

1 Einleitung und Grundlagen

1.1 Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung mit vielgestaltigen Erscheinungsformen und unterschiedlichen Verläufen. Die Symptome sind charakteristisch, können aber interindividuell unterschiedlich ausgeprägt sein und ineinander übergehen. Hauptsächlich handelt es sich um eine episodisch verlaufende Erkrankung mit akuten Phasen und eine sich anschließende, relative Symptomfreiheit oder es können sich unspezifische psychische Syndrome zeigen. Die Schizophrenie hat eine multifaktorielle, komplexe Genese, vorwiegend ist sie jedoch auf genetische Faktoren zurück zu führen. [1].

Die Prävalenz der schizophrenen Psychosen liegt bei 0,5-1% [2] und ist in verschiedenen Ländern mit unterschiedlichem soziokulturellem Hintergrund annähernd gleich. Die Inzidenz pro Jahr liegt bei etwa 0,05% [2]. Das Lebenszeitrisko beträgt in der Durchschnittsbevölkerung 1%, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind [3]. Mehr als 50% der Erkrankten erleiden eine erste Episode zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr, wobei es Unterschiede hinsichtlich der einzelnen Subtypen gibt. Der Häufigkeitsgipfel für die hebephrene Schizophrenie liegt im Jugendalter, der für die paranoide Schizophrenie zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und der für die Spätschizophrenie nach dem 60. Lebensjahr [4].

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der Schizophrenie basiert auf mehreren Faktoren, die im Folgenden kurz erläutert werden.

Genetische Faktoren

Die genetische Grundlage steht im Zentrum der multifaktoriellen Ätiopathogenese. Befunde in Zwillingsstudien, bei denen ein 10-60%-iges Erkrankungsrisiko bei ein- und zweieiigen Zwillingen festgestellt wurden, berechtigen zu dieser Annahme [5]. Eineiige Zwillinge erkranken paarig 4mal häufiger an Schizophrenie als zweieiige Zwillinge, für die das Erkrankungsrisiko gleich hoch ist wie für gewöhnliche Geschwister (8-14%).

Getrennt aufgewachsene eineiige Zwillinge erkranken ebenso häufig (60%) paarig an Schizophrenie wie gemeinsam aufgewachsene Zwillinge [6]. Auch diese Befunde stärken die Theorie einer genetischen Grundlage. Untersuchungen an Entwicklungsbedingungen von adoptierten Zwillingen bestätigen jedoch auch das Mitwirken von Umweltfaktoren und zeigen, dass genetische Faktoren nur eine Grundlage für Erkrankungswahrscheinlichkeit erklären [7].

Neuropharmakologisch und neurochemische Befunde

Die Dopaminhypothese besagt, dass die Schizophrenie auf einer Überaktivität des limbischen, dopaminergen Systems des Gehirns beruht [8]. Neuroleptika haben einen ausgeprägten antidopaminergen Effekt indem sie Dopamin von seinen Rezeptoren verdrängen. Hingegen können Dopaminergika, wie z.B Levodopa eine schizophrene Psychose verschlimmern oder sogar auslösen.

Mittlerweile sind fünf Rezeptortypen im dopaminergen System identifiziert, die über das G-Protein und weitere Zwischenstufen intrazelluläre Prozesse auslösen. Bei schizophren Erkrankten fand sich ein relatives Überwiegen von D2- gegenüber D1-Rezeptoren mesokortikal, besonders im limbischen System des Gehirns, und eine Unterfunktion des Dopaminsystems im Frontalhirn. D1-Rezeptoren wirken vorwiegend stimulierend, D2-Rezeptoren vorwiegend hemmend auf das cyclische Adenosinmonophosphat (cAmP) der Zelle [8].

Des Weiteren sind nach der „Imbalancetheorie von Transmittern“ bei der Schizophrenie serotonerge und glutamaterge Neuronensysteme beteiligt. Es wurde eine erhöhte Glutamatkonzentration im Liquor und im Blut, sowie ein erhöhte Rezeptoranzahl für Glutamat im frontalen Kortex gefunden [9, 10]. Dies stützt die Hypothese eines primären glutamatergen Defizits mit sekundärer dopaminergem Überfunktion.

Durch die Entwicklung so genannter atypischer Neuroleptika wurde zusätzlich die Bedeutung des serotonergen Systems, vor allem des Serotonin-5 HT2-Rezeptors deutlich. Es scheint eine funktionale Wechselwirkung zwischen serotonergen und dopaminergen System vor zu liegen. Eine Blockade des 5-HT2-Rezeptors ergibt eine Stimulation des Dopaminstoffwechsels im Frontalhirn [9, 10].

Schizophrene Symptome scheinen aus Dysbalancen von dopaminergen, glutamatergen und serotonergen Neurotransmittern zu resultieren.

Morphologische Befunde

Ein einheitliches und anerkanntes morphologisches Substrat der Schizophrenien gibt es nicht. Bei einer Teilgruppe der Schizophrenien finden sich gering ausgeprägte neuroradiologische Veränderungen des 3. Ventrikels und der Seitenventrikel [11]. In Teilen des limbischen Systems (Mandelkern, Hippokampus, periventrikuläre Strukturen des Hypothalamus und Pallidum internum) wurden bei Schizophrenen Volumenminderungen festgestellt [10].

In den letzten Jahrzehnten wurden mittels CT und MRT strukturelle Veränderungen und Funktionsstörungen im präfrontalen Kortex gefunden [12].

Psychosoziale Befunde

Die „Life-Event“ Forschung untersucht den Zusammenhang zwischen belastenden Lebenssituationen und Auslösung einer Schizophrenie. Berufliche Verlusterlebnisse oder private Konfliktsituationen (Tod enger Bezugspersonen, Verlassenwerden, Scheidung) können ebenso wie massive Traumata der Vitalissphäre (Kriegskatastrophen, Konzentrationslagersituationen) eine schizophrene Psychose begünstigen. Neben psychischen und sozialen sind auch somatische Auslösefaktoren, wie z.B. Operationen, körperliche Überforderungen und Erschöpfung, Schlafdefizit oder Alkoholexzesse, zu beachten [13].

Belastungen und Konflikte sind aber so weit verbreitete Ereignisse, dass allein dadurch nicht erklärt werden kann, warum gerade dieses Individuum an einer Schizophrenie erkrankt, während fast alle anderen Menschen, darunter auch solche mit einer ähnliche Persönlichkeitsstruktur und Lebensgeschichte, bei vergleichbaren Belastungen nicht schizophren werden. Die subjektive Einstellung und die individuelle Verarbeitungsfähigkeit entscheiden demnach maßgeblich über die Wirkung des Ereignisses. Die Auslösefaktoren sind mehr persönlichkeitspezifisch als schizophreniespezifisch anzusehen[14].

Eine erhöhte Rezidivgefahr scheint für die Erkrankten zu bestehen, wenn sie in sogenannten „high-expressed emotions“ Familien leben. Dabei handelt es sich entweder um eine überprotektive Einstellung und es liegt eine erhöht kritische Emotionalität vor, oder die Angehörigen sind den Betroffenen gegenüber gleichgültig.

Lebt der Kranke mit solchen Familienmitgliedern viele Stunden am Tag zusammen, kann dies Einfluss auf den Verlauf, das Rezidivrisiko und die Prognose der Erkrankung haben.

Es wäre jedoch verfehlt eine lineare, kausale Beziehung zwischen „expressed emotions“ naher Familienangehöriger und der Auslösung psychotischer Rezidive bzw. Entwicklung der Erkrankung anzunehmen. Eher sind diese bereits die Folge und nicht das auslösende Moment der Erkrankung.

Sichere Risikofaktoren, die bei genetischer Disposition die Auslösung der Psychose begünstigen, sind Cannabis und Alkohol. Die Erkrankung tritt bei Cannabis- und Alkoholabusus um Jahre früher auf als bei Abstinenz, dabei korreliert das Risiko der Entwicklung einer Schizophrenie auch mit der Drogendosis [15].

1.3 Symptome

Die schizophrenen Erkrankungen zeigen eine sehr vielfältige Symptomatik. Diese werden hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Diagnosestellung einer Schizophrenie und hinsichtlich syndromaler Bewertungen unterschiedlich bewertet. Eugen Bleuler teilte die Symptome in Grundsymptome und akzessorische Symptome ein [16]. Die Grundsymptome schließen Denkstörungen, Affektstörungen und Antriebsstörungen mit ein. Kurt Schneiders Konzept unterteilte 1. Rang und 2. Rang – Symptome [14].

Formale und inhaltliche Denkstörung

Zu den *formalen Störungen des Denkablaufs* zählen bei der Schizophrenie vor allem die Denkzerfahrenheit und das Gedankenabbrechen (Sperrung des Denkens).

Bei der Zerfahrenheit denkt der Patient zusammenhanglos und alogisch. Zum Teil hört man nur noch einzelne Worte oder Wortreste vom Erkrankten. Im psychotischen Erleben kann die Denkzerfahrenheit einen Sinn ergeben und verständlich werden, wenn man sich eingehend mit dem Patienten befasst.

Ebenfalls zu den formalen Denkstörungen zählt die Sperrung des Denkens, die auch Gedankenabreißen genannt wird. Dabei reißt der Gedankengang des Patienten plötzlich ab, ohne zu Ende gedacht zu werden. Teilweise ist dies dem Patienten bewusst und wird als quälend empfunden.

Ferner zählen zu den Denkstörungen Neologismen (Wortneuschöpfungen) und Kontamination (Begriffsbedeutungen werden unklar und verschmelzen).

Zu den *inhaltlichen Denkstörungen* wird der Wahn mit seinen verschiedenen Erscheinungsformen gerechnet. Beim schizophrenen Wahn unterscheidet man unter formalen Aspekten die Wahnstimmung, den Wahneinfall und die Wahnwahrnehmung. Die Wahnstimmung geht häufig der Wahnwahrnehmung voraus, wobei die Welt dem Betroffenen verändert, bedrohlich und unheimlich erscheint und stellt sozusagen eine Vorstufe des manifesten Wahns dar. Wahnwahrnehmungen sind reale Wahrnehmungen, die für den Betroffenen eine veränderte, abwegige Bedeutung erlangen. Der Kranke bezieht harmlose und zufällige Wahrnehmungen auf sich, ohne dass diese Falschdeutungen ableitbar sind. Wahnwahrnehmungen sind sozusagen aus Wahrnehmungsstörungen ableitbar [17].

Wahneinfälle sind Einfälle der Verfolgung, Vergiftung, politische und religiöse Berufung, Hypochondrie, des Geliebtwerdens oder der Eifersucht, die im Unterschied zur Wahnwahrnehmung nicht abnorme Deutungen einer realen Wahrnehmung sind [17].

Affektstörungen

Affektstörungen äußern sich in mangelnden emotionalen Kontakten, unpassenden Gefühlsäußerungen zum gerade Gesagten (Parathymie) oder unpassendem Gesichtsausdruck (Paramimie). Ein Basissymptom, welches selbst von dem Patienten als störend empfunden werden kann, ist die erhöhte Erregbarkeit und Reizbarkeit bei geringfügigem Anlass mit einer mangelhaften Affektsteuerung [18].

Unter affektiver Ambivalenz versteht man einen Konflikt konträrer Gefühle. Eine psychisch gesunde Person kann eine Konfliktsituation situations- und realitätsgerecht verarbeiten. Beim Schizophrenen kann man unvereinbare Gefühlszustände nebeneinander beobachten, wie z.B. Lieben und Hassen zugleich oder etwas wollen und etwas nicht wollen im gleichen Augenblick. [19].

Störungen des Antriebs- und Sozialverhaltens

Der schizophrene Erkrankte kann eine für die Frühdiagnose wichtige Störung des emotionalen Kontaktes aufweisen. Dabei zieht sich der Patient im Verlauf der Erkrankung immer mehr zurück bis zur totalen sozialen Isolation. Er verliert das

Interesse an mitmenschlichen Beziehungen, was vom Patienten selbst registriert und als schmerzhaft empfunden werden kann oder es wird nur von anderen, nicht vom Patienten selbst, eine Minderung des Kontaktbedürfnisses festgestellt [18].

Halluzinationen

Häufig bestehen bei der Schizophrenie akustische Halluzinationen. Nach Kurt Schneider [14] gehören zu den erstrangigen schizophrenen Symptomen folgenden Arten des Stimmenhörens: Gedankenlautwerden, wobei der Kranke seine eigenen Gedanken hört, Stimmen in Form von Rede und Gegenrede und Stimmen, die die eigenen Handlungen mit Bemerkungen begleiten. Außerdem gehören die imperativen akustischen Halluzinationen mit Befehlsstimmen zu den erstrangigen schizophrenen Symptomen.

Katatone Symptome

Hierbei handelt es sich um motorische Störungen. *Mutismus*, wenn der Kranke nicht spricht, und *Stupor* mit Bewegungsarmut sind charakteristische Befunde. Hierbei befindet sich der Patient in vollem Bewusstsein. Er sieht, hört und versteht alle Vorgänge der Umgebung. Nachträglich berichten die Erkrankten von besonderer Wachsamkeit und Empfindsamkeit für ihre Umgebung in diesen Phasen.

Wenn man die Glieder des Kranken in bestimmte Stellungen bewegen kann, die er dann beibehält, spricht man von *Katalepsie*.

Der *Negativismus* ist ein gegenteiliges Ausführen von dem, was von dem Patienten verlangt wird bzw. von seiner eigenen Intention.

Zu den katatonen Symptomen mit hyperkinetischen Elementen zählen psychomotorische Unruhe und Überaktivität bis hin zur Aggressivität. Bei dem *Befehlsautomatismus* handelt es sich um ein willenloses Ausführen jeglichen Befehls. Der Erkrankte ahmt Bewegungen (*Echopraxie*) und Sprechverhalten (*Echolalie*) nach.

Kognitive Störungen

Die bei schizophrenen Patienten anzutreffenden Klagen über eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistungen und der Konzentrationsfähigkeit, der Aufmerksamkeit und des Denkens stellen kognitive Defizite dar [20]. Zurückzuführen sind diese Defizite zum Teil

auf eine gestörte Filterfunktion für irrelevante Informationen, sowie Störungen der Reaktions- und Assoziationshierarchien mit erschwerter Nutzung von Erfahrungen [20]. Mit neuropsychologischen Tests lassen sich Störungen von selektiver Aufmerksamkeit und Steuerung von Konzentration messen, beide gehen mit einer Verlangsamung von motorischen Reaktionen einher [21].

Ich-Störungen

Ich-Störungen gehören nach Kurt Schneider zu den erstrangigen schizophrenen Symptomen [14] und bestehen darin, dass die Eigenbestimmung des Handelns, Denkens und Fühlens in Frage gestellt wird. Eigene seelische Vorgänge, Akte und Zustände werden als von außen und von anderen gemacht erlebt. Die Erkrankten fühlen sich gelenkt und beeinflusst und die Grenze zwischen Ich und Umwelt scheint verwischt und die eigene Ich-Kontur geht verloren.

Die Ich-Störungen können auch das Denken beeinflussen und es resultieren dann psychopathologische Phänomene wie Gedankenentzug, Gedankeneingebung und Gedankenausbreitung. Die Willenbeeinflussung beschreibt das Empfinden, dass eigene Antriebe und Handlungen als von außen gemacht und gelenkt sind [14].

1.4 Klinische Subtypen nach DSM IV

Im DSM IV Kriterienkatalog [22] unterscheidet man nach klinischem Erscheinungsbild folgende Subtypen der Schizophrenie:

- Paranoid: Wahn und akustische Halluzinationen prägen das klinische Bild. Desorganisierte Sprechweise oder Verhalten, sowie verflachter oder inadäquater Affekt können bestehen, stehen aber nicht im Vordergrund.
- Katatoner Typ: Bei diesem Typ überwiegen Störungen der Motorik im Sinne von Bewegungsanomalien wie Stupor (Starre des ganzen Leibes), Mutismus (Stummheit bei intakter Wahrnehmung, erhaltenem Sprachvermögen und intakten Sprechorganen), Negativismus (Widerstand gegen alle Aufforderungen), bizarre Haltungsanomalien und Stereotypien (Flexibilitas cerea). Andererseits gehören auch Erregung, Unruhe oder Verhaltensstörungen zum katatonen Typ dazu.

- Desorganisierter Typ: Desorganisierte Sprechweise und Verhalten, sowie ein verflachter oder inadäquater Affekt stehen im Vordergrund. Außerdem fehlen die Kriterien für den katatonen Typ.
- Undifferenzierter Typ: Es bestehen Wahn und akustische Halluzinationen, jedoch ohne typische Merkmale des paranoiden, desorganisierten oder katatonen Typs.
- Residualtyp: Kennzeichnend sind Antriebsarmut, Affektarmut und sozialer Rückzug.

1.5 Diagnosefindung der Schizophrenie

Nach dem DSM IV Kriterienkatalog [22] umfasst die Schizophrenie 5 Kriterien (A-E). Sie ist charakterisiert durch eine Mischung typischer Symptome (Kriterium A). Dazu zählen Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, desorganisiertes oder katatones Verhalten und Negativismus. Mindestens zwei dieser Symptome sollen während der meisten Zeit eines Monats bestehen bleiben, falls therapiert wird kann diese Zeit auch kürzer sein. Ein Symptom ist ausreichend, wenn es sich um Wahn oder akustische Halluzinationen (kommentierende, imperative Stimmen) handelt. Einige Symptome der Erkrankung sollen mindestens für die Dauer von 6 Monaten weiterhin bestehen bleiben (Kriterium C), wobei es sich auch um abgeschwächte Formen dieser Symptome handeln kann.

Als weiteres Merkmal bestehen ein sozialer Rückzug und/oder berufliche Leistungseinbussen (Kriterium B). Das Kriterium D gibt vor, dass die Erkrankung nicht besser beschrieben wird durch eine schizoaffektive Störung oder eine affektive Störung mit psychotischen Merkmalen. Weiterhin fordert das Kriterium E, dass keine körperlichen Auswirkungen einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors eine ursächliche Rolle spielen dürfen.

Das Kriterium F gibt an, dass bei einer Person mit früherer Diagnose einer Autistischen Störung oder einer anderen tief greifenden Entwicklungsstörung die zusätzliche Diagnose einer Schizophrenie nur dann gerechtfertigt ist, wenn ausgeprägte Wahnphänomene oder Halluzinationen wenigstens einen Monat lang auftreten.

1.6 Verlauf

Der ersten akuten Phase der Erkrankung geht in vielen Fällen eine Prodromalphase voraus mit überwiegend negativen Symptomen und Auffälligkeiten [23], wie z.B. sozialer und beruflicher Rückzug, Vernachlässigung der Körperpflege und Wutanfälle. In der folgenden ersten akuten Phase überwiegen meist die positiven Symptome und erst nach einem Jahr kann der charakteristische Verlauf der Erkrankung kenntlich gemacht werden.

Die Klassifikation des Längsschnittverlaufes nach dem DSM IV Kriterienkatalog lautet [22]:

- Episodisch mit Residualsymptomen zwischen den Episoden
- Episodisch ohne Residualsymptome zwischen den Episoden
- Kontinuierlich
- Einzelne Episode teilremittiert
- Einzelne Episode voll remittiert
- Anderes oder unspezifisches Muster

Es existieren also verschiedene Verläufe, die jedoch nicht vorhersagbar sind und nach Ausbruch der Erkrankung nicht prognostiziert werden können.

Bei ca. 22% der Patienten tritt nur eine Episode, ohne eine bleibende Beeinträchtigung auf.

35% der Patienten erleben mehrere Episoden und sind dazwischen beschwerdefrei.

In 8% der Fälle bleiben die Beeinträchtigungen zwischen den Episoden und bei 35% der Patienten vergrößert sich die Beeinträchtigung nach jeder Episode [24].

56% der schizophrenen Patienten sind nach einem jahrzehntelangen Verlauf sozial stabil. Dies bedeutet, dass 38% auf früherem Niveau und 18% unterhalb des früheren Niveaus, aber voll erwerbstätig sind [25].

1.7 Therapie

Die Therapie der Schizophrenie umfasst die Behandlung der akuten Psychose, die Vorbeugung eines Rezidivs und die Stabilisierung der Psyche und der sozialen Situation. Die Therapie kombiniert verschiedene Elemente: die Pharmakotherapie, die

Sozio- und die Psychotherapie. Die therapeutischen Elemente sind angesichts des Verlaufs der Erkrankung zeitlich gestaffelt.

Die Psychopharmakotherapie steht im akuten Krankheitsverlauf im Vordergrund. Es werden in erster Linie Antipsychotika verwendet, die spezifisch auf psychotische Symptome wirken, indem sie den Neurotransmitterstoffwechsel beeinflussen und die Akut-Symptomatik mildern oder beseitigen. Es kommen aber auch andere Psychopharmaka wie z.B. Antidepressiva oder Angst lösende Medikamente (Tranquilizer) zum Einsatz. Zu den teils gravierenden Nebenwirkungen von Antipsychotika zählen Dyskinesien (Bewegungsstörungen), parkinsonähnliche Symptome und Akathisie (quälende Bewegungsunruhe). Die so genannten atypischen Antipsychotika weisen weniger Nebenwirkungen im Bereich der Bewegungsstörungen auf und haben trotzdem einen guten antipsychotischen Effekt. Allerdings sind oft andere Nebenwirkungen wie eine Gewichtszunahme vorhanden. Die Minus-Symptomatik kann durch Antipsychotika nur unzureichend beeinflusst werden, so dass viele betroffene Patienten soziale und berufliche Probleme haben und oftmals ein sozialer Abstieg erfolgt.

Bei der Durchführung von Psycho- und Soziotherapie kommt es auf den jeweiligen Stand der Erkrankung an. Es ist sinnvoll den Patienten in seinen Fähigkeiten zu stützen und zu fördern und ihm Zukunftsperspektiven aufzuzeigen. Gleichzeitig soll durch Aufklärung über die Erkrankung eine optimale Mitarbeit des Patienten ermöglicht werden.

Gruppen und Familientherapie sollen die Eigenverantwortung des Patienten fördern und negative Einstellungen in der Umgebung reduzieren. Die Einbeziehung der Angehörigen ist auch deshalb wichtig weil die Rezidivgefahr der Schizophrenie auch von der Reaktion des sozialen Netzes abhängt. Die Soziotherapie kann dabei helfen eine Tagesstruktur zu festigen, soziale Faktoren des Patienten zu stabilisieren und eventuell dabei helfen einen Arbeitsplatz wiederzuerlangen.

1.8 Kognitive Prozesse und neuronale Netzwerke

Personen mit psychischen Störungen weisen vermehrt Defizite bei kognitiven Prozessen und ein verändertes Verhalten auf. Diese Auffälligkeiten gründen auf veränderten neuronalen Netzwerken und Interaktionen zwischen unterschiedlichen

Subsystemen [26]. Für die Steuerung komplexer kognitiver Funktionen ist der präfrontale Kortex zuständig [27, 28]. Das Gedächtnis wird ebenfalls vom präfrontalen Kortex gesteuert, des Weiteren vom Hippocampus und Thalamus.

Das Ziel von neuropsychologischen Untersuchungen ist es, verschiedene kognitive Funktionen zu beschreiben und Ursachen von Erkrankungen zu verstehen. Man unterscheidet folgende Faktoren bei der Untersuchung kognitiver Funktionen:

Aufmerksamkeit: Leistungen der Aufmerksamkeit hängen mit einem rechtshemisphärischen Netzwerk zusammen, welches aus Regionen des präfrontalen Kortex, des vorderen Cingulus und des Locus coeruleus besteht [27, 29, 30].

Gedächtnis: Das Gedächtnis besteht unter dem Zeitaspekt aus dem Kurzzeit- und dem Langzeitgedächtnis [31]. Das Langzeitgedächtnis kann inhaltlich noch unterteilt werden in ein explizites und ein implizites System. Das implizite Gedächtnis speichert unbewusst und unkontrolliert Informationen. Es beeinflusst das Verhalten so, dass es zu automatischen Handlungen kommt ohne bewusste Steuerung. Das explizite Gedächtnis beinhaltet die Fähigkeit sich an Ereignisse zu erinnern und Plätze, Objekte oder Dinge wieder zu erkennen, die mit solchen Ereignissen verbunden sind. Zum Kurzzeitgedächtnis zählt das Arbeitsgedächtnis, welches aus der zentralen Exekutiven und den zwei unselbstständigen Subsystemen („slave systems“) besteht [31, 32]. Die Subsysteme sind für die Aufnahme, Speicherung und aktive Reproduktion von Information zuständig, wobei der "articulatory loop" auf sprachliches und der "visuo-spatial scratch pad" auf räumliches Material spezialisiert ist [32]. Die "zentrale Exekutive" ist bis heute nur unscharf beschrieben und wenig erforscht. Baddeley ordnete ihr 1986 zwei Funktionen zu [32]. Einerseits ist sie ein System für alle Speicher- und Prozessfunktionen, die nicht an die "slave systems" delegiert werden können, andererseits erfüllt die "zentrale Exekutive" die metakognitive Funktion eines "supervisors", der Prozesse in den "slave systems" auswählt, steuert und überwacht. Der "supervisor" ist eine Aufmerksamkeitsressource mit begrenzter Kapazität, die immer dann benötigt wird, wenn gut gelernte Prozessroutinen unterbrochen bzw. blockiert und/oder noch nicht gelernte Operationssequenzen ausgeführt werden müssen [32].

Exekutive Funktionen sind höhere kognitive Funktionen, wie Inhibition, Ablauforganisation, Planen, Überwachen und Kodieren.

Motorische Funktionen: die motorische Geschwindigkeit ist von exekutiven und visuellen Funktionen abhängig. Stereotypien bei Mensch und Tier, sowie die spontane, motorische Aktivität bei Schizophrenen könnten auf eine dopaminerge Hyperaktivität zurückzuführen sein [33-36].

1.8.1 Kognitive Störungen bei Schizophrenie

Mehrere Studien zeigten, dass chronisch schizophrene Patienten ein kognitives Defizit aufweisen, vor allem betroffen sind die exekutiven Funktionen, das verbale und das nonverbale Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Sprache [37]. Auch bei Ersterkrankten können diese kognitiven Störungen auftreten. Sie sind zwar nicht spezifisch für die Schizophrenie, es wurden bei schizophrenen Patienten jedoch signifikant schlechtere Ergebnisse präsentiert, als bei Patienten mit uni- oder bipolar affektiven Störungen [38-42].

Es gibt weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer langen Hospitalisationsdauer mit einhergehender geistiger Unterstimulation der Patienten und mangelnder kognitiver Leistung, noch zwischen unbehandelter Krankheitsdauer und kognitiver Leistung [43-48].

Neurobiologische Veränderungen, die mit kognitiven Defiziten in Verbindung stehen können, sind Anomalien in Bereichen des Cingulums, des limbischen Systems und des präfrontalen Kortex, sowie des medialen Thalamus [49-52].

In einer Fall-Kontroll-Studie von Palmer et al. (1997) wurde mit Hilfe einer umfangreichen Testbatterie ein signifikanter Unterschied der kognitiven Leistungen zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen herausgestellt. Die schizophrenen Patienten (n=171) wiesen in 73% pathologische kognitive Funktionen auf, während die Kontrollgruppe mit einer n-Zahl von 63 hingegen nur in 5% der Fälle eine pathologische Werte zeigten. Es zeigte sich außerdem, dass die Prävalenzrate kognitiver Störungen höher lag, als die der positiven Symptome, die bei 25-50% lag [53].

Für die kognitiven Störungen bei Schizophrenen wird oft die Positivsymptomatik verantwortlich gemacht. Die inhaltlichen Denkstörungen und die erhöhte Ablenkbarkeit werden als Ursache für die Aufmerksamkeitsdefizite angenommen. Demgegenüber

stehen Studien, in denen kognitive Defizite unabhängig von der Schwere der Positivsymptome gefunden wurden [54-56].

Nuechterlein et al. (1986) untersuchte kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten in psychotischen und im nicht-psychotischen Zustand. Dabei fand sich keine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses in Abhängigkeit zur Positivsymptomatik, sondern eine Stabilität der kognitiven Leistungen [57].

Überdies treten kognitive Defizite bereits im Prodromalstadium der Schizophrenie auf und sind schon vor der Positivsymptomatik bei Schizophrenie vorhanden [23]. Deshalb scheint die Positivsymptomatik als Ursache der kognitiven Beeinträchtigungen auszuschließen [58].

Nach Studien von Addington (1991, 2000) und Harvey (1996) besteht ein Zusammenhang zwischen Negativsymptomen und kognitiven Leistungen [54, 59, 60].

Allerdings bleiben die Einschränkungen der kognitiven Leistungen auch nach Behandlung der Negativsymptome bestehen, was zunächst gegen einen Zusammenhang spricht [38].

1.9 Betroffene Teilbereiche kognitiver Störungen

Nun folgen Erläuterungen zu verschiedenen Teilbereichen, die bei kognitiven Störungen wie der Schizophrenie mit betroffen sind.

1.9.1 Aufmerksamkeit

Schizophrene zeigen in Aufmerksamkeitstests deutlich schlechtere Ergebnisse als gesunde Kontrollpersonen. Es gibt dabei scheinbar keinen Zusammenhang zwischen Fortschritt der Erkrankung und Schwere der Aufmerksamkeitsdefizite. Außerdem wurden Probleme beim Speichern aufgenommener Informationen festgestellt [61, 62].

Nuechterlein unterschied 1977 verschiedene Aufmerksamkeitsstörungen bei Schizophrenen. Erstens bestehe bei Schizophrenen ein Defizit der Fähigkeit die Reaktionsbereitschaft aufrecht zu erhalten, um Aufgaben adäquat zu bewältigen.

Zweitens erfordere die Bearbeitung eines Stimulus der eine Reaktion erfordert bei Schizophrenen mehr Zeit als bei Gesunden und es komme zusätzlich zu einer längeren Latenz mit inhibitorischen Effekten auf nachfolgende, abweichende Stimuli, so dass verlängerte Reaktionszeiten entstehen. Und drittens komme es bei schizophrenen

Patienten zu einer erhöhten Ablenkbarkeit und somit einer Störung der selektiven Aufmerksamkeit [63].

Bei der Erfassung der verdeckten Aufmerksamkeit stellten Posner und Mitarbeiter 1980 und 1988 mit Hilfe eines experimentellen Verfahrens fest, dass der Parietallappen in die Entkopplung der Aufmerksamkeit vom aktuellen Fokus involviert ist, das Mittelhirn an der Verschiebung der Aufmerksamkeit auf einen neuen Ort beteiligt ist und schließlich das Pulvinar eine wichtige Rolle bei der Detektion neu fokussierter Reize spielt.

Sie zogen die Schlussfolgerung, dass die Aufmerksamkeit weder eine Funktion des gesamten Gehirns, noch dass es an isolierte Hirnareale gebunden sei. Sie beruhe vielmehr auf einem Funktionsnetzwerk mit verschiedenen Verarbeitungsknoten, die eng miteinander kommunizieren. Posner und Mitarbeiter unterschieden mindestens zwei Aufmerksamkeitssysteme: Ein posteriores (in Vigilanz und räumliche Fokussierung involviert) und ein anteriores System (semantische Verarbeitung und Mediierung der fokussierten Aufmerksamkeit) [64, 65].

1.9.2 Gedächtnis

Gedächtnisleistungen, die das prozedurale (Speicherung von Fähigkeiten und motorischen Programmen) und das implizite Gedächtnis (registriert Informationen unbewusst und unkontrolliert; es beeinflusst trotzdem das Verhalten, so dass es ohne bewusste Steuerung zu automatischen Handlungen kommt) betreffen unterscheiden sich nicht von denen gesunder Kontrollpersonen [66-70]. Hingegen sind die Leistungen des semantischen (Langzeitspeicher, der für den Sprachgebrauch notwendige semantische und enzyklopädische Informationen enthält) und des episodischen Gedächtnisses (ist für Erinnerungen an Lebensereignisse zuständig) geringer, als bei Gesunden [71]. Weiterhin besteht eine verstärkte Minderung der Gedächtnisleistung bei chronisch Erkrankten im Gegensatz zu akut Erkrankten [72, 73]. In der Studie von Aleman et al. (1999) konnte gezeigt werden, dass die Gedächtnisleistungen von Schizophrenen signifikant schlechter sind, als die von gesunden Kontrollpersonen, unabhängig von Alter, Dauer und Schwere der Erkrankung, sowie der Positivsymptomatik [74].

1.9.3 Exekutive Fähigkeiten

Um die exekutiven Fähigkeiten schizophrener Patienten zu testen, werden verschiedene neuropsychologische Tests verwandt, wie z.B. der Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Dabei zeigen die schizophrenen Patienten auch nach Übung signifikant schlechtere Ergebnisse, als die gesunden Kontrollpersonen [75, 76]. Die Konzepterstellungen, das Fehlerlernen und die perserverativen Fehler sind häufig beeinträchtigte Variablen [77, 78].

Der Stroop-Farb-Wort-Interferenz-Test ermittelt die selektive Aufmerksamkeit, sowie die verbale Interferenzunterdrückung, als Maß der Interferenzanfälligkeit [79]. In einer Studie von Hagh-Shenas et al. wurde eine unter bestimmten Untersuchungsbedingungen verminderte Antwortgeschwindigkeit festgestellt, dies wurde als eine Informationsverarbeitungsschwäche interpretiert [80].

Die Defizite der exekutiven Funktionen sind ein zentrales Merkmal bei schizophrenen Patienten mit sozialen und affektiven Störungen bei Remission der Positivsymptomatik [81].

1.9.4 Motorische Funktion und visuomotorische Koordination

Schizophrene Patienten weisen in Tests, die die motorischen Funktionen und visuomotorische Koordination prüfen, schlechtere Ergebnisse auf, als gesunde Kontrollpersonen [82]. Mit dem Finger-Tapping-Test (TAP) kann die motorische Geschwindigkeit gemessen werden, welche bei Schizophrenen langsamer ist, als bei nicht-schizophrenen psychiatrischen Patienten [83]. Beeinträchtigte Leistungen der motorischen Geschwindigkeit bei schizophrenen Patienten können auf ein Defizit des prozeduralen Gedächtnisses hinweisen [70].

1.9.5 Perseveration

Nach experimenteller Gabe von Methylphenidat oder Apomorphin werden Bewegungsstereotypien beobachtet [33, 84, 85]. In einer Studie von Bilder et al. (1992) wird eine verstärkte verbale Perseveration nach Gabe von Methylphenidat beobachtet, die durch Haloperidol gemindert werden kann [86].

Bilder und Goldberg (1987) begründen Perseverationen mit präfrontalen Störungen, die sich in verschiedenen Bereichen ausprägen können. Eine perseverative Störung zeigt sich auf horizontaler Ebene in kognitiven Bereichen, wie Sprache und Gedächtnis, sowie in der Motorik und auf vertikaler Ebene in verschiedenen neurokognitiven Hierarchien [87].

Eine Ursache der Assoziation zwischen der Perseveration und der Positivsymptomatik könnte in einer Hyperaktivität des dopaminergen Systems liegen [88]. In einer Studie von Lyon und Gerlach wurde gezeigt, dass das frontostriatale Aktivierungssystem von Dopamin als einem Modulator in der Antwortselektion abhängt. Dabei ist ein geringer dopaminerges Tonus verbunden mit einer erschwerten Aufrechterhaltung eines Denk- oder Handlungsschemas [89]. Unter Dextroamphetamingabe bei Schizophrenen zeigte Goldberg 1991 eine verbesserte Konzeptbildung und Konzeptaufrechterhaltung [90].

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei schizophrenen Patienten die Aufmerksamkeit, das verbale Gedächtnis, die exekutiven Funktionen und die motorischen und visuomotorischen Funktionen beeinträchtigt sind. Es besteht jedoch eine große Variabilität in Ausmaß der Erscheinungen. Da die Schizophrenie eine Erkrankung mit vielgestaltigen und unterschiedlichen Symptomen darstellt, ist es bisher nicht gelungen, ein einheitliches neuropsychologisches Erscheinungsbild heraus zu arbeiten.

1.10 Attention Network Test

Von Posner und Petersen wurde 1990 postuliert, dass drei verschiedene Aufmerksamkeitsnetzwerke in anatomischer und funktioneller Weise unterschieden werden können. Diese Netzwerke beinhalten die Aufmerksamkeitsfunktionen „Alerting“, „Orienting“ und „Executive control“/ „Conflict“. Durch Testung dieser drei Funktionen könnten die drei assoziierten Netzwerke auf ihre Effizienz hin geprüft werden [91].

Daraufhin wurde der Attention Network Test (ANT) konzipiert, um diese drei Aufmerksamkeitsbereiche, die jeweils mit verschiedenen neuroanatomischen Bereichen und Neurotransmittern korreliert sind, gemeinsam zu untersuchen,.

Das „Alerting“ ist assoziiert mit den frontalen und den parietalen Regionen der rechten Hemisphäre. Vigilanztests und Tests, die die Daueraufmerksamkeit prüfen, aktivieren diese Hirnregionen [91]. Das „Orienting“ steht in Verbindung mit hinteren Hirnarealen, wie dem oberen, parietalen Lobus, der temporal-parietale Verbindung und den frontalen Augenfeldern [92]. Der „Conflict“ aktiviert mittlere, frontale Areale und den lateralen, präfrontalen Kortex [93]. Jedes dieser Netzwerke ist spezifisch abhängig von einem Neuromodulator.

So haben Studien an Affen gezeigt, dass die Effizienz des Alertingeffekts durch Noradrenalin-Antagonisten aufgehoben werden kann [94].

Störungen im cholinergen System und Medikamente, die die Acetylcholinübermittlung blockieren, haben Effekte auf die orientierende und visuelle Aufmerksamkeit bei Affen gezeigt [95].

Der „Conflict“ beeinflusst Areale, die reich an Dopamin sind. Aus Störungen auf zellulärer Ebene des dopaminergen Systems und in Bereichen des präfrontalen Kortex resultieren kognitive Defizite bei neuropsychologischen Tests, die die exekutiven Funktionen prüfen [96].

Die engen neuroanatomischen Verbindungen zwischen den drei Aufmerksamkeitsfunktionen und den assoziierten Neurotransmittern machen den ANT zu einem geeigneten neuropsychologischen Test, um ihn in genetischen Studien anzuwenden. So untersuchte Fan et al. 2001 in einer 26 Zwillinge umfassenden Studie, ob eine Vererblichkeit bei einer oder mehrerer dieser Funktionen besteht, um später gezielt genetische Untersuchungen durchführen zu können. Es wurde gezeigt, dass die Vererblichkeit der Effizienz des „exekutiven Netzwerkes“ sehr hoch ist, wohingegen sich die Alerting-Funktion und die mittlere Reaktionszeit als niedrig und die Orienting-Funktion als nicht vererblich erwiesen. Diese Ergebnisse rechtfertigten zumindest für die exekutiven Funktionen (Conflict) molekulargenetische Untersuchungen [97].

In einer Studie mit 40 gesunden Erwachsenen wurde von Fan et al 2002 gezeigt, dass der ANT reliable Ergebnisse dieser drei Aufmerksamkeitsbereiche liefert und dass diese unabhängig voneinander aktiv sind. Der ANT könne sowohl als beschreibendes Maß für Aufmerksamkeitsdysfunktionen bei verschiedenen, mental beeinträchtigenden

Krankheiten (Schizophrenie, Schlaganfall, Hirnverletzungen, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom), als auch als aktivierendes Maß in bildgebenden, neurologischen Studien und als Phänotyp zum Erforschen von Einflüssen bestimmter Gene auf Aufmerksamkeitsnetzwerke dienen [98].

Mit Hilfe des ANT wurden in einer Studie mit 200 erwachsenen Probanden zwischen 18 und 50 Jahren von Fossella et al. 2002 untersucht, ob ein genetischer Zusammenhang zwischen vier bestimmten Dopamin-relevanten Genen (DRD4, DAT, COMT, MAO-A) und den drei getesteten Aufmerksamkeitsfunktionen besteht. Von diesen vier Genen ist bekannt, dass sie zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Aufmerksamkeitsstörungen beitragen. Es wurden moderate Assoziationen zu bestimmten, genetischen Polymorphismen (DRD4, MAO-A) und exekutiven Funktionen gefunden, jedoch nicht zu den anderen getesteten Maßen, wie Reaktionszeiten, Alerting- und Orienting- Funktionen [99].

Im Jahr 2003 wurde von Fan et al. in einer 16 gesunde, erwachsene Probanden umfassenden Studie ausgehend von verschiedenen, genetischen Polymorphismen gezeigt, dass Personen, die mit einem Allel ausgestattet sind, mit besseren Ergebnissen im Conflict verknüpft ist, mehr Aktivität im vorderen Gyrus zeigen, als solche Personen, die ein Allel besitzen, welches mit schlechteren Leistungen im Conflict assoziiert ist [100]. Diese Ergebnisse zeigen laut Fan wie genetische Unterschiede zu individuellen Differenzen bei den Neuromodulatoren und in der Effizienz eines Aufmerksamkeitsnetzwerkes führen können.