aktivierungen zum Zeitpunkt t1: negatives vs. positives Feedback
- Abbildung 9: Aktivierungen zum Zeitpunkt t2: negatives vs. positives Feedback
- Abbildung 10: Aktivierungsdifferenzen Zeitpunkt t2 vs. Zeitpunkt t1
- Abbildung 11: Korrelation von NAA im ACC und der Anzahl richtiger Karten im WCST Durchgang C
- Abbildung 12: Korrelation von NAA im ACC und der Anzahl perseverativer Fehler im WCST Durchgang C

### ***I.III Tabellenverzeichnis***

- Tabelle 1: Klinische und demografische Charakteristika der Patientengruppe (n=12)
- Tabelle 2 : Technische Parameter der PRESS-Sequenz
- Tabelle 3: Ergebnisse der PANSS in der Patientengruppe (n=12)
- Tabelle 4: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung der Patientengruppe (n=12)
- Tabelle 5: Ergebnisse dynamischer WCST sowie Vergleich der Performanz in Durchgang A und C (n=12)
- Tabelle 6: Statistik bei gepaarten Stichproben im Scanner
- Tabelle 7: WCST Set-Shifting: Zeitpunkt t1 [p(unc.)  $\leq$  0.001, Voxel(k)  $\geq$  30]
- Tabelle 8: WCST Set-Shifting: Zeitpunkt t2 [p(unc.)  $\leq$  0.001, Voxel(k)  $\geq$  30]
- Tabelle 9: WCST Set-Shifting: Vergleich der beiden Zeitpunkte t2 und t1 [t2 > t1, p(unc.)  $\leq$  0.001, Voxel(k)  $\geq$  12]
- Tabelle 10: Metabolitenkonzentrationen im ACC bei Patienten und Normprobanden (n=12)
- Tabelle 11: Korrelationen zwischen NAA und Performanz im WCST