

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Eine Arbeitsgedächtnisstudie zur Untersuchung des Einflusses von
typischen und atypischen Neuroleptika bei schizophrenen Patienten
mittels funktioneller Magnetresonanztomographie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Jörg Dinges
aus Villingen-Schwenningen

Gutachter/in: 1. Prof.Dr. med. J. Gallinat
 2. Prof. Dr. med. U. Hegerl
 3. Prof. Dr. med. D. Rujescu

Datum der Promotion: 19.11.2010

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	6
1.1 KLINIK DER SCHIZOPHRENIE	8
1.1.1 Symptomatik	8
1.1.1.1 Symptome der Schizophrenie	8
1.1.1.2 Positiv-Negativ Konzept	9
1.1.2 Kognitive Störungen	9
1.2 URSACHEN DER SCHIZOPHRENIE	10
1.2.1 Neuronales Netzwerk	11
1.2.2 Dopaminhypothese	12
1.3 PHARMAKOTHERAPIE DER SCHIZOPHRENIE	14
1.3.1 Typische Neuroleptika	14
1.3.2 Atypische Neuroleptika	15
1.4 BILDGEBENDE VERFAHREN	18
1.5 FMRT-STUDIEN ZU KOGNITION	18
1.5.1 Arbeitsgedächtnisaufgaben	18
1.5.2 Präfrontal Kortex	20
1.6 FMRT-STUDIEN ZUM EINFLUSS DER PHARMAKOTHERAPIE AUF DIE KOGNITION	21
1.6.1 Typika Behandlung	21
1.6.2 Atypika Behandlung	22
1.6.3 Umstellungsstudien	23
2 HYPOTHESEN	25
3 METHODEN	27
3.1 STICHPROBE	27
3.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer	27
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.1.3 Gruppenbeschreibung	29
3.2 VERSUCHSDESIGN UND OPERATIONALISIERUNG	32
3.2.1 Psychologisch-diagnostische Instrumente	32
3.2.2 Physikalische Grundlagen der MRT	34
3.2.3 Grundlagen der fMRT	36
3.2.4 N-back Paradigma	39
3.2.5 fMRT Messung	40
3.2.6 Untersuchungsanordnung	41
3.3 UNTERSUCHUNGSABLAUF	42
3.4 DATENAUSWERTUNG	44

3.4.1 Auswertung der klinischen Daten und der Verhaltensdaten	44
3.4.2 Auswertung der fMRT-Daten	45
3.4.3 Vorverarbeitung der Daten	45
3.4.2 Statistische Analyse der fMRT-Daten	47
3.4.2.1 Einzelstatistik (First-Level-Analyse)	47
3.4.2.2 Gruppenstatistik (Second-Level-Analyse)	48
3.4.2.3 Anatomische Lokalisation	50
4 ERGEBNISSE	51
4.1 DESKRIPTIVE STATISTIK	51
4.1.1 Vergleich schizophrener Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe	51
4.1.1.1 Klinische Daten	51
4.1.1.2 Verhaltensdaten	52
4.1.2 Vergleich der Neuroleptikagruppe	56
4.1.2.1 Klinische Daten	56
5.1.2.2 Verhaltensdaten	59
4.2 FMRT-ERGEBNISSE	63
4.2.1 Aktivierung durch die Arbeitsgedächtnisaufgabe	63
4.2.2 Vergleich gesunder Kontrollen mit schizophrenen Patienten	65
4.2.2.1 Haupteffekte und Interaktion (2 x 2 ANOVA)	65
4.2.2.2.1 Gruppenunterschiede	66
4.2.2.2.2 Änderung der Aktivierung durch die Umstellung	67
4.2.2.2.3 Änderung der Aktivierung bei den Kontrollen	67
4.2.3 Vergleich der Neuroleptikagruppen	67
4.2.3.1 Aktivierung durch die Arbeitsgedächtnisaufgabe	67
4.2.3.2 Interaktion (3 x 2 ANOVA)	69
4.2.3.3 Gruppenunterschied zu T1 (3 x 2 ANOVA)	69
4.2.3.4 Gruppenunterschied zu T2 (3 x 2 ANOVA)	69
4.2.4 Psychopathologie und Hirnaktivierung	70
4.2.4.1 Korrelation von Psychopathologie und Hirnaktivierung	70
4.2.4.2 Vergleich von Respondern mit Nonrespondern	72
4.2.5 Testleistung und Hirnaktivierung	72
4.2.5.1 Korrelation von Testleistung und Hirnaktivierungen	72
4.2.5.2 Vergleich von Probanden besserer Testleistung mit Probanden schlechterer Testleistung	74
5. DISKUSSION	75
5.1 VERHALTENS DATEN	76
5.2 AKTIVIERUNGEN UNTER ARBEITSGEDÄCHTNISAUFGABE	78
5.3 UMSTELLUNGSEFFEKTE	79
5.4 DIFFERENTIELLER EFFEKT NACH UMSTELLUNG	83
5.5 EINFLUSS DER PSYCHOPATHOLOGIE	85
5.6 EINFLUSS DER TESTLEISTUNG	88
5.7 SCHLUSSFOLGERUNG	90

5.8 LIMITATION	92
6 ZUSAMMENFASSUNG	95
7 LITERATURVERZEICHNIS	97
8 ANHANG	108
8.1 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	108
8.2 LEBENSLAUF	109
8.3 PUBLIKATIONEN	110
8.4 DANKSAGUNG	111

1 Einleitung

„Meine Gedanken geraten durcheinander. Ich kann nicht sagen, was ich gerade zu denken begonnen habe. Verliere schlicht den Anschluss oder besser, den Anfang. Fühle mich im nächsten Moment absolut leer, weiß nicht, worum es überhaupt geht.“ (Windmüller, 2008)

In diesen Zeilen beschreibt Christa Windmüller in „Fremdes Ich: Ein Leben mit Schizophrenie“ Gefühle einer psychotisch erkrankten Person. Sie berichtet hierbei von Symptomen, die auf eine kognitive Beeinträchtigung hinweisen, die im Rahmen einer Schizophrenie auftreten können.

Dieser Maß trotz der geringen Ausprägung von kognitiven Störungen bei Schizophrenen bereits Bleuler eine zentrale Stellung in der Schizophrenie bei (Sachs und Katschnig, 2001). Doch die schwierig zu erfassenden und subtilen kognitiven Störungen traten nach und nach zunehmend in den Hintergrund. In den aktuellen maßgebenden Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV werden die kognitiven Störungen beispielsweise nicht als zentrales Symptom gehandelt (American Psychiatric Association, 1994; Dilling, 2004). Entgegen dieser Vernachlässigung der kognitiven Störungen bei schizophrenen Patienten in den Diagnosesystemen wurden diese in den letzten Jahren zunehmend durch neue Hinweise aus der Forschung wieder als Kernsymptome gewertet (Stip, 2006).

Entscheidend für diese alte und auch neue Bewertung der kognitiven Defizite sind deren Häufigkeit und entscheidende Rolle bei einer erfolgreichen Therapie gemessen am funktionellen Outcome. So weisen die meisten Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung in einem gewissen Maße kognitive Beeinträchtigungen auf (Surguladze et al., 2007). Denn neben der Positivsymptomatik und der Negativsymptomatik stellen diese die häufigsten Symptome bei schizophrenen Patienten dar. Bei mehr als 98% der schizophrenen Patienten konnten kognitive Beeinträchtigungen gefunden werden (Keefe et al., 2005). Dieses häufige Vorkommen im Zusammenhang mit dem Weiterbestehen von kognitiven Defiziten in Remissionsphasen (Nuechterlein et al., 1994) und der Assoziation von kognitiven Beeinträchtigungen mit verminderter sozialer und beruflicher Funktionalität (Green, 1996; Meltzer et al., 1996) sowie der verminderten Lebensqualität (Meltzer et al., 1996; Addington und Addington, 1999) zeigen deren besondere klinische Bedeutsamkeit. Dies erlangt besondere Brisanz, da gerade trotz beachtlicher Fortschritte der Pharmakotherapie, welche vor allem und besonders erfolgreich die Positivsymptomatik reduziert, kognitive Störungen nur in einem geringen Grad beeinflusst werden können (Green, 1999). Demnach bestimmen kognitive Funktionen den Verlauf der Erkrankung mit und haben auch einen prognostischen Wert (Goldberg und Weinberger, 1995;

Manes et al., 2002). Die Erfassung und Behandlung von kognitiven Störungen bei schizophrenen Psychosen ist aus diesen Gründen elementar und gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Daher besteht für die biologischen Mechanismen der kognitiven Störung, wozu auch die zerebrale Aktivierung gehört, ein großes Forschungsinteresse. Eine Möglichkeit hierbei ist die nicht invasive Darstellung der funktionellen Zustände des menschlichen Gehirns mittels funktionell-bildgebender Verfahren, zu der die Magnetresonanztomographie zählt. Diese Verfahren können damit zur Aufklärung der Pathophysiologie und der Wirkungen von therapeutischen Maßnahmen bei der Schizophrenie beitragen.

Da die Störung des Arbeitsgedächtnis, welches bei intakter Funktion Informationen kurzzeitig speichern und damit den laufenden Handlungsprozess aufrecht erhalten sollte, als wesentliches und charakteristisches Merkmal von Kognitionsstörungen in der Schizophrenie gilt, eignet es sich besonders zur Untersuchung durch funktionell-bildgebende Verfahren von Pathophysiologie und Therapieeffekten (Weinberger et al., 1986; Cohen et al., 1996). Dabei stellen Neuroleptika den pharmakotherapeutischen Ansatz bei schizophrenen Erkrankungen dar. Diese antipsychotischen Substanzen werden in zwei Gruppen eingeteilt: in die zuerst gefundenen typischen Neuroleptika und in die atypischen Neuroleptika. Die Gruppe der atypischen Neuroleptika stellt hierbei keine einheitliche Substanzklasse dar. Vielmehr handelt es sich um pharmakologisch und klinisch sehr heterogene Gruppen von Substanzen (Grunder et al., 2001), weshalb viele Versuche unternommen wurden, eine einheitliche Charakteristik dieser atypischen Neuroleptika zu finden. So konnte unter anderem in Studien gezeigt werden, dass atypische Neuroleptika möglicherweise eine Besserung der Negativsymptome und kognitiver Defizite erzielen (Leucht et al., 1999; Meltzer und McGurk, 1999). Die Untersuchung der Mechanismen von modernen atypischen Antipsychotika im Vergleich zu den Mechanismen von typischen Antipsychotika ist daher wichtig, um zu erkennen, welche pharmakologische Beeinflussung der zerebralen Aktivierung möglicherweise zur Besserung der kognitiven Defizite beiträgt. Hierdurch könnten mögliche neue Schritte auf dem Weg zu einer verbesserten Therapie erreicht werden, weshalb in dieser Dissertation der Einfluss von typischen und atypischen Neuroleptika auf die Hirnaktivierung im Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen untersucht werden soll. Des Weiteren sollen möglicherweise bestehende Einflussvariable, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, ebenfalls untersucht werden.

Es wird folgend der aktuelle Stand der Forschung aufgeführt, der für die Entwicklung der Hypothesen und Fragestellungen entscheidend ist. Dafür erfolgt ein kurzer Einblick in die Klinik der Schizophrenie, speziell der kognitiven Defizite, diskutierte Modelle der Pathogenese, der

pharmakotherapeutischen Behandlung sowie bildgebender Verfahren, vor allem derer die sich mit kognitiven Störungen mittels Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses bei antipsychotisch therapierten schizophrenen Patienten beschäftigen.

1.1 Klinik der Schizophrenie

1.1.1 Symptomatik

„Schizophrenie ist ein diagnostischer Begriff, der unterschiedliche psychische Erkrankungen umfasst, und der unter anderem durch charakteristische Veränderungen von Denken, Wahrnehmung, von Psychomotorik, von verflachten, inadäquaten Affekten, sowie durch Störungen der Merkfähigkeit und der Kognition gekennzeichnet ist“ (Dilling, 2004). Dabei ist keines dieser Symptome spezifisch für eine Schizophrenie, vielmehr sind der Verlauf der Symptomatik und das Zusammenkommen mehrerer Symptome entscheidend für die Diagnose der Schizophrenie.

1.1.1.1 Symptome der Schizophrenie

Eine Vielzahl von psychopathologischen Symptomen, die alle Bereiche psychischer Funktionen umfassen, können bei einer Schizophrenie auftreten, wobei vor allem die Wahrnehmung, Ich-Integrität, das Denken und die Kognition betroffen sind. Typische Symptome für eine Schizophrenie sind dabei inhaltliche und formale Wahnmerkmale, wie Verfolgungswahn und Wahnwahrnehmung, Ich-Störungen, wie Gedankenlesen oder Gedankenausbreitung und Wahrnehmungsstörungen, wie das Stimmenhören (Lambert, 2005).

Nach Bleuler sind die formalen Denkstörungen, Störungen der Affektivität und Ich-Störungen grundlegende und charakteristische Symptome für eine Schizophrenie. Akzessorische Symptome, wie Wahn, Halluzinationen und katatone Symptome, sind dagegen passager und treten komplizierend auf (Arolt, 2004).

1.1.1.2 Positiv-Negativ Konzept

„Um die zahlreichen und vielgestaltigen Symptome zu gliedern, wurden unterschiedliche Versuche der Gruppierung vorgenommen“ (Tölle, 2006). Eine Einteilung nach Wing und Crow unterteilt die Symptome der Schizophrenie in sogenannte „positive“ und „negative“ Symptome (Wing, 1971; Crow, 1980). Dabei werden Phänomene, die bei Kranken vorkommen und bei Gesunden nicht, wie Wahn oder Halluzination, zu der Positivsymptomatik gezählt. Während Phänomene, die bei Erkrankten im Vergleich zu Gesunden vermindert sind, wie kognitive Defizite, Verlust von Antrieb und sozialer Rückzug, als Negativsymptomatik betrachtet werden (Andreasen, 1982; Zubin, 1985).

1.1.2 Kognitive Störungen

Neben den so genannten Positivsymptomen Wahn und Halluzination sind kognitive Störungen die häufigsten Symptome bei schizophrenen Patienten und stellen somit ein Kernsymptom dar. Bei mehr als 98% der schizophrenen Patienten konnten kognitive Beeinträchtigungen gefunden werden (Goldberg et al., 1990). So maß trotz der geringen Ausprägung von kognitiven Störungen bei Schizophrenen bereits Bleuler ihnen eine zentrale Stellung in der Diagnostik einer Schizophrenie bei (Sachs und Katschnig, 2001). Ferner bestimmen kognitive Funktionen wie Gedächtnisleistung und planmäßiges Handeln den Verlauf der Erkrankung mit und haben eine prognostische Bedeutung (Goldberg und Weinberger, 1995; Manes et al., 2002). Eine Vielzahl neuerer Untersuchungen zeigten, dass Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen einen weitaus höheren prädiktiven Wert für die Einschätzung des funktionalen Outcome haben als etwa die psychotische Symptomatik (Green, 1996; Manes et al., 2002). Die Erfassung, Behandlung und Erforschung von kognitiven Störungen bei schizophrenen Psychosen ist aus diesen Gründen elementar und gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Bei den kognitiven Störungen wird von einer Dysfunktion in höheren kortikalen Zentren ausgegangen (Moritz, 2005). Einer dieser kortikalen Bereiche ist der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) (BA 9/46), welcher in Studien am Primaten (Friedman und Goldman-Rakic, 1994; Petrides, 1995), wie auch am Menschen (D'Esposito et al., 1999; Manoach, 2003), als entscheidende Struktur des Arbeitsgedächtnisses bestimmt wurde. Dabei stellt das Arbeitsgedächtnis eine sehr kurze und unselektive Gedächtnisform dar und wurde vom Lang- und Kurzzeitgedächtnis spät abgegrenzt und konzeptualisiert (Wolf et al., 2006). Eine Aufgabe

des Arbeitsgedächtnisses ist die kurzzeitige Speicherung von Informationen (Baddeley und Della Sala, 1996). Dieser Umstand, nur vorübergehend relevant oder nützlich zu sein, trennt das Arbeitsgedächtnis am besten von Gedächtnisformen, die über längere Zeitspannen konzipiert sind (Goldman-Rakic, 1994). Interessant erscheint die Tatsache, dass Läsionen im PFC keinen Einfluss auf das kurzzeitige Abspeichern von Informationen haben (Manes et al., 2002). Es wird deshalb davon ausgegangen, dass das Arbeitsgedächtnis vielmehr den laufenden Handlungsprozess aufrecht erhält (Fuster, 1990). Damit kann das Arbeitsgedächtnis als Bearbeiter des Gedächtnisses betrachtet werden (Winocur, 1992; Seamans und Yang, 2004), was für den Prozess des Denkens notwendig ist. Hierbei gelten Defizite im Arbeitsgedächtnis als wesentliches Merkmal von Kognitionsstörungen in der Schizophrenie und eignen sich daher zur Untersuchung von Therapieeffekten (Weinberger et al., 1986; Cohen et al., 1996; Wolf et al., 2006).

1.2 Ursachen der Schizophrenie

Die Ätiologie der Schizophrenie ist nicht vollständig geklärt, es gibt aber Erkenntnisse über einige Teilfaktoren. Es handelt sich hierbei vielmehr um einige Hypothesen zur Erklärung dieser Störung, die jedoch nur von der Symptomatik und deren Verlauf abgeleitet wurden.

So geht man aktuell in der Klinik vom so genannten Vulnerabilitäts-Stress-Modell, ein Modell mit multifaktorieller Genese, welches neurobiologische, psychologische und soziale Komponenten umfasst, aus. Das Zusammenwirken dieser Faktoren könne demnach zum Auftreten schizophrener Symptome führen (Möller, 2003). Dabei beinhalten die neurobiologischen Faktoren genetische, neurochemische und hirmorphologische Veränderungen, die unterschieden werden.

Momentan in der Forschung bedeutsame Hypothesen gehen von einer Fehlregulation der Neurotransmittersysteme (Dopamin, Serotonin und Glutamat), beziehungsweise von einer neurobiologischen Entwicklungsstörung aus. An dieser Stelle sollen Störungen des neuronalen Netzwerkes (Entwicklungshypothese) sowie die Dopaminhypothese als wichtige pathophysiologische Modelle näher betrachtet werden.

1.2.1 Neuronales Netzwerk

Während der Gehirnentwicklung werden Neurone und Neuronen-Netzwerke durch ihre Aufgabe der Signalaufnahme und Weiterleitung im Sinne der Plastizität geformt. Danach bilden sich Netzwerke mit bestimmten Funktionen durch neuronale Selbstorganisation aus. Hierbei gibt es hoch differenzierte neuronale Zellgruppen, die spezifische Aufgaben bearbeiten. Die sich daraus ergebenden Informationen werden an morphologisch weniger differenzierte Neurone weitergeleitet, um durch Vernetzung der einzelnen spezifischen Informationen ein Gesamtbild zu erzeugen (Frackowiak, 2003.). Dabei wird angenommen, dass solche Neurone sich in den frontalen- und posterior-parietalen Assoziationskortex befinden (Goldman-Rakic, 1988; Ross und Pearlson, 1996).

Kognition, Emotion und Verhalten sind solche spezifischen Aufgabenbereiche, die durch räumlich getrennte morphologisch hoch differenzierte Neurone bearbeitet werden. Es finde hierbei eine Parallelverarbeitung statt, die nur dann zu einem sinnvollen Gesamtbild führe, wenn diese exakt zusammentreffen und genau synchron verarbeitet werden (Singer, 1990; Slotnick et al., 2002). Andreasen entwickelte auf Grund von PET-Daten ein Konzept, in welchem sie die Ursache für die Entstehung einer Schizophrenie auf eine Dysmetrie hierin zurückführt. Der Ausgangspunkt sei hierbei die „kognitive Dysmetrie“, die durch mangelnde Synchronität im präfronto-zerebello-thalamischen Regelkreis erzeugt wird (Andreasen et al., 1999).

Weinberger und Lipska nehmen eine Fehlvernetzung fronto-temporo-limbischer Verbindungen (Dyskonnektivität) als entscheidenden pathophysiologischen Faktor bei der Entstehung einer Schizophrenie an (Weinberger und Lipska, 1995). So zeigten Friston und Firth, dass eine Vielzahl von präfrontalen-temporalen Interaktionen bei schizophrenen Patienten gestört sind (Friston und Frith, 1995). Dem vorangegangen war die Entwicklungshypothese, die eine frühe Fehlentwicklung des Gehirns postuliert, welche erst im späteren Leben mit weiteren auslösenden Faktoren zur Exazerbation einer Schizophrenie führe (Weinberger, 1987). Dabei scheint es durchaus möglich, dass gestörte Funktionen, trotz der Tatsache, dass sich das Gehirn in einem ständigen Wandlungsprozess befindet, erhalten bleiben und über Rückkopplung eine Generalisierung der Störung erfolgen kann.

Gestützt wird die Entwicklungshypothese durch Tierversuche, bei welchen den Tieren nach der Geburt eine temporolimbische Läsion gesetzt und diese Tiere anschließend in der Pubertät pharmakologischem Stress ausgesetzt wurden. Daraufhin konnte zum einen eine gesteigerte präfrontale Dopaminausschüttung (Abercrombie et al., 1989), zum anderen

Verhaltensauffälligkeiten induziert werden, die durch antidopaminerge Medikation gebessert werden konnten (Weinberger und Lipska, 1995).

Dabei wird davon ausgegangen, dass diese gestörten Regelkreise auf einer veränderten Zytoarchitektur im temporolimbischen Kortex bei schizophrenen Patienten, welche vermutlich durch eine Migrationsstörung von Neuronen während der intrauterinen Gehirnreifung entstehe (Jakob und Beckmann, 1986), beruhe. Möglicherweise kommt es in diesem Rahmen auch zu einer Verminderung der myelinproduzierenden Oligodendrozyten im Frontalkortex (Hof et al., 2003) mit anschließend gestörter Vernetzung von diesem mit angrenzenden Gehirnregionen.

1.2.2 Dopaminhypothese

Die klassische Dopaminhypothese postulierte einen Überschuss an Dopamin (DA) im Gehirn von schizophrenen Patienten. Sie beruhte auf den antagonistischen Eigenschaften von Antipsychotika am zentralen DA-D2-Rezeptor (Carlsson und Lindqvist, 1963) und deren gleichzeitige antipsychotische Wirkung. So weisen auch bis heute alle für die Therapie der Schizophrenie eingesetzten Substanzen eine gewisse D2-Rezeptorblockade auf (Kapur und Seeman, 2001).

Die Annahme einer dopaminergen Hyperaktivität wurde in der erweiterten Dopaminhypothese aufgegriffen und in einem komplexeren Zusammenhang gestellt. So geht diese erweiterte Dopaminhypothese von einer Imbalance zwischen kortikalen und subkortikalen Systemen aus. Demnach soll die dopaminerge Neurotransmission im mesokortikalen System vermindert sein, wodurch die dopaminerge Aktivität des mesolimbischen Systems enthemmt sei (Weinberger, 1987). Diese dadurch verursachte dopaminerge Hyperaktivität im mesolimbischen System führe zu den Positivsymptomen (Grace, 1991; Abi-Dargham et al., 2000) und die dopaminerge Hypoaktivität im mesokortikalen System zur Negativsymptomatik und den kognitiven Defiziten (Grace, 1991).

Mögliche Ursachen für solch eine Imbalance zwischen dem mesolimbischen und mesokortikalen System werden in einer gestörten Wechselwirkung dieser Systeme gesucht. Nach Carlsson fällt aufgrund von einer synaptischen Funktionsstörung im präfrontalen Kortex (PFC) ein sonst vom mesokortikalen System ausgehender tonisch, inhibitorischer Einfluss auf das mesolimbische System, welcher indirekte über Glutamat und GABAerge Interneurone erfolgt, weg. Ein über direkte glutamaterge Synapsen weiter bestehender eher phasischer, exzitatorischer Einfluss führt dadurch zu einer Hyperaktivität des ventralen Tegmentum (VTA), in welchem die

Modulation der dopaminergen Aktivität erfolgt. Daraufhin werde das ventrale Striatum (VS) vermehrt aktiviert, wobei über GABAerge Interneurone es zu einer Enthemmung des Thalamus (THAL) komme und folglich eine Überstimulierung des Kortex erfolge, welche sich in psychotischen Symptomen manifestiere. Die dopaminerge Hyperaktivität sei hierbei als Kompensation eines primären DA-Mangels zu betrachten (Dopamindefizit-Hypothese) (Carlsson und Carlsson, 2006).

Durch neuere Studien konnten Hinweise zur Bestätigung dieser erweiterten Dopaminhypothese gefunden werden. So wurde zum einen eine vermehrte Expression von D1-Rezeptoren im präfrontalen Kortex bei Schizophrenen nach einer schlechten Leistung in Arbeitsgedächtnisaufgaben gefunden, welche als kompensatorische Hochregulation bei einer bestehenden dopaminergen Hypoaktivität interpretiert wurde (Abi-Dargham et al., 2002). Zum anderen wurde eine erhöhte striäre präsynaptische DA-Synthese bei schizophrenen Patienten nachgewiesen (Hietala et al., 1999; McGowan et al., 2004). Und es konnten indirekt erhöhte striäre intrasynaptische DA-Konzentrationen bei unmedizierten Schizophrenen gemessen werden (Abi-Dargham et al., 2000). Dabei deuten die Befunde auf einen pathophysiologischen Zusammenhang zum einen zwischen präfrontalem DA-Mangel, D1-Transmission und kognitiven Defiziten, zum anderen auf striatale DA-Hyperaktivität, D2-Transmission und Positivsymptomen, hin (Abi-Dargham, 2004).

Ein anderer Ansatz zur Erklärung der beobachteten Veränderungen im dopaminergen System von schizophrenen Patienten geht von einer gestörten Interaktion von phasischer und tonischer DA-Freisetzung aus (Grace, 1991). Dabei komme es durch eine präfrontale Minderaktivierung zu einer Erniedrigung der tonischen DA-Freisetzung. Über präfrontale, glutamaterge Afferenzen übe dabei das tonische DA einen regulatorischen Einfluss auf das phasische DA aus, worüber es zu einer kompensatorischen Erhöhung der phasischen DA-Freisetzung komme. Diese führe zu einer, dem Carlsson Modell entsprechenden, Enthemmung von dem VTA nachgeschalteter Gehirnregionen (Thalamus, Pallidum). Auch Grace betrachtet hierbei das entkoppelte dopaminerge System als sekundäre Folge von vorangegangenen Entwicklungsstörungen des Gehirns (Grace et al., 2007). Dabei geht er davon aus, dass das erhöhte phasische Signal die Positivsymptome und das erniedrigte tonische DA die Negativsymptome verursache.

Trotz unterschiedlicher Modellvorstellungen und teils widersprüchlicher Ergebnisse wird deutlich, dass DA bei der Symptomatik und Therapie einer Schizophrenie eine entscheidende Rolle spielt. Dabei wird die erweiterte Dopaminhypothese, die eine präfrontale dopaminerge Hypoaktivität am D1-Rezeptor und eine striatale Hyperaktivität am D2-Rezeptor postuliert,

zunehmend durch aktuelle Forschungsergebnisse gestützt. Allerdings ist die Rolle des DA insgesamt und speziell im PFC jedoch nur unvollständig verstanden, da es sehr komplexe Funktionen wahrnimmt (Seamans und Yang, 2004) und es darüber hinaus Wechselwirkungen mit anderen Transmittersystemen, die ebenfalls bei einer Schizophrenie gestört sind, bestehen.

Zur Untersuchung dieser Hypothesen und zum tieferen Verständnis der pathobiologischen Mechanismen bei einer Schizophrenie bedarf es weiterer Forschungsanstrengungen. Dabei sind diese biologischen Mechanismen von großem Forschungsinteresse, da das Wissen hierüber eine Modulierung dieser ermöglicht und somit helfen kann die Therapie zu verbessern.

1.3 Pharmakotherapie der Schizophrenie

Neuroleptika stellen den pharmakotherapeutischen Ansatz bei schizophrenen Erkrankungen dar. Der Begriff „Neuroleptikum“ wurde dabei für diese Medikamente aufgrund gleichzeitigen Auftretens von antipsychotischer Wirksamkeit und der Nebenwirkung dieser in Form von extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) eingeführt. Da bei neueren antipsychotischen Substanzen in üblicher klinischer Dosierung wenige oder keine EPMS mehr beobachtet werden, wird der Begriff „Neuroleptikum“ zunehmend durch den des „Antipsychotikum“ ersetzt. Dabei werden die antipsychotischen Substanzen in zwei Gruppen eingeteilt, in die zuerst gefundenen typischen Neuroleptika (klassischen, konventionellen) und die atypischen Neuroleptika (Neuroleptika der zweiten Generation). Diese zwei Neuroleptikagruppen sollen im Folgenden hier näher beleuchtet werden.

1.3.1 Typische Neuroleptika

Typische Neuroleptika wirken im Wesentlichen durch eine Blockierung postsynaptischer D2-Rezeptoren im mesolimbischen System antipsychotisch (Farde et al., 1988). Es korreliert hierbei die Affinität zum D2-Rezeptor stark mit der antipsychotischen Wirksamkeit (Richtand et al., 2008). Ein zusätzlicher antidopaminerges Effekt wird durch den Depolarisationsblock der Neurone in der Area Tegmentalis ventralis und in der Substantia nigra, welcher nach chronischer Gabe von typischen Neuroleptika auftritt und der zu einer verminderten DA-Synthese führt, erzielt (Bunney, 1992).

Allerdings erfolgt die DA-Rezeptorbesetzung auch im nigro-striatären System, wodurch schwere Nebenwirkungen in Form von EPMS erzeugt werden können (Delini-Stula, 1986; Leysen, 1998). Diese dadurch erzeugten Bewegungsstörungen (Ruhetremor, Rigor und Akinese) ähneln hierbei denen eines Morbus Parkinsons, bei welchem die entsprechenden dopaminergen Neurone zerstört sind. Daher spricht man bei diesen EPMS auch vom Parkinsonoid. Andere Formen von EPMS sind Frühdyskinesien (Blick- und Schlundkrämpfe, Opsthotonus, choreatiforme Dyskinesien), die Akathisie (Sitzunruhe), sowie die tardiven Dyskinesien (Spätdyskinesien). Neben der striatalen DA-Rezeptorblockierung trägt ebenfalls die reflektorisch gesteigerte DA-Ausschüttung im nigro-striatären System zu den EPMS bei (Chen et al., 1991), denn aufgrund der D2-Rezeptorblockierung wird der DA-Umsatz im mesolimbischen, im mesokortikalen und im nigro-striatären System gleichermaßen gesteigert (Westerink et al., 1977).

Dabei spielen EPMS, einerseits wegen ihrer starken Belastung für den einzelnen Patienten und andererseits weil gerade auf Grund dieser Beeinträchtigung der Lebensqualität viele Patienten die Behandlung mit typischen Neuroleptika abbrechen, eine besondere Rolle. Dieses vorzeitige Abbrechen der Pharmakotherapie steigert damit im wesentlichen die Rezidivquote bei einer Schizophrenie (Hogarty et al., 1974) und stellt somit einen wichtigen Nachteil der Therapie mit typischen Neuroleptika dar. Als weiterer Nachteil sei noch die durch die typischen Neuroleptika induzierte Negativsymptomatik, welche aus der D2-Rezeptorblockierung im mesokortikalen System entsteht, genannt (Carpenter et al., 1988).

1.3.2 Atypische Neuroleptika

Neuroleptika seien nach einer Definition von Kinon atypisch wenn sie entweder 1) wenig oder keine EPMS sowie Spätdyskinesien erzeugen, oder 2) die Positivsymptomatik, die Negativsymptomatik und die kognitiven Defizite stärker mindern als typische Neuroleptika oder wenn sie 3) die Prolaktin-Plasmakonzentration nur gering oder nicht erhöhen (Kinon und Lieberman, 1996). So konnte eine Metaanalyse mit mehr als 7.000 Patientendaten zeigen, dass bei typischen im Vergleich zu atypischen Neuroleptika 30% mehr EPMS auftraten und dass die Atypika Risperidon und Olanzapin bei umgerechnet 6% der Patienten eine signifikante Verbesserung der Negativsymptome gegenüber Haloperidol erreichten (Leucht et al., 1999). Jedoch zeigte sich in einem systematischen Review keine Überlegenheit der Wirksamkeit der

Atypika auf die Negativsymptomatik. Vielmehr seien die Ergebnisse vorangegangener Studien auf verhältnismäßig hohe Dosen typischer Neuroleptika zurückzuführen (Murphy et al., 2006).

Neben diesem Ausgangspunkt der Klassifizierung, der von den klinischen Eigenschaften atypischer Neuroleptika ausgeht, wird versucht, die „Atypie“ über deren Wirkmechanismus zu definieren. Als einer der wichtigsten Erklärungsansätze wird ein kombinierter Antagonismus von D2-DA-Rezeptoren und 5-HT_{2A}- Serotoninrezeptoren angesehen (Ceulemans et al., 1985; Niswender et al., 2001). Die atypische Wirkung komme dabei möglicherweise durch die Kombination einer hohen 5-HT_{2A}- Serotoninrezeptorblockade in Kortex und VTA (Bortolozzi et al., 2005), die modulatorisch auf GABAerge, glutamaterge und dopaminerge Neurone in den beteiligten Hirnregionen einwirken und der niedrigen D2-Blockade (Farde et al., 1992), also unter der kritischen Schwelle für EPMS, zustande. Durch diesen synergetischen Effekt komme es zu weniger EPMS (Leysen, 1998) und zu einer Besserung der schizophrenen Negativsymptomatik sowie die kognitiven Defizite (Green et al., 1997). Als mögliches Modell dieser angenommenen Wirkung wird hypothetisiert, dass die Blockade des 5HT_{2A}-Rezeptors zu einer höheren DA-Freisetzung im nigro-striatären und mesokortikalen System führen müsste (Ereshefsky und Lacombe, 1993). Dies wurde allerdings noch nicht eindeutig bewiesen. Für Risperidon konnte zumindest eine vermehrte selektive DA-Ausschüttung im sonst eher hypodopaminergen mesokortikalen System nach dessen Gabe gezeigt werden (Chen et al., 1991). Des Weiteren wird als wesentliches Kennzeichen für atypische Neuroleptika eine relativ niedrige Affinität zu D2-Rezeptoren angenommen (Seeman und Tallerico, 1999) sowie eine schnellere Ablösung von diesen, was zum verminderten Auftreten von EPMS beitragen soll (Kapur und Remington, 2001; Kapur und Seeman, 2001). Auf der Ebene der Wirkmechanismen bestehen noch weitere Erklärungskonzepte, wie eine mögliche Affinität zu spezifischen Neurotransmitterrezeptoren, Interaktionen mit nicht-dopaminergen Systemen, eine bevorzugte Bindung an präsynaptische DA-Autorezeptoren sowie vermehrte Induktion von synaptischer Reorganisation und neuronaler Plastizität im präfrontalen Kortex, Striatum und Hippocampus (Horacek et al., 2006).

Die topographische Selektivität der Wirkung auf Regionen des Gehirns, die mit der antipsychotischen Wirkung in Zusammenhang gebracht werden, allem voran die präferenzielle Bindung an mesolimbische D2-Rezeptoren und damit die bevorzugte Beeinflussung mesolimbischer Neurone (Bressan et al., 2003), scheint ein möglicherweise weiterer zentraler Unterschied der atypischen Neuroleptika im Vergleich zu den typischen Neuroleptika zu sein.

Die vielen möglichen pharmakologischen Mechanismen weisen daraufhin, dass es höchst wahrscheinlich keine einheitliche Konzeption von einem atypischen Neuroleptikum gibt (Leucht

et al., 2009). Es handelt sich bei den atypischen Neuroleptika vielmehr um eine sehr heterogene Gruppe von Medikamenten (Grunder et al., 2001).

In diesem Kontext steht auch das Antipsychotikum Aripiprazol, welches aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften auch als „atypisches Antipsychotikum der nächsten Generation“ bezeichnet wird (Tamminga und Carlsson, 2002). Dieses zeichnet sich zum einen durch seine partiell dopaminagonistische Wirkung aus. So wirkt es in Regionen mit verminderter dopaminergischer Aktivität, wie im mesokortikalen Bereich, als partieller Dopaminagonist mit niedriger intrinsischer Aktivität und in Regionen mit erhöhter dopaminergischer Aktivität, wie im mesolimbischen System, als partieller Dopaminantagonist (Crismon et al., 2003; Grady et al., 2003). Dieser Effekt beruht dabei auf einer 30%igen intrinsischen dopaminagonistischen Aktivität von Aripiprazol (Fischer et al., 2004). Risperidon und Olanzapin hingegen blockieren die D2-Rezeptoren im gleichen Sinne wie typische Neuroleptika (Knable et al., 1997; Kapur et al., 1998). Zum anderen zeichnet es sich auch durch die selektive Reduzierung der DA-Synthese im ventralen Tegmentum (Han et al., 2009), den partiellen Agonismus am D3 Rezeptor (Tadori et al., 2008) und den partiellen Agonismus am 5HT1A Serotonin-Rezeptor aus (Meltzer und Sumiyoshi, 2008). Ausserdem weist Aripiprazol eine geringere Affinität zum 5-HT2A Rezeptor, im Vergleich zu Risperidon und Olanzapin, auf (Kapur et al., 1998; Kapur et al., 1999; Mamo et al., 2007).

Allerdings teilen Risperidon, Olanzapin und partiell Aripiprazol miteinander das Charakteristikum des kombinierten D2-/5-HT2A-Antagonismus (Kapur et al., 1999; Crismon et al., 2003). Interessant erscheint im Kontext der angenommenen relativen protektiven Wirkung durch die 5HT2A-Rezeptorblockade (Kapur et al., 1998), dass bei Risperidon extrapyramidale Nebenwirkungen in höheren Dosierungen auftreten, während sie bei anderen Neuroleptika wie Olanzapin auch in höheren Dosierungen sehr selten sind. Bei klinischen Dosierungen von Risperidon und Olanzapin besteht dennoch aufgrund geringerer Nebenwirkungen, vor allem weniger EPMS, eine hohe Compliance bei schizophrenen Patienten, was in Langzeitstudien nachgewiesen wurde (Satterlee, 1996; Moller et al., 1998).

Die Untersuchung der Wirkungsmechanismen dieser Medikamente ist aufgrund dieser Datenlage weiterhin, für die Verbesserung der Therapie der Schizophrenie, wichtig.

1.4 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren ermöglichen die Anfertigung von strukturellen Schnittbildern des menschlichen Gehirns. Funktionelle Zustände des menschlichen Gehirns können hierbei durch die Weiterentwicklung von bildgebenden Verfahren zu funktionellen-bildgebenden Verfahren, wozu die Positronenemissions- und die Magnetresonanztomographie zählen, nichtinvasiv dargestellt werden. Wobei die Lokalisierung neuronaler Aktivität, beim fMRT, indirekt über deren Zusammenhang mit dem regionalen Blutfluss (rCBF) erfolgt. Der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) wird dabei wiederum durch die Änderung der Oxygenierung und der damit verbundenen Änderung der magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins gemessen (Ogawa et al., 1992).

Unter anderem werden auf diesem Weg psychiatrische Erkrankungen im Kontext funktioneller, feinstruktureller und biochemischer Veränderungen des Gehirns verstanden (Tost et al., 2005). Im Rahmen dieses neuen Verständnisses gewinnt das fMRT in der psychiatrischen Forschung zunehmend an Bedeutung, indem es zur Aufklärung der Pathophysiologie und der Wirkungen von therapeutischen Maßnahmen bei psychiatrischen Erkrankungen beiträgt (Gruber et al., 2005).

1.5 fMRT-Studien zu Kognition

Bei fMRT-Untersuchungen wurden unter neurokognitionswissenschaftlichem Gesichtspunkt vor allem die exekutiven Funktionen untersucht. Dabei umfasst der Begriff der exekutiven Funktionen kognitive Prozesse des Planens, des Vergleichens und des Überwachens. Im weiteren Sinne gehört damit das Arbeitsgedächtnis zur exekutiven Funktion (Baddeley und Della Sala, 1996). Eine besondere Bedeutung als spezifisches neuroanatomisches Korrelat von Arbeitsgedächtnisaufgaben kommt dabei dem präfrontalen Kortex zu (McCarthy et al., 1996).

1.5.1 Arbeitsgedächtnisaufgaben

Das Arbeitsgedächtnis, welches durch die kurzzeitige Speicherung von Informationen (Baddeley und Della Sala, 1996) den laufenden Handlungsprozess aufrecht erhält (Fuster, 1990), bietet als psychologisches Modell einen Rahmen höhere kognitive Prozesse zu erforschen (Wolf

et al., 2006). Aufgrund der zentralen Bedeutung der kognitiven Defizite in der Schizophrenie sind deshalb Arbeitsgedächtnisaufgaben in den letzten Jahren in den Vordergrund des Interesses der Schizophrenieforschung getreten (Silver et al., 2003). Hierbei wurden wiederholt Arbeitsgedächtniseinbußen bei schizophrenen Patienten beschrieben, die als wesentliches neuropsychologisches Merkmal von Kognitionsstörungen in der Schizophrenie gelten (Silver et al., 2003).

Insbesondere frühere Bildgebungsstudien fanden bei schizophrenen Patienten überwiegend eine Minderaktivierung des DLPFC, sowohl in Ruhe als auch bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben (Volz et al., 1997; Menon et al., 2001). Daraufhin wurde eine allgemeine verminderte Aktivierung des DLPFC bei schizophrenen Patienten angenommen. Dieses pathophysiologische Konzept einer frontalen Minderaktivierung bei schizophrenen Patienten musste allerdings aufgrund von Arbeiten mit Arbeitsgedächtnisaufgaben, die keine Unterschiede in der frontalen Aktivierung (Braver et al., 1997; Walter et al., 2003), beziehungsweise eine frontale Mehraktivierung (Manoach et al., 1999; Callicott et al., 2003) fanden, revidiert werden. Aufgrund dieser widersprüchlichen Befunde versuchte man die Aktivierungen in Abhängigkeit zu dem Schweregrad des durchgeführten Tests zu setzen. Hierbei fand man heraus, dass das Aktivierungsniveau mit zunehmendem Schweregrad der Aufgaben bis zu einer Kapazitätsgrenze ansteigt (Braver et al., 1997; Callicott et al., 1999; Wolf und Walter, 2005), um bei weiter steigendem Schweregrad mit zusätzlich auftretenden Leistungseinbußen abzufallen (Callicott et al., 2003; Jaeggi et al., 2003). Dieses Aktivierungsphänomen wurde bei gesunden Kontrollen (Callicott et al., 1999) und bei Patienten (Callicott et al., 2003; Manoach, 2003) beobachtet. Aufgrund dieser Studien wird davon ausgegangen, dass die Aktivierungsunterschiede von einigen Faktoren, wie Testdesign, Schwierigkeitsgrad und der dabei erbrachten Leistung, abhängen (Weinberger und Berman, 1996; Manoach, 2003). Diese Faktoren sowie die präfrontalen Mehr- und Minderaktivierungen wurden daraufhin versucht in komplexe Modellvorstellungen zu integrieren. „So geht man heute davon aus, dass schizophrene Patienten eine beeinträchtigte neuronale Strategie zur Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben verwenden, die sich, in Abhängigkeit von der jeweiligen Kapazitätsauslastung, sowohl in Form einer präfrontalen Mehr- als auch Minderaktivierung äußern kann“ (Tost et al., 2005). Demnach weisen Schizophrene bei Aufgaben mit geringem Schweregrad ein hohes Aktivierungsniveau des DLPFC auf, welches wiederum bei einem Anstieg des Schweregrads vergleichsweise frühzeitig abfällt (Callicott et al., 2003).

Allerdings wurden auch Areale identifiziert, die gegenläufige Gruppendifferenzen aufweisen (Jansma et al., 2001). Demnach scheint das Konzept der defizitären beziehungsweise

ineffizienten neuronalen Strategie sich als ein hochkomplexes, kapazitätsabhängiges Muster aus Mehr- und Minderaktivierung zu manifestieren.

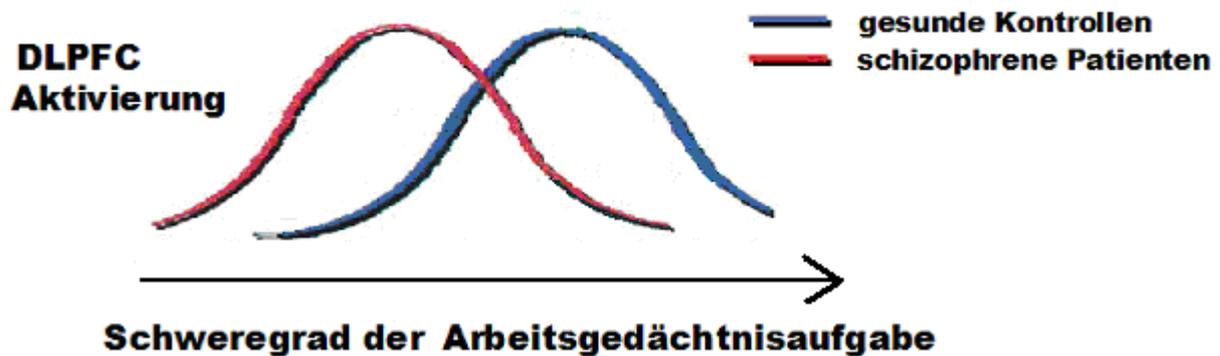


Abbildung 1.1 Schematische Darstellung des angenommenen Abhängigkeitsverhältnisses von Aktivierung im DLPFC und Schweregrad der Arbeitsgedächtnisaufgabe in Gruppen gesunder Kontrollen und Gruppen schizophrener Patienten (nach Manoach 2003). Bei den schizophrenen Patienten kommt es zu einem früheren Anstieg der Aktivierung bei leichteren Aufgaben, um daraufhin bei weiterem Anstieg des Schweregrades frühzeitig die Kapazitätsgrenze zu erreichen und daraufhin früh abzufallen. Das Selbe Abhängigkeitsverhältnis gilt auch für gesunde Kontrollen, allerdings dazu versetzt, um erst bei einem höheren Schweregrad die Kapazitätsgrenze zu erreichen

In weiteren Studien, die Arbeitsgedächtnisaufgaben bei Schizophrenen verwendeten, wurden auch anormale Aktivierungen in anderen Arealen gefunden. Es handelt sich hierbei um den Parietal Kortex (Honey et al., 2002; Quintana et al., 2003), den Temporal Kortex (Fletcher et al., 1996), das Cerebellum (Andreasen et al., 1998), das ACC (Dolan et al., 1995) und das Striatum (Manoach et al., 2000; Menon et al., 2001).

1.5.2 Präfrontal Kortex

Der präfrontale Kortex (PFC), insbesondere der DLPFC (BA9/46), wurde in Studien am Primaten (Friedman und Goldman-Rakic, 1994; Petrides, 1995), wie auch am Menschen (D'Esposito et al., 1999; Manoach, 2003) als entscheidende Struktur des Arbeitsgedächtnisses bestimmt. Diese kognitiven Funktionen kann der PFC als heteromodales Assoziationsareal durch seine reiche Verschaltung mit weiteren Kortexfeldern und Assoziationsarealen, wie zum Beispiel der Verbindung zu den parietalen und temporalen Assoziationsarealen, erfüllen. Dabei führt der DLPFC vorverarbeitete Sinnesreize zusammen und wertet diese aus. Dadurch kann er insbesondere Arbeitsgedächtnisfunktionen durchführen, Motivation generieren, Verhalten zeitlich organisieren, Aufmerksamkeit auf bestimmte Sinnesreize fokussieren, Ausdauer und Antrieb generieren sowie planendes Denken ermöglichen. Durch diese kognitiven Verarbeitungsprozesse und seiner Stellung in einem multifokalen Netzwerk, kann er komplexe

Handlungsmuster entwickeln, kontrolliert ausführen und umweltgerecht adaptieren (Braus und Brassens, 2005). Eine veränderte Funktion des PFC wird in einer Störung dieser Netzwerke gesehen (Goldman-Rakic, 1999).

Diese Funktionen des PFC werden in Abhängigkeit zu den zu verarbeitenden Sinnesreizen, wie zum Beispiel räumliche, verbale oder semantische, von unterschiedlichen Arealen bearbeitet (Goldman-Rakic, 1995; Goldman-Rakic, 1996). Ebenfalls unterschiedliche Teilareale werden für die einzelnen Funktionen des Arbeitsgedächtnisses, dem Speichern, dem kurzzeitigen Aufrechterhalten und dem Abrufen der Informationen, verwendet (Wolf und Walter, 2005).

Neben Änderungen des Aktivierungsniveaus im PFC, während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, wurden auch Volumenänderungen des PFC bei Schizophrenen gefunden (Schlaepfer et al., 1994; Antonova et al., 2004). Es konnte hierbei gezeigt werden, dass diese Volumenänderungen mit den kognitiven Defiziten der schizophrenen Patienten korrelieren (Raine et al., 1992; Sanfilipo et al., 2002). Jedoch scheinen diese Ergebnisse noch nicht ganz geklärt zu sein, da Volumenänderungen des PFC nur in 59% der Volumetriestudien gefunden wurden (Shenton et al., 2001). Ebenfalls wurden zytoarchitektonische Veränderungen im PFC nachgewiesen (Selemon et al., 1995; Pierri et al., 2001).

1.6 fMRT-Studien zum Einfluss der Pharmakotherapie auf die Kognition

Längerfristige adaptive Effekte bezüglich der Hirnaktivität, sowie struktureller und metabolischer Prozesse durch Neuroleptika, werden seit kurzem auch mittels fMRT untersucht. Häufig fokussieren die Studien dabei auf die differenziellen Wirkungsmechanismen von typischen und atypischen Neuroleptika.

1.6.1 Typika Behandlung

Die Anzahl der Studien, die den Einfluss von typischen Antipsychotika auf die Aktivierung mittels bildgebender Verfahren untersuchten, ist noch ziemlich gering.

In zwei Studien wurde eine Mehraktivierung beziehungsweise ein Anstieg des rCBF im PFC bei typisch medizierten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen

gefunden (Lahti et al., 2003; Surguladze et al., 2007). In weiteren Studien wurde hingegen bei typisch medizierten Schizophrenen eine Minderaktivierung im DLPFC beziehungsweise im frontalen Kortex bestimmt (Honey et al., 2003; Lahti et al., 2005). Eine Studie von Honey et al., zeigte dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen typisch medizierten schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen in der frontalen Aktivierung (Honey et al., 2002).

Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse könnte in einer geringeren Retest-Reliabilität der präfrontalen Aktivierung bei typisch medizierten Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollen liegen (Manoach et al., 2001). Dennoch scheinen die längerfristigen, adaptiven Effekte von typischen Neuroleptika noch nicht ganz geklärt zu sein.

1.6.2 Atypika Behandlung

Der Einfluss von atypischen Antipsychotika auf die Aktivierung wurde ebenfalls in einigen Studien durch bildgebende Verfahren untersucht.

Einige Studien wiesen hierbei eine Mehraktivierung unter einer kognitiven Aufgabe bei atypisch medizierten schizophrenen Patienten im Vergleich zu Antipsychotika nativen Schizophrenen im PFC nach (Quintana et al., 2003; Jones et al., 2004; Meisenzahl et al., 2006). Weitere Studien, welche nicht explizit kognitive Funktionen untersuchten, bestimmten ebenfalls eine Mehraktivierung beziehungsweise einen Anstieg des rCBF bei atypisch medizierten Patienten im Vergleich zu Neuroleptika nativen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen im DLPFC (Fahim et al., 2005; Molina et al., 2007). Dazu passend fand eine Longitudinalstudie von Mendrek et al., zu Beginn einer Therapie mit atypischen Neuroleptika (sieben Patienten Risperidon; einer Olanzapin) bei einem 2-back > 0-back Kontrast eine Minderaktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen im DLPFC. Bei einer zweiten Messung im Therapieverlauf wurde hierbei ein Anstieg der Aktivierung im DLPFC gefunden. Dies wurde als ein Normalisierungseffekt zuvor gestörter präfrontaler Aktivierungsmuster interpretiert (Mendrek et al., 2004).

Dagegen wurde in einer Studie unter einer kognitiven Aufgabe bei atypisch medizierten schizophrenen Patienten eine Minderaktivierung des DLPFC und eine Mehraktivierung im posterior parietal Kortex (PPC), im Vergleich zu gesunden Kontrollen, nachgewiesen (Quintana et al., 2003). Eine weitere Studie, welche kein kognitives Paradigma verwendete, fand nach sechswöchiger Behandlung mit Risperidon im Vergleich zum unmedizierten Zustand eine Minderaktivierung im lateralen Frontalkortex, welches für eine Abnahme der Aktivierung in

diesen Arealen unter der Behandlung mit Risperidon spricht (Ngan et al., 2002). Es wurde allerdings in einigen Studien kein Aktivitätsunterschied beziehungsweise keine Änderung der Aktivierung in Arealen, die mit kognitiven Funktionen assoziiert sind, nach atypischer Medikation im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen (Bertolino et al., 2004; Surguladze et al., 2007; Wolf et al., 2007).

Die längerfristigen adaptiven Effekte von atypischen Neuroleptika scheinen deshalb ebenfalls noch nicht ganz geklärt.

1.6.3 Umstellungsstudien

Bei einer Medikamentenumstellungsstudie von Honey et al., wurde bei einer Gruppe von zehn schizophrenen Patienten unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe eine Mehraktivierung des rechten DLPFC (BA 9/46) sowie des parietalen Kortex (BA 7) beidseits nach Umstellung der Medikation von dem typischen Neuroleptikum Haloperidol auf das atypische Neuroleptikum Risperidon nachgewiesen (Honey et al., 1999). Diese Mehraktivierungen im DLPFC und im parietalen Kortex wurden als eine Normalisierung der Hirnaktivierung unter Risperidon interpretiert (Honey et al., 1999). Eine Umstellungsstudie von Schlagenhaut et al. konnte bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe mit einem n-back Paradigma in der 2-back > 0-back Bedingung nach einer Umstellung der Medikation von einem typischen Neuroleptikum auf das atypische Neuroleptikum Olanzapin anstelle einer Mehraktivierung in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen nur eine Minderaktivierung nachweisen. In dieser Arbeit konnte allerdings ein signifikanter Anstieg der Baseline-Kontraste gezeigt werden. Diese verstärkte Grundaktivierung unter Olanzapin wurde ebenfalls als eine Normalisierung der Hirnaktivierung interpretiert (Schlagenhaut et al., 2008).

Weitere Studien beschäftigten sich nicht explizit mit einer Untersuchung von kognitiven Prozessen. Dennoch konnte auch in diesen Studien ein Einfluss der Medikation auf den präfrontal Kortex (PFC) gezeigt werden. In einer Studie wurde ein Anstieg des rCBF im DLPFC (BA 46) beidseits nach Umstellung der Medikation von Haloperidol auf Clozapin bestimmt (Lahti et al., 2003). Dagegen zeigten zwei Studien eine Aktivitätsminderung beziehungsweise einen Abfall des rCBF im Bereich des PFC (Miller et al., 2001; Molina et al., 2005). Eine weitere Studie konnte, nach einer Umstellung der Medikamente von Haloperidol auf Risperidon keine Änderung des Stoffwechsels im PFC mittels PET nachweisen (Molina et al., 2003).

Insgesamt weist die Datenlage daraufhin, dass atypische Neuroleptika dazu neigen die Hirnaktivierung im Kortex zu steigern und somit in größerem Maße als typische Neuroleptika diese zu normalisieren (Davis et al., 2005; Alves Fda et al., 2008).

2 Hypothesen

Bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben wird konsistent eine Aktivierung, womit der BOLD-Kontrast zwischen den Bedingungen 2-back und 0-back gemeint ist, des präfrontalen Kortex, insbesondere des DLPFC (BA9/46) und des parietalen Kortex (BA7/40), beobachtet (Owen et al., 2005). Dabei wurde in verschiedenen fMRT-Studien mit Arbeitsgedächtnisparadigmen bei Gruppen neuroleptisch medizierter schizophrener Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollen, eine frontale Aktivitätsminderung (Volz et al., 1997; Menon et al., 2001) und eine Minderaktivierung des parietalen Kortex (Barch und Csernansky, 2007; Wolf et al., 2007) beschrieben. Deshalb wird für die vorliegende Untersuchung folgende Erwartung formuliert:

Haupthypothese 1:

Schizophrene Patienten mit neuroleptischer Medikation zeigen einen geringeren BOLD-Kontrast zwischen den Bedingungen 2-back und 0-back im DLPFC sowie im PPC als gesunde Kontrollen.

Studien zum Arbeitsgedächtnis, bei denen die Medikation schizophrener Patienten von einem Typikum auf ein Atypikum umgestellt wurde, beobachteten im Verlauf eine signifikante Steigerung der Aktivierung im präfrontalen und parietalen Kortex (Honey et al., 1999; Molina et al., 2005). Deshalb wird die weitere Erwartung formuliert:

Haupthypothese 2:

Die Hirnaktivierung im präfrontalen und parietalen Kortex wird bei einer Umstellung der Medikation von typischen auf atypische Neuroleptika gesteigert, während in der Kontrollgruppe zwischen den Messungen keine Änderung der Hirnaktivierung zu erwarten ist.

Da es keine Studie gibt, die die Änderung der Hirnaktivierung von atypischen Neuroleptika untereinander vergleicht, soll explorativ folgende Fragestellung bearbeitet werden:

Fragestellung 1:

Zeigen die drei untersuchten atypischen Antipsychotika (Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin), nach Umstellung von einem typischen Antipsychotikum, differentielle Effekte der Hirnaktivierung bei schizophrenen Patienten während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

Neben der häufig bei Schizophrenie gegenüber Kontrollen gefundenen frontalen Minderaktivierung unter Arbeitsgedächtnisaufgaben wird in anderen Arbeiten eine frontale Mehraktivität beschrieben (Manoach et al., 1999; Callicott et al., 2003). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Heterogenität der Psychopathologie der untersuchten schizophrenen Patienten. Eine weitere mögliche Erklärung bezieht sich auf die heterogene Testleistung: Einige Studien deuten darauf hin, dass schizophrene Patienten mit schlechter Testleistung geringere Aktivierungen und schizophrene Patienten mit guter Testleistung Mehraktivierung aufweisen (Callicott et al., 2003; Johnson et al., 2006). Daraus ergeben sich als weitere Fragestellungen:

Fragestellung 2:

- a) Gibt es einen Zusammenhang zwischen Psychopathologie (PANSS Skalen) und Hirnaktivierung, während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?
- b) Gibt es einen Zusammenhang zwischen Testleistung und Hirnaktivierung, während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe?

3 Methoden

3.1 Stichprobe

3.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Im Rahmen der Studie „Untersuchungen zur Interaktion emotionaler, motivationaler und kognitiver Prozesse im präfrontalen Kortex und im Belohnungssystem bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, Schizophrenie, Panikstörung und majorer Depression“ untersuchte ich 58 schizophrene Patienten an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Berlin Charité Campus Mitte (CCM) und der St. Hedwig Klinik in Moabit. In die statistische Endanalyse konnten nur 26 Patienten eingeschlossen werden. Da 20 Patienten ihre Einwilligungserklärung nach der ersten Messung zurück zogen, drei Patienten die Messung abbrachen, bei einem Patient ein Diagnosewechsel erfolgte, vier Messungen Suszeptibilitäts- und Normalisierungsartefakte und drei Messungen Bewegungsartefakte aufwiesen, sowie eine Messung aufgrund von fehlender Synchronisation nicht verwertbar war, ergab sich eine Dropout-Rate von 55%.

Die Patienten befanden sich zu den Zeitpunkten der Untersuchungen in psychiatrischer Behandlung. Dabei wurde von den behandelnden Ärzten die Diagnose einer Schizophrenie anhand der Kriterien nach den DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) und ICD-10 Klassifikationssystemen (Dilling, 2004) gestellt. Des Weiteren sollten die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, von einer Monotherapie mit einem typischen Neuroleptikum auf eine Monotherapie mit einem atypischen Neuroleptikum (Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol) umgestellt werden.

In die Untersuchungen wurden weitere 26 gesunde Kontrollpersonen ohne psychiatrische Eigen- oder Familienanamnese eingeschlossen. Diese wurden über Aushänge, Anzeigen in lokalen Zeitungen und im Internet sowie über persönliche Bekanntschaften rekrutiert. Um deren Eignung für die Studie vorab einschätzen zu können, wurde im Vorfeld ein standardisiertes Telefoninterview mit den potentiellen Probanden durchgeführt. Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Kontrollpersonen eine kleine geldliche Aufwandsentschädigung.

Die Teilnahme aller Patienten und Kontrollpersonen erfolgte erst nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Inhalt, Ablauf und Zeitaufwand der

Untersuchungen sowie schriftlicher Einverständniserklärung. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie, die anhand der DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) und ICD-10 (Dilling, 2004) Klassifikationssysteme gestellt wurde, in die Studie eingeschlossen. Dabei durfte bei diesen Patienten keine weitere psychische Erkrankung (Achse I) und kein Alkohol- oder Drogenabusus oder eine im Vorfeld bestandene Drogenabhängigkeit vorliegen. Hierbei erfolgte die Verifizierung durch das strukturierte klinische Interview für DSM-IV (SKID) (First, 2002) und dem Drogensuchtest aus dem Urin.

Die gesunden Probanden hatten, nach dem SKID Interview, keine psychische Erkrankung (Achse I und II) (First, 1996; First, 2002) sowie keinen Alkohol- oder Drogenabusus oder eine im Vorfeld bestandene Drogenabhängigkeit. Zusätzlich lag keine psychische Erkrankung bei Verwandten ersten Grades vor (Kay et al., 1987). Die Ein- und Ausschlusskriterien im Einzelnen sind in Tabelle 3.1 aufgelistet.

Einschlusskriterien für schizophrene Patienten:

- Diagnose einer Schizophrenie gemäß den Kriterien nach DSM-IV und ICD-10
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren

Ausschlusskriterien für gesamte Experimentalgruppe:

- Bestehende Kontraindikationen für Kernspintomographieuntersuchungen (z.B.: Herzschrittmacher, Metallimplantate)
- Körperliche Erkrankungen, die die zu untersuchenden Parameter verändern können (z.B.: Hirnblutungen, Hirninfarkte, Anämie)
- Psychische Erkrankung (Achse I) nach DSM-IV, außer bestehende Diagnose einer Schizophrenie bei den Patienten; darüber hinaus darf bei den Kontrollpersonen keine psychiatrische Erkrankung (Achse II) nach DSM IV und ebenfalls keine positive Familienanamnese für eine psychiatrische Erkrankung bei Verwandten ersten Grades bestehen
- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabusus
- Vorliegen von Selbst- oder Fremdgefährdung

Tabelle 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien für die schizophrenen Patienten (oben) Ausschlusskriterien für die gesamte Experimentalgruppe mit zusätzlichem Ausschlusskriterium für die gesunden Kontrollen (unten)

3.1.3 Gruppenbeschreibung

In die Studie sind 52 Probanden eingeschlossen, die Experimentalgruppe besteht aus 26 schizophrenen Patienten und die Kontrollgruppe aus 26 gesunden Probanden. In der Experimentalgruppe wurden dabei 10 Patienten auf Olanzapin und 10 Patienten auf Risperidon sowie 6 Patienten auf Aripiprazol umgestellt. Die wichtigsten soziodemographischen Daten der Probanden sind in der Tabelle 3.2 dargestellt. Die mittels t-Test beziehungsweise χ^2 -Test geprüften Gruppenunterschiede sind ebenfalls in Tabelle 3.2 aufgeführt.

In der Experimentalgruppe waren 20 Patienten männlich und 6 weiblich, womit sich die Experimentalgruppe hinsichtlich des Verhältnisses der Geschlechter nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied, in welcher 16 Patienten männlich und 10 weiblich waren. Ebenfalls unterschied sich das Durchschnittsalter der Gruppen, welches bei den schizophrenen Patienten 33.3 Jahre (SD = 10.7) und bei den Kontrollen 34.9 Jahre (SD = 12.1) betrug, nicht signifikant voneinander (df = 50; T = 0.511; p = 0.444; siehe Tabelle 3.2). Der jüngste Patient war 22 Jahre alt und die jüngste Kontrolle 18. Der älteste Patient sowie die älteste Kontrolle waren 59 Jahre alt (siehe Tabelle 3.2). Auch bezüglich der Händigkeit, welche mittels des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) ermittelt wurde, unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander (df = 1; χ^2 = 0.103; p = 0.749; siehe Tabelle 3.2). Hinsichtlich der Bildung, dem erreichten Schulabschluss, unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht signifikant (df = 3; χ^2 = 5.299; p = 0.151; siehe Tabelle 3.2). Allerdings unterschied sich die Experimentalgruppe von der Kontrollgruppe signifikant im Rauchverhalten (df = 1; χ^2 = 4.064; p = 0.044; Tabelle 3.2). So waren 20 Patienten Raucher und sechs Nichtraucher und 12 Kontrollen Raucher und 14 Nichtraucher.

Die 20 männlichen und sechs weiblichen Patienten der Experimentalgruppe verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Neuroleptikagruppen. In der Risperidongruppe und in der Olanzapingruppe waren acht Patienten männlich und zwei weiblich und in der Aripiprazolgruppe vier männlich und zwei weiblich, wonach die Gruppen sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung nicht signifikant voneinander unterscheiden (df = 2; χ^2 = 0.417; p = 0.812; siehe Tabelle 3.2). Das Durchschnittsalter lag in der Risperidongruppe bei 31.8 Jahren (SD= 10.6), in der Olanzapingruppe bei 34.6 (SD= 12.9) und in der Aripiprazolgruppe bei 33.7 (SD= 8.1), womit sich das durchschnittliche Alter in den Neuroleptikagruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander unterschied (df = 2; F = 0.164; p = 0.850; siehe Tabelle 3.2).

	Gruppen																							
	Gesunde Probanden				Schizophrene Probanden				Risperidolgruppe				Olanzapingruppe				Aripiprazolgruppe				F	p		
	M	SD	Min-Max	n	M	SD	Min-Max	n	M	SD	Min-Max	n	M	SD	Min-Max	n	M	SD	Min-Max	n			df	
Lebensalter in Jahren	34,9	12,1	18 - 59	26	33,3	10,7	22 - 59	26	31,8	10,6	22 - 49	10	34,6	12,9	22 - 59	10	33,7	8,1	25 - 45	6	2	0,164	0,860	
Erkrankungsalter in Jahren				0	27,2	8,8	15 - 45	26	25,1	8,4	17 - 44	10	27,8	8,9	15 - 41	10	29,7	9,9	17 - 45	6	2	0,525	0,599	
Dauer der Erkrankung in Jahren				0	6,4	7,3	0,1 - 28	26	7,1	8,2	0,8 - 28	10	7,0	8,3	0,1 - 20	10	4,4	3,8	0,2 - 10	6	2	0,292	0,749	
Anzahl der Episoden				0	3,8	4,1	1 - 12	26	3,9	3,2	2 - 12	10	3,8	3,1	1 - 10	10	2,0	1,0	1 - 3	6	2	0,890	0,450	
psychiatrische Krankenhausaufenthalte				0	2,7	3,1	0 - 14	26	3,4	4,1	1 - 14	10	2,9	2,9	0 - 8	10	1,3	1,0	0 - 3	6	2	0,843	0,444	
PANSS: Positivskala T1				0	18,4	6,9	7 - 34	26	19,5	7,5	7 - 27	10	16,9	5,8	8 - 29	10	19,2	8,4	11 - 34	6	2	0,378	0,690	
PANSS: Negativskala T1				0	20,3	9,9	7 - 44	26	18,5	10,0	7 - 35	10	20,3	8,7	9 - 34	10	23,3	12,3	11 - 44	6	2	0,431	0,655	
PANSS: S. d. g. Psychopathologie T1				0	37,3	14,2	17 - 75	26	35,1	11,6	17 - 52	10	33,2	7,8	21 - 44	10	47,7	22,2	19 - 75	6	2	2,367	0,117	
PANSS: Gesamtwert T1				0	75,2	26,8	31 - 135	26	72,1	26,1	31 - 111	10	69,4	15,4	36 - 86	10	90,2	39,9	41 - 135	6	2	1,262	0,302	
Seit wann Medikation Typikum in Tagen				0	16,5	13,2	7 - 35	26	19,6	14,3	8 - 54	10	18,2	14,9	7 - 54	10	11,3	2,0	9 - 14	6	2	0,817	0,454	
Seit wann Medikation Atypikum in Tagen				0	20,0	13,3	6 - 60	26	15,7	7,6	9 - 31	10	18,2	7,7	6 - 33	10	30,3	22,3	14 - 60	6	2	2,796	0,062	
				n				n				n				n				n	df	F	χ^2	
Geschlecht				10				7				2				3				2	2	0,417	0,812	
				16				19				8				7				4				
Gesamt				26				26				10				10				6				
Händigkeit				6				7				4				3				0	2	3,128	0,209	
				20				19				6				7				6				
Gesamt				26				26				10				10				6				
(Nicht-)Raucher				13				6				1				3				2	2	1,588	0,452	
				13				20				9				7				4				
Gesamt				26				26				10				10				6				
Bildung				3				8				1				2				3				
				7				8				3				3				2	6	4,044	0,671	
				16				9				2				4				1				
Gesamt				26				26				6				9				6				

Tabelle 3. 2: Deskriptive Gruppenbeschreibung zum ersten Messzeitpunkt

Tabelle 3.2: Lebensalter der Kontrollen, der schizophrenen Patienten und der Probanden aus den Medikamentengruppen von Risperidol, Olanzapin und Aripiprazol und deren Signifikanz berechnet mittels einfacher ANOVA. Sowie Ersterkrankungsalter und Dauer der Erkrankung der Probanden aus den Medikamentengruppen von Risperidol, Olanzapin und Aripiprazol in Jahren und deren Episodenzahl (inkl. jetzt), der Anzahl von psychiatrischen Krankenhausaufenthalten (inkl. jetzt), deren PANSS-Score zum ersten Messzeitpunkt, Dauer der Medikation von Typika und deren Signifikanz mittels Varianzanalyse (einfache ANOVA). Und Angabe der Dosis für die Typika Fluvoxol, Fluipentol, Fluphenazine, Haloperidol und Lyogen in den Medikamentengruppen von Risperidol, Olanzapin und Aripiprazol.

Zwischen den Neuroleptikagruppen ist die Händigkeit ($df = 2$; $\chi^2 = 3.128$; $p = 0.209$; siehe Tabelle 3.2), als auch das Verhältnis der Raucher ($df = 2$; $\chi^2 = 1.589$; $p = 0.452$; Tabelle 3.1) nicht signifikant unterschiedlich. Bezüglich der Bildung unterschieden sich die Neuroleptikagruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander ($df = 6$; $\chi^2 = 4.044$; $p = 0.671$; siehe Tabelle 3.2). Die mittlere Krankheitsdauer der Experimentalgruppe betrug 6.4 Jahre ($SD = 7.3$). Die Dauer der Erkrankung betrug in der Risperidongruppe im Durchschnitt 7.1 Jahre ($SD = 8.2$), in der Olanzapingruppe 7.0 Jahre ($SD = 8.3$) und in der Aripiprazolgruppe 4.4 Jahre ($SD = 3.8$), wonach sich die Krankheitsdauer in den Neuroleptikagruppen nicht signifikant unterschied ($df = 2$; $F = 0.292$; $p = 0.749$; siehe Tabelle 3.2). Die Patienten erkrankten hierbei im Durchschnitt im Alter mit 27.2 Jahren ($SD = 8.8$). Bezüglich des Erkrankungsalters der schizophrenen Patienten unterscheiden sich hierbei die einzelnen Neuroleptikagruppen nicht signifikant voneinander ($df = 2$; $F = 0.525$; $p = 0.599$; siehe Tabelle 3.2). Am Tag der ersten fMRT-Messung erhielten die schizophrenen Patienten im Durchschnitt seit 16.5 Tagen ($SD=13.2$) eine Behandlung mit typischen Neuroleptika. Die Dauer der Behandlung mit typischen Neuroleptika unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den Neuroleptikagruppen ($df = 2$; $F = 0.817$; $p = 0.454$; siehe Tabelle 3.2). Es erhielten hierbei zum ersten Messzeitpunkt acht Patienten aus der Risperidongruppe das typische Neuroleptikum Haloperidol mit einer Dosis von durchschnittlich 13.1 mg ($SD = 5.7$), ein Patient Fluphenazine mit einer Dosis von 10 mg und ein Patient Flupentixol mit einer Dosis von 10 mg. Von den Patienten die auf Olanzapin umgestellt wurden, erhielten zum ersten Messzeitpunkt drei Haloperidol in einer Durchschnittsdosis von 10 mg ($SD = 5$), sechs Flupentixol mit einer durchschnittlichen Dosis von 7.8 mg ($SD = 5.0$) und ein Patient erhielt 15 mg Fluphenazine. Fünf Patienten, die auf Aripiprazol umgestellt wurden erhielten das Typikum Haloperidol zum ersten Messzeitpunkt mit einer Durchschnittsdosis von 4.2 mg ($SD = 1.3$) und ein Patient 2 mg Flupentixol. Die Patienten nahmen zum zweiten Messzeitpunkt für durchschnittlich 20.0 Tage ($SD = 13.3$) ein atypisches Neuroleptikum. Dabei erhielten zehn Patienten Risperidon für durchschnittlich 15.7 Tage ($SD = 7.6$), zehn Olanzapin für durchschnittlich 18.2 Tage ($SD = 7.7$) und sechs Aripiprazol für durchschnittlich 30.3 Tage ($SD = 22.3$). Hinsichtlich der Behandlungsdauer mit den atypischen Neuroleptika zeigte sich ein Trend zwischen den Neuroleptikagruppen ($df = 2$; $F = 1.937$; $p = 0.073$; siehe Tabelle 3.2). In einer t-Test Analyse zwischen den einzelnen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied der Behandlungsdauer nachgewiesen werden ($df = 14$ bzw. 18; $T \leq 1.603$; $p \geq 0.131$).

Die schizophreniespezifische Psychopathologie, die mit Hilfe der Skala für Positiv- und Negativsymptome (PANSS) (Kay et al., 1987) zu beiden Messzeitpunkten erhoben wurde, war zum ersten Messzeitpunkt zwischen den Neuroleptikagruppen nicht signifikant unterschiedlich ($df = 2$; $F \leq 2.357$; $p \geq 0.117$; siehe Tabelle 3.2). Der klinische Gesamteindruck, der mittels der clinical global impression (CGI)-Skala (Guy, 1976) erfasst wurde, wies einen Trend bei der Zustandsänderung auf ($df = 2$; $F = 3.027$; $p = 0.080$).

3.2 Versuchsdesign und Operationalisierung

3.2.1 Psychologisch-diagnostische Instrumente

fMRI-Screening Fragebogen

Zur Eignungsfeststellung der potentiellen Probanden wurde ein für die Studie entwickelter fMRI-Screening Fragebogen verwendet. Hierbei wurden persönliche Eckdaten, wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe, und mögliche Ausschlussgründe wie Schwangerschaft, Platzangst, Herzschrittmacher und sonstige Metallimplantate und Piercings erfragt. Zur Sicherstellung des Verständnisses der Instruktionen wurde nach Deutschkenntnissen sowie Seh- und Hörfähigkeitsstörungen gefragt. Des Weiteren beinhaltete der Fragebogen eine Substanzkonsumanamnese (Nikotin, Alkohol, Cannabis und andere Substanzen), eine Eigenanamnese nach Erkrankungen, insbesondere fokussiert auf neurologische und psychische, und nach neurologischer bzw. psychiatrischer oder psychotherapeutischer Behandlung, sowie einer psychiatrischen Familienanamnese und einer Medikamentenanamnese.

Anamnese-Fragebogen

Ein weiterer für die Studie entwickelter Fragebogen, der Anamnese-Fragebogen, diente vor allem der Erfassung möglicher Einflussfaktoren auf die Untersuchung und deren Ergebnisse. Dabei wurden unter anderem neben Namen, Anschrift, Geschlecht und Alter, Daten wie Familienstand, Kinder, Beruf, Berufsausbildung, Schulabschluss, Staatsangehörigkeit und ethnische Herkunft erfragt. Ebenfalls enthielt der Fragebogen Fragen zur Krankheitsgeschichte wie Häufigkeit der psychiatrischen bzw. psychotherapeutischen Behandlung, Ersterkrankungsalter und Anzahl der Episoden, sowie Fragen über bestehende kognitive Defizite, Selbstmordgedanken beziehungsweise -versuche.

Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID)

Zur Erfassung einer Störung nach Achse I, bei den schizophrenen Patienten, Achse I und Achse II, bei den gesunden Kontrollen, wurde das reliable (Reliabilität $r \approx 0.6-1.0$) (Payk, 2003) und valide strukturierte klinische Interview SKID I für Achse I Störungen und das SKID II (Wittchen, 1997) für Achse II Störungen in Anlehnung an DSM-IV durchgeführt. SKID-I ist ein reines Fremdbeurteilungsverfahren, welches auf einem standardisierten Interview basiert. SKID-II besteht hingegen zum einen aus einer Selbstbeurteilung, die mittels eines binären Fragebogens (ja / nein) erfolgt, und zum anderen aus einer Fremdbeurteilung nach einem standardisierten Interview.

Edinburgh Handedness Inventory

Die Händigkeit der Probanden wurde mit Hilfe des reliablen und validen Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) ermittelt. Dieses erfragt für elf Tätigkeiten des alltäglichen Lebens, ob die Versuchsperson sie üblicherweise mit links, rechts oder mit beiden Händen verrichtet. Hierüber bestimmt man mittels Berechnungen deren Händigkeit und vergibt einen Rang. Dieser Rang liegt bei reinen Linkshändern bei -100 und bei reinen Rechtshändern bei 100. Der Rang der Linkshänder nähert sich der Null, umso mehr Tätigkeiten auch mit der rechten Hand bzw. mit beiden Händen ausgeführt werden. Dies gilt ebenso für Rechtshänder.

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) wurde zur Erfassung der Psychopathologie der schizophrenen Patienten verwendet. Dabei stellt die PANSS eine reine Fremdbeurteilungsskala dar, bei welcher der Untersucher die psychopathologischen Symptome anhand von dreißig festgelegten Variablen in einem Gespräch eruierte. Jede einzelne Variable wurde hierbei auf einer sieben-stufigen Skala von „nicht vorhanden“ bis „extreme Ausprägung“ beurteilt. Die PANSS enthält hierbei eine Positivsymptomskala, eine Negativsymptomskala und eine Allgemeinepsychopathologieskala, womit der psychopathologische Status der vorangegangenen sieben Tage erfasst wurde. Die Erhebung des PANSS erfolgte jeweils vor den beiden Messungen.

Clinical Global Impression (CGI)

Die Clinical Global Impression (CGI), ein Fremdbeurteilungsfragebogen, wurde zur Beurteilung des Schweregrads der psychischen Störung der Schizophrenen verwendet. Dabei

wurde mittels des CGI der therapeutische Effekt während der Studie beurteilt. Hierzu wurde zum einen der Schweregrad der psychiatrischen Erkrankung, der anhand einer acht-stufigen Skala, die von „nicht beurteilbar“ bis „extrem schwer krank“ reicht, eingeschätzt. Zum anderen wurde die Veränderung des psychischen Zustandes, die ebenfalls anhand einer acht-stufigen Skala, die von „nicht beurteilbar“ bis „Zustand ist viel schlechter“ reicht, beurteilt. Zusätzlich wurde das Verhältnis von therapeutischem Effekt und auftretenden Nebenwirkungen, dem Wirkungsindex, der durch eine fünf-stufige Skala von „nicht beurteilbar“ bis „schlechter“ bestimmt wird, erfasst. Die Bestimmung des CGI erfolgte ebenfalls jeweils vor den beiden Messungen.

Stanford Sleepiness Scale

Die „Stanford Sleepiness Scale“ ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Schläfrigkeitsgrades. Diese wurden in dieser Studie verwendet um eine Beeinflussung der Ergebnisse, durch in den Gruppen mögliche unterschiedliche Wachheitsgrade, berücksichtigen beziehungsweise ausschließen zu können. Hierbei bewertet der Proband seine aktuelle Wach- bzw. Aktiviertheit auf einer sieben-stufigen Skala von „Sie fühlen sich aktiv, lebendig, aktiviert oder hell wach“ bis „Sie widersetzen sich dem Schlaf nicht länger und der Schlaf wird bald eintreten; Sie haben bereits traumähnliche Gedanken“. Dabei werden diesen Schläfrigkeitsgraden Zahlen von eins bis sieben zugeordnet, wobei die Aktiviertheit bei zunehmenden Zahlen abnimmt und die Schläfrigkeit dementsprechend zunimmt. Die Skalenbewertung erfolgt mittels Anstreichen dieser Zahlen. Die Selbsteinschätzung erfolgte jeweils vor und nach der jeweiligen Messung.

3.2.2 Physikalische Grundlagen der MRT

In der Magnetresonanztomographie wird der Drehimpuls von Teilchen zur Bildgebung genutzt. Dabei liegt ein Drehimpuls (Kernspin) dann vor, wenn ein Atomkern ein nicht kompensiertes Proton besitzt. Dieses Proton bewegt sich und erzeugt dadurch einen elektrischen Strom, der seinerseits ein Magnetfeld induziert, weshalb der Kernspin immer mit einem magnetischen Moment μ verbunden ist. Da allerdings die Orientierung der Atomkerne in einer feldfreien Umgebung zufällig ist, ergibt sich im Normalfall kein Magnetfeld, da die einzelnen magnetischen Momente sich gegenseitig durch deren Wirkungsrichtung aufheben.

Bringt man nun Atomkerne in ein externes Magnetfeld B , wie es in der Magnetresonanztomographie erfolgt, können die einzelnen Kernspins nur noch diskrete Werte annehmen. Es folgen zwei Einstellungsmöglichkeiten der Kernspins, parallel oder antiparallel

zum Magnetfeld. Die Einstellung gegen das externe Magnetfeld (antiparallel) bedarf mehr Energie, als die Ausrichtung mit dem Feld (parallel), womit sich die Kerne in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Energieniveau aufteilen. Diese Energieniveaus werden als Zeeman-Niveaus bezeichnet. Dabei befinden sich ein paar wenige Protonen mehr auf dem unteren Energieniveau, womit eine resultierende Magnetisierung M in Richtung des externen Feldes entsteht (Longitudinalmagnetisierung).

Zusätzlich beginnen die Protonen, bei der Ausrichtung im externen Magnetfeld B , mit einer Präzessionsfrequenz, die von der Magnetfeldstärke abhängt, entlang der Feldrichtung zu rotieren (präzedieren). Jedoch präzedieren die Protonen unterschiedlich (außer Phase) um die Achse des Magnetfeldes. Dabei liegen die einzelnen Vektoren der Kernspins auf einer Kegelfläche. Die in entgegengesetzte Richtungen wirkenden magnetischen Kräfte der einzelnen Protonen heben sich, bis auf die entlang des externen Magnetfeldes, auf. Es resultiert keine Magnetisierung orthogonal zum externen Magnetfeld (Transversalmagnetisierung). Bei Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) mit der Präzessionsfrequenz absorbieren Protonen diese Energie (Resonanz), wodurch manche Protonen vom unteren in das obere Zeeman-Niveau wechseln. Hierdurch verringert sich die Longitudinalmagnetisierung bis hin zur umgekehrten Longitudinalmagnetisierung. Ebenfalls wird hierdurch die Präzession der Protonen synchronisiert, wodurch die Protonen in Phase präzedieren. Die zuvor noch neutralisierenden Protonen addieren sich nun auch quer zum Magnetfeld. Es kommt nun auch zu einer Transversalmagnetisierung. Nach Abschalten des HF-Impulses kehren zum einen einige Protonen wieder zum niedrigeren Energiezustand zurück, zum anderen geraten die Protonen außer Phase (Dephasierung). Bei diesen Vorgängen wird Energie mittels eines Hochfrequenzsignals, dem freien Induktionszerfall (FID), abgegeben. Diese Signale werden bei der Magnetresonanztomographie gemessen.

Durch das Kippen der Protonen (longitudinale / Spin-Gitter-Relaxation) in einen niedrigeren Energiezustand, kommt es wieder zu einer reinen Longitudinalmagnetisierung. Die Zeit, die es hierfür bedarf, wird longitudinale Relaxationszeit T_1 , genannt. Durch die Dephasierung der Spins (transversale / Spin-Spin-Relaxation) kommt es zum Verschwinden der Transversalmagnetisierung, wofür Magnetfeldinhomogenitäten verantwortlich sind. Dieses Verschwinden der Transversalmagnetisierung erfolgt ebenfalls nach einer Zeitkonstante, der transversalen Relaxationszeit T_2 . Die transversale Relaxationszeit T_2 kann durch weitere Inhomogenitäten, die durch die Apparatur oder durch das Gewebe entstehen können, noch verkürzt werden. Diese Zeitkonstante wird dann extra als T_2^* bezeichnet. Wichtig ist, dass es zwei gleichzeitig stattfindende, jedoch voneinander unabhängige Vorgänge sind, und dass

unterschiedliche Materialien, wie beispielsweise Wasser, Fett und Gewebe, unterschiedlich lange charakteristische T1 und T2 Zeiten haben.

Die Hochfrequenzsignale aus den beschriebenen Vorgängen werden durch geeignete Antennen gemessen. Bei der Berechnung des Bildes, mittels einer Fourier-Transformation, erfolgt die Lokalisierung der Volumenelemente (Voxel) anhand von Frequenz und Phase der Signale. Der Bildkontrast entsteht dabei aus den unterschiedlichen Signalintensitäten, die auf die gewebsspezifischen Relaxationszeiten zurückzuführen sind. Hierbei ist der Bildkontrast abhängig von der unterschiedlichen Gewichtung (T1, T2, T2*). Diese ergibt sich aus den für die Bilddarstellung betrachteten Signalen.

Zur Erstellung weiterer Bilder muss jeweils, nach Abschluss der Longitudinalrelaxation, ein HF-Impuls (90°-Impuls) eingestrahlt werden, der die ganze Magnetisierung auf die Transversalebene kippt. Hierbei ist die longitudinale Relaxationszeit T1 zu lange für die Abbildung neurophysiologischer Prozesse.

Dies wird durch das Einstrahlen von 180°-Impulsen nach einem 90°-Impuls (Spin-Echo-Sequenzen) oder durch das gezielte Erzeugen von Magnetfeldinhomogenitäten mittels starker externer Magnetfelder (Gradienten-Echo-Sequenzen) möglich, denn durch das Einstrahlen eines 180°-Impulses rephasieren die außer Phase geratenen Protonen wieder. Dadurch ergibt sich wieder ein stärkeres Signal, nämlich das Spin-Echo. Dabei ist ein mehrfaches Einstrahlen von 180°-Impulsen möglich, wodurch man mehr als ein Spin-Echo erhalten kann. Durch das Zuschalten externer Magnetfelder werden gezielt Magnetfeldinhomogenitäten verursacht, die durch das danach sofortige Anlegen genau umgekehrter externer Magnetfelder zu einem Echo-Effekt führen. Dabei ist ebenfalls ein mehrfaches Zuschalten der umgekehrten Magnetfelder möglich.

Zur Darstellung neurophysiologischer Prozesse wird des Weiteren das Echo-Planar-Imaging (EPI) verwendet. Hierbei werden mehrere Schichten nach nur einem HF-Impuls akquiriert, was ebenfalls durch das Anlegen umgekehrter externer Magnetfelder ermöglicht wird, wodurch nicht jede einzelne Schicht einen eigenen HF-Impuls benötigt. Echo-Planar-Imaging Sequenzen werden dabei mit einer T2*-Gewichtung gemessen.

3.2.3 Grundlagen der fMRT

Neuronenaktivität benötigt Sauerstoff. Hierbei ist die Steigerung der Neuronenaktivität weitestgehend linear zur Steigerung des Verbrauchs von Sauerstoff (Spitzer et al., 1998). So

bewirkt der Eingang eines Signals in ein kortikales Areal eine Steigerung der Aktivität der hierin befindlichen Neuronen und dadurch kommt es zu einer linearen Zunahme des Sauerstoffverbrauchs. Zur Deckung des Sauerstoffbedarfs wird aus dem benachbarten venösen Kapillarnetz mehr Sauerstoff aufgenommen. Dies führt zunächst zu einer Abnahme von Sauerstoff in diesen Gefäßen. Jedoch erfolgt kurz darauf ein Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV) und somit ein Anstieg der Sauerstoffkonzentration. Dieser Vorgang wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet (Raichle et al., 1976).

In der funktionalen Kernspintomographie wird indirekt über diese Veränderung des Sauerstoffgehalts die Neuronenaktivität bestimmt. Dabei dient das Hämoglobin (Sauerstofftransporter), aufgrund seiner unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften in Abhängigkeit zu seiner Bindung mit Sauerstoff, als Kontrastmittel. Dies liegt daran, dass Moleküle mit paramagnetischen Eigenschaften lokale Magnetfeldinhomogenitäten verursachen, diamagnetische hingegen die lokale Homogenität des Magnetfeldes nicht stören. Da Hämoglobin ohne gebundenen Sauerstoff (Deoxyhämoglobin) paramagnetische Eigenschaften besitzt, beeinflusst es den Bildkontrast dahingehend, dass das MR-Signal um die Gefäße herum abnimmt (Ogawa et al., 1992). Hingegen besitzt Hämoglobin mit Sauerstoff (Oxyhämoglobin) diamagnetische Eigenschaften und stört deshalb nicht die lokale Homogenität des Magnetfeldes, wodurch das MR-Signal nicht abnimmt.

Bei der oben beschriebenen neurovaskulären Kopplung kommt es durch Neuronenaktivität zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch, wodurch kurzzeitig in diesem Areal weniger oxygeniertes Hämoglobin und mehr deoxygeniertes Hämoglobin in den Gefäßen vorhanden ist. Dies führt nun zur Abnahme des MR-Signals um diese herum. Durch den folgenden Anstieg des Sauerstoffgehaltes steigt der Anteil an Oxyhämoglobin. Es resultiert eine geringere Störung der Magnetfeldhomogenität und damit eine geringere Spindephasierung, womit die Signalintensität in den T2*-gewichteten MR-Bildern zunimmt (Ogawa et al., 1992; Ogawa et al., 1998). Diese Zunahme des Signals wird als Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)-Effekt bezeichnet.

Die genauen Zusammenhänge zwischen neuronaler Aktivität, erhöhtem rCBF und Signalveränderung im fMRT sind allerdings noch nicht ganz geklärt (Kim und Ugurbil, 1997). Bei Darbietung eines Stimulus erfolgen Signaleingänge in neuronale Areale und erzeugen eine hämodynamische Antwort nach dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung. Diese hämodynamische Antwort ist relativ stabil über Individuen und Hirnregionen hinweg und kann als Hemodynamic Response Function (HRF) dargestellt werden (Fox und Raichle, 1986). So

erfolgt nach anfänglichem Rückgang nach ca. 2 Sekunden ein Anstieg der Signalintensität, mit maximaler Änderung dieser nach ca. 2-3 Sekunden (Fox und Raichle, 1986), um nach ca. 6 Sekunden ein Maximum zu erreichen und über die nächsten ca. 9 Sekunden langsam zum Ausgangswert hin abzufallen. Ein kurzzeitiges Unterschreiten ist möglich. Bei der Datenauswertung sucht man nun in den T2*-gewichteten MR-Bildern nach Signaländerungen entsprechend der HRF. Da eine gewisse Variabilität der HRF zwischen Individuen besteht, und die individuelle HRF nicht ohne weiteres zu bestimmen ist, geht man bei der Datenauswertung von einer a priori Funktion aus, die im Populationsmittel die kleinsten Abweichungsfehler erzeugt (Cohen, 1997).

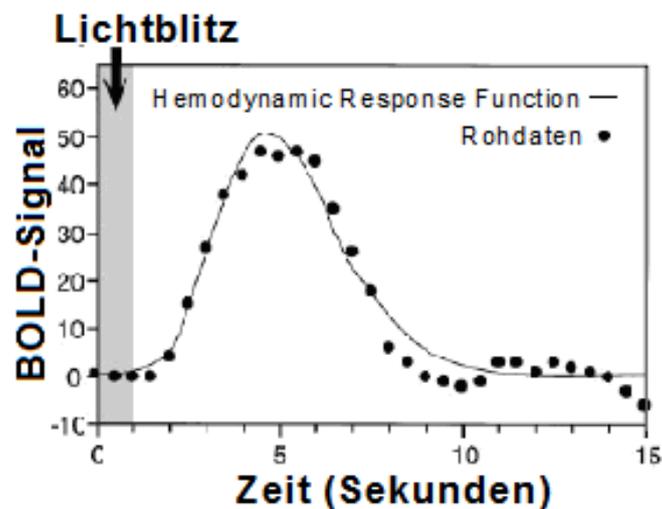


Abbildung 3. 1: Darstellung der visuell stimulierten Hemodynamic Response Function (HRF) (nach Cohen, 1997)

Da zwischen oxygeniertem und deoxygeniertem Blut nur ein geringer Unterschied in der Größe der Magnetisierbarkeit (Suszeptibilität) besteht (Turner et al., 1993; Kim und Ugurbil, 1997), ist die Intensität des BOLD-Signals nur sehr gering. Deshalb liegen durch andere Ursachen erzeugte Signale (Rauschen) im Bereich der Signalintensität des BOLD-Signals, wodurch ein Abgrenzen dieser voneinander nötig ist. Dies wird durch Herausrechnen von Parametern wie Pulsation der Gefäße und Atmung (Ramsey et al., 1998), durch mehrere Trials und einer darauf folgenden Mittelung der Ergebnisse, sowie durch spezielle Sequenzcharakteristika (Siewert et al., 1996), ermöglicht.

In dieser Arbeit, wie in der Literatur üblich, wird bei einem BOLD-Kontrast, hier zwischen den Bedingungen 2-back und 0-back, von Aktivierung gesprochen.

3.2.4 N-back Paradigma

Das verwendete N-back Paradigma ist ein etabliertes Paradigma zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses. Es werden hierbei in zeitlicher Abfolge Zahlen hintereinander gezeigt. Dabei soll dann bei einer Zahl (Target) gedrückt werden, wenn sie der Zahl entspricht, die N Zahlen zuvor gezeigt wurde. In dieser Arbeit verwendete ich eine 0-back und eine 2-back Bedingung. So sollte der Proband bei der 0-back Bedingung immer dann die Taste drücken, wenn eine Null auf dem Bildschirm im Scanner zu sehen war. Bei der 2-back Bedingung sollte der Proband dann drücken, wenn die Zahl, die er sah, mit der vorletzten Zahl übereinstimmte (siehe Abbildung 3.2).

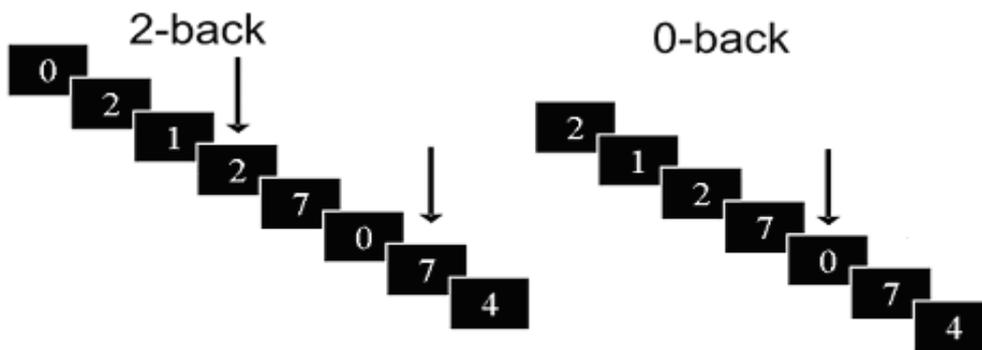


Abbildung 3. 2: Erklärung des n-back Paradigmas anhand von Zahlenreihen

Räumlich gezeigte Abfolge von Zahlen für die 2-back und 0-back Bedingung. Mit Pfeil sind die Bilder gekennzeichnet bei denen gedrückt werden müsste. In der 2-back Bedingung müsste bei der 2 wie bei der 7 gedrückt werden, da diese mit der vorletzten Zahl übereinstimmen. Bei der 0-back Bedingung müsste man immer drücken, wenn eine 0 erscheint.

Die 0-back Bedingung gilt als Kontrollbedingung, da sie nicht das Arbeitsgedächtnis benötigt und nur Aufmerksamkeit erfordert. Bei der 2-back Bedingung bedarf es einer kurzzeitigen Speicherung der Zahlen im Arbeitsgedächtnis, um diese Aufgabe erfolgreich zu bewerkstelligen. Denn hierbei musste die Versuchsperson die vorletzte Zahl abrufen, was einer kurzzeitigen Speicherung bedurfte, da diese nicht mehr auf dem Bildschirm zu sehen war. Ein längeres Einprägen der Zahlen war nicht möglich, da die Zahlen sehr schnell hintereinander gezeigt wurden.

Das Paradigma wurde in einem Übungsdurchgang und zwei Versuchsdurchgängen à 7 Minuten gezeigt. Der Übungsdurchgang wurde direkt vor der Messung durchgeführt, um Verständnisfragen zu klären und konstante Leistung zu erreichen. Zur Steigerung der statistischen Power wurden zwei Versuchsdurchgänge direkt hintereinander durchgeführt. Wobei

zwischen erstem und zweitem Durchgang aus technischen Gründen eine kleine Pause gemacht wurde, während der Proband im MRT-Gerät blieb und nicht bewegt wurde.

Hierbei bestand ein Durchgang aus 6 Blöcken, wobei 3 Blöcke mit der 0-back Bedingung abwechselnd zu 3 Blöcken mit der 2-back Bedingung gezeigt wurden. Dabei wurden in einem Block 22 Zahlen, hierbei handelt es sich um die Zahlen von 0 bis 9, zeitlich hintereinander gezeigt, von welchen 3 Zahlen Targets darstellten. Eine Zahl wurde 500ms lang gezeigt, der eine 900ms lange Pause bis zur nächsten Zahl folgte (siehe Abbildung 3.3).

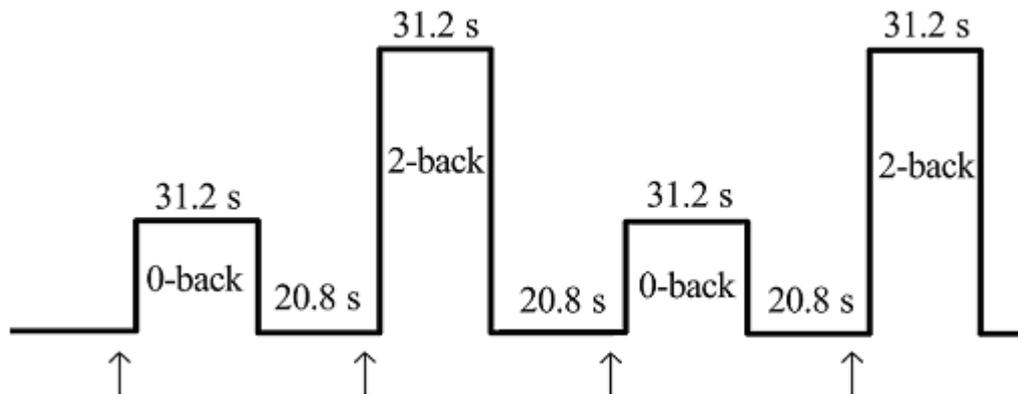


Abbildung 3.3: Blockdesign der Studie mit Zeitangabe für die einzelnen Bedingungen

Die Abbildung zeigt die zeitliche Abfolge der Messung. Zum Zeitpunkt, welcher mit einem Pfeil eingezeichnet ist, wird dem Patienten gesagt, dass die nächsten Zahlenreihen zur 0-back Bedingung beziehungsweise zur 2-back Bedingung gehören. Darauf folgt für 31,2 Sekunden vorangesagte Bedingung. Danach ist eine kurze Pause von 20,8 Sekunden, bevor die nächste Instruktion erfolgt.

3.2.5 fMRT Messung

Zur Durchführung der Untersuchung wurde ein 1.5 Tesla Magnetresonanztomograph (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) mit einer Standard H-Kopfspule verwendet. Seitliche Kopffixierung in der Spule und die Verwendung eines Vakuumkissens wurden zur Minimierung der Bewegung des zu Messenden benutzt.

Der BOLD-Kontrast wurde im Blockdesign, mittels Echo-Planar-Imaging (EPI), aufgenommen. Dabei ist das EPI eine Methode der Bildaufnahme, bei welcher alle Spinechos nach einer einzigen Anregung akquiriert werden (Mansfield, 1977). Es werden 24 Schichten von jeweils 5,5mm Dicke aufgenommen. Die Schichtfolge verläuft parallel zur bikommissuralen Ebene. Die Einstellung erfolgte hierfür anhand von T1-gewichteten Übersichtsbildern (scouts), die in den drei Raumebenen (sagittal, koronar, transversal) aufgenommen wurden. An diesen Übersichtsbildern wurde in der sagittalen Ebene die Schichtführung im Scanner individuell parallel zur AC-PC-Linie (Verbindungsline zwischen commissura anterior und commissura

posterior) ausgerichtet. Dabei wird neben dem Frontallappen der gesamte Kortex, die Basalganglien, das Cerebellum sowie Teile des Hirnstamms aufgenommen.

Die Messparameter für das N-back-Paradigma sind wie folgt: 126 scans je Durchgang, 2 Durchgänge, TR (repetition time) = 2.6s, TE = 40 ms, Flipwinkel = 90°, FOV (field of view) = 256mm, Schichtdicke = 5 mm, ISG (interslice gap) = 0.5 mm, Bildmatrix 64 x 64 Punkte, Voxelgröße = 4 mm x 4 mm x 5.5 mm, Gewichtung = T2*. Zur Synchronisierung der psychologischen Stimulation mit dem MRT-Gerät wurde die fMRT-Datenakquisition mit den Stimulationssignalen gekoppelt.

Es wird zusätzlich jeweils ein T1- gewichteter anatomischer 3D-Flash Datensatz des gesamten Kopfes erzeugt (MPRAGE = Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo, TR = 9.7 ms; TE = 4 ms; Flipwinkel 12°; Matrix 256 x 256 Pixel, Voxelgröße 1mm x 1mm x 1mm), der aus 190 axialen Schichten besteht.

Das N-back Paradigma wird mittels eines Programms presentation©, welches an einem PC, der mit Windows 98 ausgestattet ist, präsentiert. Die Bildschirmanzeige von diesem PC wird an einen Sharp LCD-Projektor mit VGA Auflösung (640 x 480 Bildpunkte) weitergeleitet. Dieser projiziert das Bild über eine Linse, die sich direkt vor dem Projektor befindet, auf eine Mattscheibe und den dahinter befindlichen Spiegel, die beide an der Kopfspule befestigt sind.

3.2.6 Untersuchungsanordnung

Das N-back Paradigma wurde von einem PC (Simulationsrechner) aus, der sich im MRI-Kontrollraum befand, bedient und über einen LCD-Videoprojektor (NEC Multisync 8000 G) mit VGA Auflösung (640 x 480 Bildpunkte) in die MRT-Röhre projiziert. Dafür wurde aus dem Videoprojektor das optische System entfernt und eine Bodal-Linse mit großer Brennweite zwischengeschaltet, so dass ein scharfes Bild auf einer an der Kopfspule befestigten Mattscheibe (ca. 30x20 cm; Material: Dalite, Daplex) in dem ca. 4 m entfernten Scanner erzeugt werden konnte. Über einen hinter der Mattscheibe befindlichen einstellbaren Spiegel, der ebenfalls an der Kopfspule befestigt wurde, konnte die Versuchsperson entspannt das Bild betrachten. Diese wurde hierfür ca. einen Meter weit in die MRT-Röhre hineingefahren und lag dabei mit dem Kopf in der MRT-Kopfspule (siehe Abbildung 3.5).

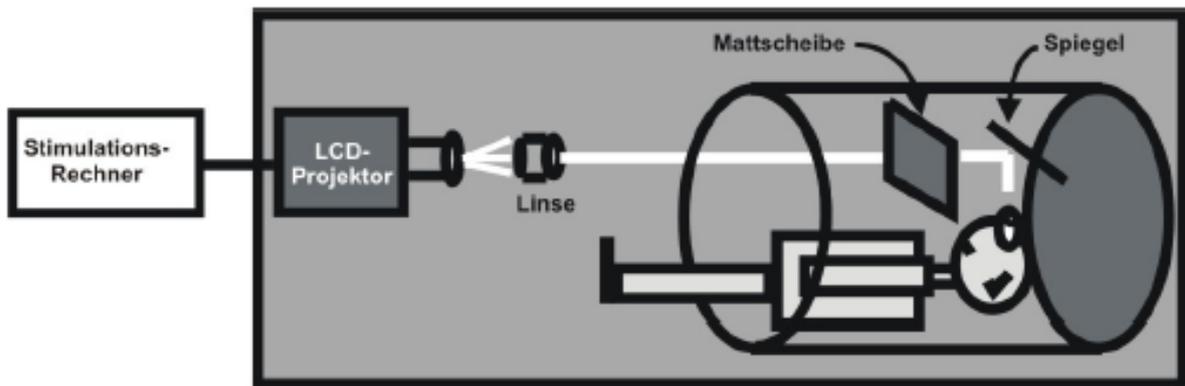


Abbildung 3. 4: Aufbau der Geräte zur visuellen Stimulation

Aufbau der Geräte zur visuellen Stimulation (Tootell et al., 1997).

Zur Präsentation des N-back Paradigmas am Simulationsrechner, auf dem Microsoft Windows® 98 (www.microsoft.com) installiert war, wurde die Software Presentation® (Neurobehavioural Systems; <http://nbs.neuro-bs.com>) verwendet. Hierbei wurden die Stimuli jeweils durch den Scanner angetriggert.

Die Reaktionen (Tastendrucke) auf das N-back Paradigma wurden mittels eines MRT-tauglichen Handtasters mit Mikroschalter am Simulationsrechner aufgezeichnet. Dabei waren Handtaster und Simulationsrechner durch ein abgeschirmtes Kabel und einen Hochfrequenzfilter miteinander verbunden. Der Handtaster befand sich bei Rechtshändern in der rechten Hand und bei Linkshändern in der linken Hand. Die Bedienung der Reaktionstaste erfolgte mit dem Daumen. Zusätzlich befand sich bei den Rechtshändern ein Notfall-Knopf in der linken Hand und bei Linkshändern in der rechten Hand, bei dessen Betätigung die Versuchsperson umgehend aus dem MRT-Gerät geholt wurde.

3.3 Untersuchungsablauf

Es erfolgten zwei Messungen mit einem Abstand von zwei bis neun Wochen. Vor jedem Messtermin wurde zeitnah, in der Regel einen Tag vor der Messung, ein Termin mit dem Probanden vereinbart.

Zu diesem Termin vor der ersten Messung erfolgte eine Aufklärung über die datenschutzrechtlichen Bestimmungen, die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie, den Ablauf der MRT-Untersuchung sowie über eventuell auftretende Komplikationen bei der MRT-Untersuchung und Risiken dieser. Willigte der jeweilige Proband ein, unterschrieb er eine Einverständniserklärung. Daraufhin erfolgte an demselben Termin die Erhebung von, für die

Untersuchung, relevanten Daten mittels des selbstentworfenen Anamnese-Fragebogens, sowie die neuropsychologische Testung unter anderem mit den strukturierten klinischen Interviews SKID I und SKID II (Wittchen, 1997). Ergab die Testung, dass kein Ausschlusskriterium vorlag, wurde mit den Probanden ein Termin zur Messung vereinbart.

An diesem zweiten Termin wurde die MRT-Untersuchung in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte durchgeführt. Dabei wurde mit den Probanden direkt vor der Messung nochmals ein kurzer fMRT-Screening Fragebogen durchgegangen, um eventuelle Ausschlusskriterien, wie beispielsweise Schwangerschaft oder Erkrankungen, zu erfassen. Ebenfalls wurde an dieser Stelle die Wachheit der Probanden von ihnen mittels der Stanford Sleepiness Scale bewertet, woraufhin ihnen das n-back Paradigma standardisiert vorgestellt und Verständnisfragen geklärt wurden. Eventuelle Unsicherheiten und Ängste bezüglich der MRT-Messung wurden erfragt und gegebenenfalls thematisiert.

Bevor die Probanden den Scannerraum betraten, wurden sie dazu aufgefordert, alle metallhaltigen Gegenstände abzulegen und aus den Kleidern zu entfernen. Danach begaben sie sich in den Scanner und wurden positioniert. Die darauf folgende Messung gliederte sich dabei in vier Phasen, einen Übungsdurchlauf, zwei Versuchsdurchgänge und eine anatomische MRT-Aufnahme des Gehirns, die zusammen ungefähr 45 Minuten dauerten.

Als erstes absolvierten die Probanden den ungefähr vier Minuten dauernden Übungsdurchlauf, um Verständnisprobleme zu klären und zu überprüfen sowie Lern- und Übungseffekte zu vermindern. Nach dieser Übung folgte nochmals eine kurze Instruktion und eine Aufforderung, sich möglichst wenig während dem folgenden Experiment zu bewegen, um Bewegungsartefakte möglichst gering zu halten. Danach begannen die jeweils ungefähr sieben Minuten dauernden Versuchsdurchgänge mit den funktionellen MRT-Aufnahmen. Als letztes wurden dann die anatomischen T1-gewichteten Aufnahmen gemacht.

Während der gesamten MRT-Untersuchung waren die Probanden mit den Untersuchern durch eine Gegensprechanlage im Kontakt, worüber in den Pausen zwischen den Durchgängen das Wohlbefinden erfragt und Unsicherheiten geklärt wurden. Des Weiteren hatten die Probanden einen Notfall-Knopf, in der linken Hand bei Rechtshändern und in der rechten Hand bei Linkshändern, durch den die Messung bei Betätigung sofort abgebrochen und der Proband aus dem Scanner geholt wurde. Im Anschluss an die Messung bewerteten die Probanden dann nochmals ihren Schläfrigkeitsgrad mittels der Stanford Sleepiness Scale.

Ein weiterer Messtermin folgte zwei bis neun Wochen später, vor welchem ebenfalls zeitnah ein Termin zur neuropsychologischen Testung stattfand. Die MRT-Untersuchung war

vom Ablauf genauso strukturiert wie bei der ersten Messung, nur dass keine weitere anatomische T1-gewichtete Aufnahme gemacht wurde.

3.4 Datenauswertung

In den letzten Abschnitten wurden technische und physikalische Grundlagen der funktionellen Bildgebung beschrieben. In den folgenden Kapiteln soll nun die statistische Auswertung der klinischen Daten, der Verhaltensdaten sowie der gewonnenen Bilddaten behandelt werden. Bei den klinischen Daten und den Verhaltensdaten erfolgte mit SPSS die statistische Auswertung. Bei der statistischen Auswertung der funktionellen Bilddaten bildet das Programmpaket SPM die Grundlage.

3.4.1 Auswertung der klinischen Daten und der Verhaltensdaten

Die Auswertung der klinischen Daten und der Verhaltensdaten erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 14.0 (www.spss.com). Für den Vergleich der gesunden Kontrollen mit den schizophrenen Patienten wurde für die Gruppenunterschiede der Matchungskriterien (Geschlecht, Händigkeit, Rauchen) ein χ^2 -Test mittels Kreuztabelle und für die Bestimmung des Gruppenunterschiedes des Matchungskriteriums „Alter“ ein t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Zur Betrachtung der Unterschiede der soziodemographischen Daten (Bildung) wurde ein χ^2 -Test mittels Kreuztabelle herangezogen.

Bei dem Vergleich zwischen den einzelnen Neuroleptikagruppen wurde der Gruppenunterschied in den klinischen Daten (Erkrankungsalter, Dauer der Erkrankung, Anzahl der Episoden, psychiatrische Krankenhausaufenthalte, Dauer der Pharmakotherapie mittels typischen Neuroleptikum vor der ersten Messung) als auch das Alter mittels einer einfaktoriellen ANOVA bestimmt. Es wurden auch zwischen diesen Gruppen der Unterschied von Geschlecht, Händigkeit, Rauchen und Bildung mittels eines χ^2 -Test durch eine Kreuztabelle berechnet. Der Gruppenunterschied der Psychopathologie (PANSS; positiv, negativ, allgemeine und gesamte PP) und des Schweregrades der Erkrankung (CGI; Schweregrad, Zustandsänderung, Wirksamkeitsindex gewünscht, Wirksamkeitsindex unerwünscht) wurde durch eine Varianzanalyse (Intrasubjektfaktoren Messzeitpunkt und Gruppe) mit Messwiederholung ermittelt.

In beiden Gruppenvergleichen erfolgte die Ermittlung des Unterschiedes des Wachheitsgrades (Stanford Sleepiness Scale) durch eine Varianzanalyse (Intrasubjektfaktoren „Messzeitpunkt“ und „Erhebungszeitpunkt“) mit Messwiederholung und Zwischensubjektfaktor „Gruppe“. Die Gruppenunterschiede bei den Verhaltensdaten (richtige und falsche Antworten für die 0-back und 2-back Bedingung, mittlere Reaktionszeit bei richtigen Antworten in der 2-back Bedingung) wurden dabei ebenfalls durch eine Varianzanalyse (Intrasubjektfaktoren Messzeitpunkt und Bedingung) mit Messwiederholung und Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ ermittelt.

Bei einem Trend oder einem signifikanten Ergebnis in einer Varianzanalyse wurde dieses durch eine post-hoc Analyse mittels gepaarten t-Test und Bonferronikorrektur weiter aufgeklärt. Alle angewandten Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf $p < 0.050$ festgelegt.

3.4.2 Auswertung der fMRT-Daten

Die fMRT-Daten wurden zunächst durch ein hauseigenes Skript in das „Analyse 7.5 Format“ konvertiert. Die danach anschließende Auswertung der fMRT-Daten und deren Vorverarbeitung erfolgte mit MATLAB 6.5 (www.mathworks.com) und der darauf basierenden Software SPM 5 (The Wellcome Department of Imaging; Institute of Neurology, University College London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). Diese Programme waren auf einem PC mit Intel Pentium® 4 Prozessor (3 GHZ, 512 KB RAM) auf der Basis von Windows XP® (Microsoft, <http://www.microsoft.com>) installiert.

3.4.3 Vorverarbeitung der Daten

Die Vorverarbeitung der Daten dient dazu, eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu ermöglichen, die für die statistische Auswertung notwendigen statistischen Voraussetzungen zu schaffen, und Qualitätsmängel der Daten auszugleichen (Frackowiak, 2003).

Datenkonvertierung

Die vom Scanner erzeugten funktionellen Rohdaten („ima“) wurden in das ANALYZE 7.5 Format, welches aus einer „img“ (image) und eine „hdr“ (header) Datei besteht, konvertiert.

Hierbei sind in einer „img“ und der dazugehörigen „hdr“ Datei die Daten mit dem dreidimensional rekonstruierten Bild eines Scans enthalten.

Minderung von Saturierungseffekten

Nach der Konvertierung der Daten in das ANALYZE Format wurden die ersten drei Scans der einzelnen Durchgänge verworfen, um Saturierungseffekte in den ersten Bildern der T2-gewichteten fMRT-Aufnahme, die durch T1 Sättigung verursacht wurden, zu minimieren. Dadurch erfolgte die weitere Vorverarbeitung und damit die Analyse mit jeweils 246 Scans, der ursprünglich 252 Scans.

Daten-Qualitätsüberprüfung

Hiernach wurden stichprobenartig jeweils 4 Scans der 246 verbliebenen Scans von jeder Messung angesehen, um die Datenqualität zu sichern und mögliche Artefakte zu identifizieren (z.B. „nyquist ghosts“, Auslöschungen).

Realignment

Die Bilddatenqualität hängt stark davon ab, inwieweit Bewegungseffekte in den Daten vorhanden sind, weshalb daraufhin die Bewegungen, für die drei Translations- (x, y, z) und die drei Rotationsrichtungen (pitch, roll, yaw), des Kopfes der einzelnen Probanden aus diesen Scans berechnet und ein gemittelt Bild („mean image“), bezüglich der Lage des Kopfes, erzeugt wurde. Anhand dieses erzeugten „mean image“ erfolgte die Weiterverarbeitung mittels Realignment. Dabei wurden die berechneten Bewegungen des Kopfes von Scan zu Scan zum „mean image“ hin korrigiert.

Räumliche Normalisierung

Daraufhin erfolgte eine räumliche Normalisierung dieser bewegungskorrigierten Daten durch eine lineare und nicht lineare Transformation, welche das gegebene individuelle Gehirn mit einem sich bereits in diesem Standardraum (Talairachraum) (Talairach, 1993) befindlichen Gehirn (MNI-Template des Montreal Neurological Institute) bestmöglich zur Deckung bringt. Die dadurch transformierten Volumen wurden auf eine Voxelgröße von 4 x 4 x 4 mm³ umgerechnet. Durch die Normalisierung wurde eine Vergleichbarkeit der morphologisch unterschiedlichen Gehirne erreicht, wodurch zum einen die Berechnung der Gruppenstatistik und zum anderen die Bestimmung der anatomischen Lokalisation der aktivierten Areale ermöglicht wurde.

Räumliche Glättung

Ein Bestandteil der methodischen Grundlagen von SPM ist die Theorie der Gaußschen-Felder, welche eine räumliche Glattheit voraussetzt. Weshalb das räumliche Rauschen, welches die bewegungskorrigierten und normalisierten Daten noch beinhalten, mittels eines Gaußfilters mit einer FWHM (Full Width at Half Maximum) von acht Millimeter reduziert wurde. Durch diesen Vorverarbeitungsschritt, der als Smoothing bezeichnet wird, stieg das Signal-Rausch Verhältnis in den Daten und verringerte ebenfalls die anatomische Variabilität der Gehirne. Jedoch sind durch diese Filterung direkt benachbarte Voxel nicht mehr unabhängig voneinander.

3.4.2 Statistische Analyse der fMRT-Daten

Nach der Vorverarbeitung der Daten erfolgte die statistische Analyse mittels des Allgemeinen Linearen Modells (General Linear Model; GLM) (Friston, 1995). Hierbei wurde eine Design-Matrix erstellt, welche die Informationen der durchgeführten Messungen in parametrisierter Form beinhaltet und für die weitere Analyse als Grundlage diente.

So wird diese Design-Matrix nach dem GLM zusammen mit zu schätzenden Parametern (Variablen) dem gemessenen fMRT-Signal bestmöglichst angepasst. Dies lässt sich auch in Form der folgenden Regressionsgleichung darstellen:

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

Dabei steht Y für das gemessene fMRT-Signal in einem Voxel, X für die erstellte Design-Matrix, β für die zu schätzenden Parameter und ε für den Fehlerterm. Zur bestmöglichen Schätzung der Parameter β muss hierbei der Fehlerterm ε möglichst klein werden.

3.4.2.1 Einzelstatistik (First-Level-Analyse)

In der Einzelstatistik wurden auf Ebene jedes einzelnen Probanden die Parameter geschätzt (fixed effects model) und differenzielle Kontraste sowie Kontraste der einzelnen Bedingungen gegen die Baseline gerechnet. Dafür wurden zunächst die beiden Runs einer Messung zusammengefasst. Der nächste Schritt war die Bestimmung des experimentellen Designs. So wurden in jeder der beiden Durchgänge (runs) 126 Volumen aufgenommen, die sich auf 12 Trials verteilen: jeweils 6 Trials unter einer 2-back und 0-back Bedingung. Als erklärende Variablen für die Varianz des Signals in diesen Zeitreihen wurden die folgenden drei Bedingungen in der Einzelstatistik definiert: die 2-back Bedingung, die 0-back Bedingung und

der Instruktioncue am Beginn jedes Blocks. Die Informationen mit den genauen Zeitpunkten von Beginn und Dauer jedes Blocks wurden SPM zugeführt. Darauf folgte die Zuweisung der vorverarbeiteten Daten der einzelnen Versuchsperson in das Design. Um die zeitliche Verzögerung der HRF-Antwort zu berücksichtigen, wurde die zeitliche Abfolge der definierten Bedingungen mit der kanonischen HRF-Antwortfunktion gefaltet und der so entstandene Regressor als erklärende Variable in der Einzelstatistik verwendet. Die Bewegungsparameter wurden als weitere Regressoren in das Einzelmodell aufgenommen, um für nach der Bewegungskorrektur verbleibende Störeinflüsse zu korrigieren. Im nächsten Schritt wurde dann das Design für jeden Probanden einzeln geschätzt und für jede erklärende Variable ein beta-Gewicht pro Voxel errechnet. Diese beta-Gewichte wurden in Form von Parameterbildern gespeichert („beta_0001.img“ bis „beta_0014.img“). Durch Linearkombinationen aus den errechneten beta-Bildern wurden Kontrastbilder für die Differenz zwischen 2-back und 0-back Bedingung erstellt, welche ein Maß für die BOLD-Differenz zwischen 2-back > 0-back Bedingung enthalten.

Bei der Berechnung der Einzelstatistik wurde für jeden Probanden eine so genannte Maske („mask.img“) erstellt, welche alle Voxel mit einer für die statistische Analyse ausreichenden Aktivierung enthält.

3.4.2.2 Gruppenstatistik (Second-Level-Analyse)

Um die oben aufgestellten Hypothesen zu testen und für die untersuchten Gruppen generalisierbare Aussagen zu erhalten wurden in einem zweiten Schritt eine Gruppenstatistik berechnet (random effects model). Dabei wurden die während der Einzelstatistik berechneten 2-back > 0-back Kontrastbilder als abhängige Variable verwendet (Frackowiak, 2003; Smith, 2004).

Zur Testung der ersten beiden Hypothesen wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren Gruppe und Messzeitpunkt und der zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlichen Einflussvariable „Rauchen“ verwendet. Um entsprechend der ersten Haupthypothese auf Gruppenunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen zu testen wurde der entsprechende gerichtete Kontrast (Patienten > Gesunde) berechnet. Entsprechend der zweiten Hypothese, welche einen spezifischen Aktivierungsanstieg nach Umstellung in der Patientengruppe, nicht aber in der Kontrollgruppe erwartete, wurde jeweils innerhalb der beiden Gruppen ein gepaarter t-Test berechnet. Zur

Beantwortung der ersten Fragestellung wurde eine 2 x 3 ANOVA erstellt mit den Neuroleptikagruppen (Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol) und Messzeitpunkten als Faktoren. Für die erste Fragestellung wurde die Interaktion zwischen Gruppe x Messzeitpunkt bestimmt, um anschließend den Gruppenunterschied mittels t-Test zu beiden Messzeitpunkten zu berechnen. Entsprechend der zweiten Fragestellung wurde der Einfluss der entsprechenden Einflussvariablen (PANSS und Testleistung) auf die Aktivierung der Arbeitsgedächtnisses untersucht.

Aufgrund klarer a priori Hypothesen bezüglich der zu erwartenden Aktivierungen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde zur Korrektur für multiples Testen die sogenannte „small volume correction“ Funktion von SPM 5 verwendet. Arbeitsgedächtnisaufgaben aktivieren den DLPFC (BA 9 und 46) und den parietalen Kortex (BA 7 und 40) (D'Esposito et al., 1999; Manoach, 2003). Daher wurden anatomische Masken für diese Areale mit dem picAtlas (BA 9, 46 links und rechts, BA 7, 40 links und rechts) (Lancaster, 1997; Lancaster et al., 2000; Maldjian et al., 2003; Maldjian et al., 2004) bestimmt. Diese anatomischen Masken wurden auf die durch das Paradigma aktivierten Voxel beschränkt und somit sogenannte funktionelle ROIs erstellt. Funktionelle ROIs sind hierbei Masken aus einer konjunktiven Verknüpfung einer Maske aus Voxeln die das n-back Paradigma bei allen in der jeweils zu untersuchenden Analyse enthaltenen Probanden signifikant ($p < 0.050$ FWE korrigiert) aktivierte mit den anatomischen Masken von BA 9 und 46 bzw. BA 7 und 40. Wodurch nur Voxel, die in den a priori angenommenen anatomischen Arealen lagen und zusätzlich durch das n-back Paradigma signifikant aktiviert wurden, in die Analyse eingingen. Das Signifikanzniveau der Korrektur mittels dieser funktionellen ROIs wurde auf $p < 0.050$ (FWE korrigiert) festgelegt. FWE-Korrektur steht für "family wise error" Korrektur und bezeichnet eine Methode zur Korrektur für falsch positive Testergebnisse beim multiplen Testen, das bei Bildgebungsdaten besonders relevant ist.

Um Zusammenhänge zwischen Hirnaktivierung und Psychopathologie zu untersuchen, wurden Werte aus den anatomischen VOIs (BA 9, 46 links und rechts, BA 7, 40 links und rechts) extrahiert (VOI-Werte). In einer ersten Analyse wurden die Differenzen zwischen ersten und zweiten Messzeitpunkt mit der Veränderungen der Psychopathologie (PANSS) zwischen den Messzeitpunkten in SPSS nach Spearman Rho korreliert. In einer zweiten Analyse der VOI-Werte wurde eine Einteilung der Patienten in Responder, definiert durch einen Abfall des PANSS Gesamtwertes von mehr als 30%, und Nonresponder vorgenommen. Die VOI-Werte wurden mit einem two-sample t-Test auf Gruppenunterschiede untersucht ($p < 0.050$).

Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Testleistung und Hirnaktivierung wurden wiederum die aus den anatomischen VOIs (BA 9, 46 links und rechts, BA 7, 40 links und rechts) extrahierten Werte verwendet. In der Analyse wurden für die Gruppe der Kontrollen als auch für die Gruppe der Patienten die VOI-Werte, für beide Messzeitpunkte, mit der Testleistung in SPSS nach Spearman Rho korreliert. In einer zweiten Analyse der VOI-Werte wurde eine Einteilung in der Gruppe der Kontrollen und in der Gruppe der Patienten der Messungen in denen eine bessere Testleistung, definiert durch mehr als 70% richtiger Antworten in der 2-back Bedingung, und schlechtere Testleistung vorgenommen. Die VOI-Werte wurden mit einem two-sample t-Test auf Gruppenunterschiede untersucht ($p < 0.050$).

An dieser Stelle soll noch darauf hingewiesen werden, dass das hier verwendete Programm SPM 5 entgegen üblicher Konventionen für T- und F-Werte lediglich zwei Stellen hinter dem Komma angibt.

3.4.2.3 Anatomische Lokalisation

Die anatomische Lokalisation der Aktivierungen erfolgte mittels des Talairach-Atlas. Da spm5 die anatomische Lokalisation von den signifikanten Aktivierungen in MNI-Koordinaten ausgab, mussten diese MNI-Koordinaten in den Talairach-Raum transformiert werden. Danach wurden die Koordinaten signifikanter Aktivierungen entsprechend dem Atlas von Talairach und Tournoux (Talairach, 1993) anatomischen Regionen (Kortex) zugeordnet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Vergleich schizophrener Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe

4.1.1.1 Klinische Daten

Stanford Sleepiness Scale

Eine über die Werte der Stanford Sleepiness Scale berechnete zweifaktorielle (2 Messzeitpunkte x 2 Erhebungszeitpunkte) Varianzanalyse mit Messwiederholung und Zwischensubjektfaktor (Gruppe) zeigte für den Haupteffekt Messzeitpunkt einen Trend ($df = 1$; $F = 3.539$; $p = 0.068$; siehe Tabelle 4.1). Die Interaktion von Messzeitpunkt und Experimentalgruppe war jedoch nicht signifikant ($df = 2$; $F = 1.604$; $p = 0.213$; siehe Tabelle 4.1). Insgesamt lagen keine signifikanten Interaktionen von Messzeitpunkt, Experimentalgruppe und Erhebungszeitpunkt vor ($df = 1$; $F \leq 1.604$; $p \geq 0.213$; siehe Tabelle 4.1). Der Zwischensubjektfaktor wies ebenfalls keine Signifikanz auf ($df = 1$; $F = 0.015$; $p = 0.904$; siehe Tabelle 4.1).

	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Gruppe	1	0.015	0.904
Messung	1	3.539	0.068
Messung x Gruppe	1	1.604	0.213
Erhebungszeitpunkt	1	0.638	0.430
Erhebungszeitpunkt x Gruppe	1	0.089	0.768
Messung x Erhebungszeitpunkt	1	0.049	0.826
Messung x Erhebungszeitpunkt x Gruppe	1	0.178	0.675

Tabelle 4. 1: ANOVA für Stanford Sleepiness Scale von Kontrollen und Patienten

Signifikanzen, Eigenwerte und F-Werte für Haupteffekte, Zwischensubjektfaktor und Interaktionen mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 2 Erhebungszeitpunkte (vor und nach der Messung)) mit Messwiederholung und Zwischensubjektfaktor (Gruppe).

Die Werte zwischen den Messzeitpunkten von den Kontrollen und den schizophrenen Patienten unterscheiden sich in der post-hoc Analyse mit gepaartem t-Test nicht signifikant voneinander ($df = 48$; $T \leq 0.704$; $p \geq 0.485$).

4.1.1.2 Verhaltensdaten

Korrekte Antworten

In einer über die korrekten Antworten berechneten zweifaktoriellen (2 Bedingungen x 2 Messzeitpunkte) Varianzanalyse mit Messwiederholung und Zwischensubjektfaktor (Gruppe) zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Bedingung ($df = 1$; $F = 204.5$; $p < 0.001$, siehe Tabelle 4.2). Der Zwischensubjektfaktor Gruppe war ebenfalls signifikant ($df = 1$; $F = 18.582$; $p < 0.001$, siehe Tabelle 4.2) genauso wie die Interaktion von Bedingung und Gruppe ($df = 1$; $F = 12.895$; $p = 0.001$, siehe Tabelle 4.2). Der Haupteffekt Messzeitpunkt war hingegen nicht signifikant ($df = 1$; $F = 0.214$; $p = 0.646$, siehe Tabelle 4.2). Die Interaktionen von Messzeitpunkt und Bedingung, sowie Messzeitpunkt, Bedingung und Gruppe waren ebenfalls nicht signifikant ($df = 1$; $F \leq 0.398$; $p \geq 0.531$; siehe Tabelle 4.2).

	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Messzeitpunkt	1	0.214	0.646
Gruppe	1	18.582	< 0.001
Messzeitpunkt x Gruppe	1	0.398	0.531
Bedingung	1	204.527	< 0.001
Bedingung x Gruppe	1	12.895	0.001
Messzeitpunkt x Bedingung	1	0.211	0.648
Messzeitpunkt x Bedingung x Gruppe	1	0.045	0.833

Tabelle 4. 2: ANOVA für korrekte Antworten von Kontrollen und Patienten

Signifikanz, Eigenwerte und F-Werte für die Haupteffekte Bedingung und Messzeitpunkt und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe, sowie deren Interaktionen, welche mittels der zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Bedingungen x 2 Messzeitpunkte) über die korrekten Antworten mit Zwischensubjektfaktor (Gruppe) berechnet wurden.

Eine über die Werte der korrekten Antworten berechnete post-hoc Analyse mittels gepaartem t-Test zeigt, dass die Anzahl der korrekten Antworten in der 0-back Bedingung signifikant häufiger waren als in der 2-back Bedingung ($df = 101$; $T = 14.828$; $p < 0.001$; siehe auch Abbildung 4.1).

Ebenfalls signifikant häufigere korrekte Antworten weisen die gesunden Kontrollen im Vergleich zu den schizophrenen Patienten in der 2-back Bedingung zu beiden Messzeitpunkten und in der 0-back Bedingung zum ersten Messzeitpunkt auf ($df = 49$; $T \geq 2.448$ bis $T \leq 4.048$; $p \leq 0.018$; siehe auch Abbildung 4.1), was mittels einer post-hoc Analyse mit unabhängigem t-Test berechnet wurde.

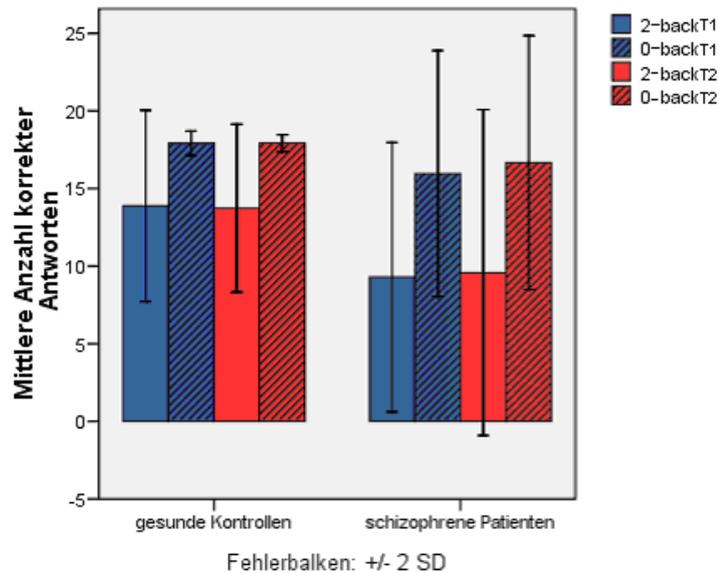


Abbildung 4. 1 Vergleich korrekter Antworten von Kontrollen mit denen von Schizophrenen

Für die gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten getrennt dargestelltes Balkendiagramm mit Fehlerbalken (+/- 2 SD) für die mittlere Anzahl korrekter Antworten auf der Ordinate jeweils zu den beiden Messzeitpunkten und den Bedingungen 2-back und 0-back.

Nicht korrekte Antworten

Eine über die nicht korrekten Antworten berechnete zweifaktorielle (2 Bedingungen x 2 Messzeitpunkte) Varianzanalyse mit Messwiederholung und Zwischensubjektfaktor (Gruppe) ergab signifikante Haupteffekte für die Bedingung ($df = 1$; $F = 66.370$; $p < 0.001$; siehe Tabelle 4.3) und für den Messzeitpunkt ($df = 1$; $F = 16.580$; $p < 0.001$; siehe Tabelle 4.3), sowie für den Zwischensubjektfaktor Gruppe ($df = 1$; $F = 4.607$; $p = 0.037$; siehe Tabelle 4.3). Die Interaktionen von Messzeitpunkt und Gruppe zeigte einen Trend ($df = 1$; $F = 3.367$; $p = 0.073$; siehe Tabelle 4.3). Die Interaktionen von Bedingung und Gruppe, Messzeitpunkt und Bedingung, sowie Messzeitpunkt, Bedingung und Gruppe waren nicht signifikant ($df = 1$; $F \leq 1.808$; $p \geq 0.185$; siehe Tabelle 4.3).

	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Messzeitpunkt	1	16.580	< 0.001
Gruppe	1	4.607	0.037
Messzeitpunkt x Gruppe	1	3.367	0.073
Bedingung	1	66.370	< 0.001
Bedingung x Gruppe	1	1.808	0.185
Messzeitpunkt x Bedingung	1	1.170	0.285
Messzeitpunkt x Bedingung x Gruppe	1	0.834	0.366

Tabelle 4. 3: ANOVA für nicht Korrekte Antworten von Kontrollen und Patienten

Signifikanzen, Eigenwerte und F-Werte berechnet mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (2 Bedingungen x 2 Messzeitpunkte) mit Zwischensubjektfaktor (Gruppe) über die nicht korrekten Antworten für die Haupteffekte Bedingung und Messzeitpunkt und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe, sowie deren Interaktionen.

Eine über die Werte der nicht korrekten Antworten berechnete post-hoc Analyse mittels gepaartem t-Test zeigte, dass die Anzahl der nicht korrekten Antworten in der 2-back Bedingung signifikant häufiger waren als in der 0-back Bedingung ($df = 100$; $T = 9.526$; $p < 0.001$). Des Weiteren konnte in der post-hoc Analyse mittels gepaartem t-Test gezeigt werden, dass während der ersten Messung signifikant häufiger nicht Korrekte Antworten erfolgten als während der zweiten Messung ($df = 98$; $T = 4.172$; $p < 0.001$).

Eine post-hoc Analyse mittels unabhängigem t-Test zeigte, dass zum einen nicht Korrekte Antworten signifikant häufiger bei den schizophrenen Patienten zum ersten Messzeitpunkt während der 2-back Bedingung ($df = 49$; $T = 2.071$; $p = 0.044$) und der 0-back Bedingung ($df = 49$; $T = 2.627$; $p = 0.011$) waren als bei den gesunden Kontrollen. Zum anderen zeigte die post-hoc Analyse mittels unabhängigem t-Test, dass zum zweiten Messzeitpunkt keine Signifikanz bei nicht korrekten Antworten sowohl in der 2-back Bedingung ($df = 49$; $T = 1.567$; $p = 0.123$) als auch in der 0-back Bedingung ($df = 49$; $T = 0.000$; $p = 1.000$) zwischen den Gruppen vorlagen.

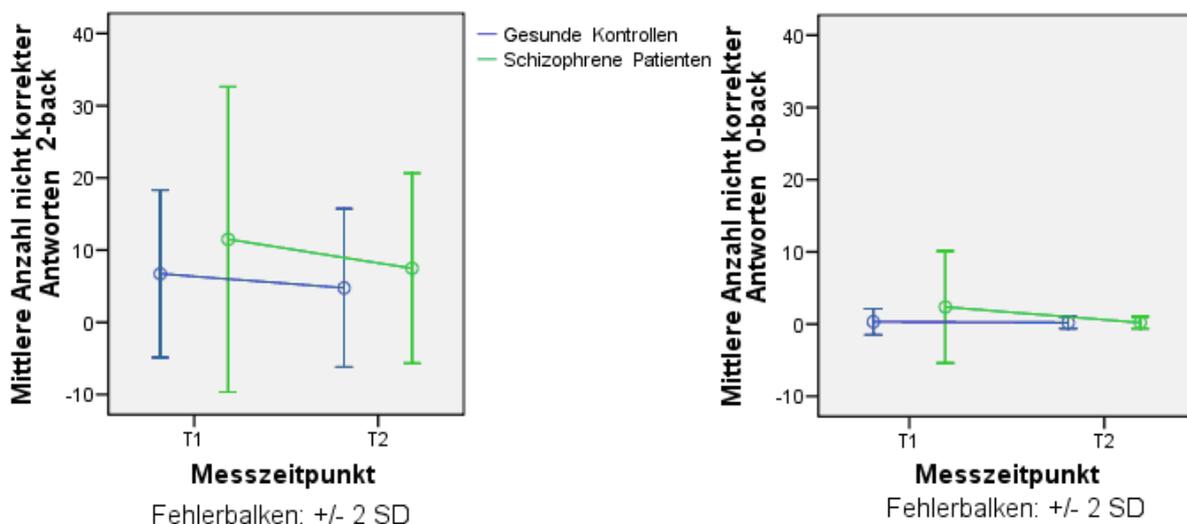


Abbildung 4. 2: Vergleich nicht korrekter Antworten von Kontrollen und Schizophrenen

In der Abbildung ist auf der Ordinate die mittlere Anzahl nicht korrekter Antworten mit Fehlerbalken und Interpolation für die gesunden Kontrollen und die schizophrenen Patienten auf der Abszisse zu den beiden Messzeitpunkten bei der 2-back Bedingung (links) und bei der 0-back Bedingung (rechts) dargestellt.

Mittlere Reaktionszeiten bei korrekten Antworten

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse (2 Bedingungen x 2 Messzeitpunkte) mit Messwiederholung und Zwischensubjektfaktor (Gruppe) über die mittleren Reaktionszeiten bei korrekten Antworten ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Bedingung ($df = 1$; $F = 127.119$; $p < 0.001$; siehe Tabelle 4.4 und Abbildung 5.3). Der Zwischensubjektfaktor Gruppe war ebenfalls signifikant ($df = 1$; $F = 5.486$; $p = 0.024$, siehe Tabelle 5.3). Die

Interaktion von Bedingung, Messzeitpunkt und Gruppe zeigte einen Trend ($df = 1$; $F = 3.478$; $p = 0.069$; siehe Tabelle 4.4). Hingegen waren die mittleren Reaktionszeiten zwischen den Messzeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich voneinander ($df = 1$; $F = 0.795$; $p = 0.378$; siehe Tabelle 4.4), genauso wie die Interaktionen von Bedingung und Gruppe, sowie Bedingung und Messzeitpunkt nicht signifikant waren ($df = 1$; $F \leq 0.701$; $p \geq 0.407$; siehe Tabelle 4.4).

	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Messzeitpunkt	1	0.795	0.378
Gruppe	1	5.486	0.024
Messzeitpunkt x Gruppe	1	0.050	0.824
Bedingung	1	127.119	< 0.001
Bedingung x Gruppe	1	0.701	0.407
Messzeitpunkt x Bedingung	1	0.025	0.876
Messzeitpunkt x Bedingung x Gruppe	1	3.478	0.069

Tabelle 4. 4: ANOVA über die mittleren Reaktionszeiten der korrekten Antworten von Kontrollen und Patienten

Signifikanzen, Eigenwerte und F-Werte, die mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Bedingungen x 2 Messzeitpunkte) mit Zwischensubjektfaktor (Gruppe) über die mittleren Reaktionszeiten von korrekten Antworten berechnet wurden, für die Haupteffekte Bedingung und Messzeitpunkt und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe, sowie deren Interaktionen.

Eine mittels unabhängigem t-Test berechnete post-hoc Analyse über die mittlere Reaktionszeit bei korrekten Antworten ergab, dass die Kontrollen signifikant schneller waren als die Patienten ($df = 126$; $T = 5.482$; $p < 0.001$). Des Weiteren konnte in der post-hoc Analyse mittels gepaartem t-Test gezeigt werden, dass die mittleren Reaktionszeiten bei korrekten Antworten in der 2-back Bedingung signifikant später erfolgten als in der 0-back Bedingung ($df = 97$; $T = 14.208$; $p < 0.001$).

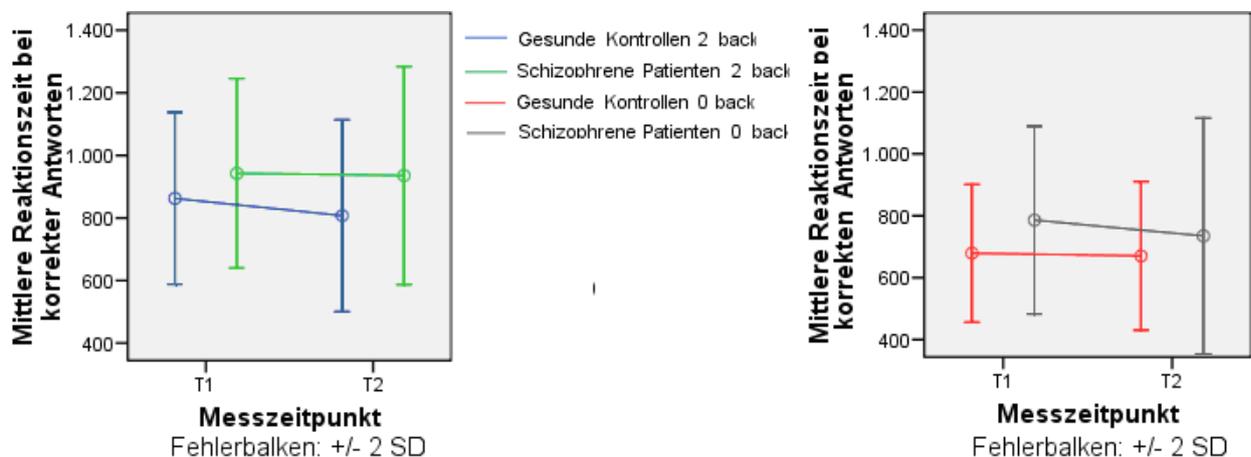


Abbildung 4. 3: Vergleich der mittleren Reaktionszeit bei korrekten Antworten von Kontrollen und Schizophrenen

Die mittlere Reaktionszeit bei korrekten Antworten von gesunden Kontrollen und schizophrener Patienten mit Fehlerbalken auf der Ordinate werden in Abhängigkeit zu den beiden Messzeitpunkten auf der Abszisse für 2-back (links) und 0-back (rechts) dargestellt.

Der Trend bei der Interaktion von Bedingung, Messzeitpunkt und Gruppe ist in der Abbildung 4.3 zu erkennen. Die gesunden Kontrollen drückten während der 2-back Bedingung zur zweiten Messung schneller als zur ersten Messung, während die schizophrenen Patienten ungefähr gleichschnell drückten. Dahingegen drückten die schizophrenen Patienten während der 0-back Bedingung zur zweiten Messung schneller als zur ersten Messung, die gesunden Kontrollen hingegen drückten genauso schnell. Insgesamt ist auch die schnellere mittlere Reaktionszeit bei der 0-back Bedingung im Vergleich zur 2-back Bedingung zu sehen.

4.1.2 Vergleich der Neuroleptikagruppen

4.1.2.1 Klinische Daten

Stanford Sleepiness Scale

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung und mit Zwischensubjektfaktor über die Werte der Stanford Sleepiness Scale für die einzelnen Neuroleptikagruppen ergab keine Signifikanzen für die beiden Haupteffekte Messzeitpunkt und Erhebungszeitpunkt (vor und nach der Messung) ($df = 1$; $F \leq 2.450$; $p \geq 0.144$; siehe Tabelle 5.9) sowie für den Zwischensubjektfaktor Gruppe ($df = 2$; $F \leq 0.647$; $p \geq 0.541$; siehe Tabelle 4.5). Bei der Interaktion von Erhebungszeitpunkt und Experimentalgruppe lag ein Trend vor ($df = 2$; $F = 3.368$; $p = 0.069$; siehe Tabelle 4.5). Die weiteren Interaktionen von Messzeitpunkt, Experimentalgruppe und Erhebung vor und nach der Messung waren ebenfalls nicht signifikant ($df = 2$; $F \leq 1.862$; $p \geq 0.198$; siehe Tabelle 4.5).

	df	F	p
Messzeitpunkt	1	0.301	0.593
Gruppe	2	0.647	0.541
Messzeitpunkt x Gruppe	2	1.862	0.198
Erhebungszeitpunkt	1	2.450	0.144
Erhebungszeitpunkt x Gruppe	2	3.368	0.069
Messzeitpunkt x Erhebungszeitpunkt	1	0.661	0.432
Messzeitpunkt x Erhebungszeitpunkt x Gruppe	2	0.473	0.634

Tabelle 4. 5: ANOVA über die Stanford Sleepiness Scale für die Neuroleptikagruppen

Darstellung der Signifikanzen, Eigenwerte und F-Werte für die Haupteffekte Messzeitpunkt und Erhebungszeitpunkt, sowie dem Zwischensubjektfaktor Gruppe und deren Interaktionen, die mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Messzeitpunkten x 2 Erhebungszeitpunkten) mit Messwiederholung und mit Zwischensubjektfaktor berechnet wurden.

Eine mittels unabhängigem t-Test berechnete post-hoc Analyse über die Interaktion von Erhebungszeitpunkt und Gruppe ergab keine Signifikanzen ($df = 18$; $T \leq 1.769$; $p \geq 0.082$; Bonferroni korrigiert $p \geq 0.183$).

Psychopathologie (PANSS)

Die Psychopathologie der schizophrenen Patienten, welche anhand des PANSS bestimmt wurden, wurde mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 3 Gruppen) mit Messwiederholung, über die einzelnen Skalen der Werte der Positivskala, der Negativskala und der Skala der generellen Psychopathologie, sowie über den Gesamtwert des PANSS, untersucht. Es ergaben sich hierbei Trends für den Messzeitpunkt bei der Positivskala ($df = 1$, $F = 6.169$; $p = 0.056$; siehe Tabelle 4.6), bei der Skala der generellen Psychopathologie ($df = 1$, $F = 6.412$; $p = 0.052$; siehe Tabelle 4.6) und bei dem Gesamtwert ($df = 1$, $F = 5.826$; $p = 0.061$; siehe Tabelle 4.6). In den weiteren Skalen wurden weder Signifikanzen noch Trends gefunden ($df=2$, $F \leq 2.082$; $p \geq 0.240$; siehe Tabelle 4.6).

	df	F	p
PANSS: Positivskala			
Messzeitpunkt	1	6.169	0.056
Gruppe	2	1.322	0.363
Messzeitpunkt x Gruppe	2	0.343	0.729
PANSS: Negativskala			
Messzeitpunkt	1	1.058	0.351
Gruppe	2	2.082	0.240
Messzeitpunkt x Gruppe	2	0.272	0.775
PANSS: Skala der generellen Psychopathologie			
Messzeitpunkt	1	6.412	0.052
Gruppe	2	1.457	0.335
Messzeitpunkt x Gruppe	2	0.233	0.805
PANSS: Gesamtwert			
Messzeitpunkt	1	5.826	0.061
Gruppe	2	1.550	0.317
Messzeitpunkt x Gruppe	2	0.156	0.860

Tabelle 4. 6: Varianzanalysen der PANSS-Skalen zwischen den Neuroleptikagruppen und Messzeitpunkten
Darstellung der Signifikanzen, Eigenwerte und F-Werte für die einzelnen Skalen des PANSS zwischen den Neuroleptikagruppen und den Messzeitpunkten, die mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 3 Gruppen) mit Messwiederholung über die einzelnen Skalen des PANSS berechnet wurden.

Die post-hoc Analyse der Änderung der Psychopathologie der schizophrenen Patienten zwischen den beiden Messzeitpunkten wurde mittels eines gepaarten t-Tests untersucht. Es zeigten sich für die Positivskala ($df = 25$; $T = 3.843$; $p = 0.001$), für die Skala der generellen

Psychopathologie ($df = 25$; $T = 4.078$; $p < 0.001$) und für den Gesamtwert ($df = 25$; $T = 3.993$; $p < 0.001$) des PANSS signifikante Änderungen.

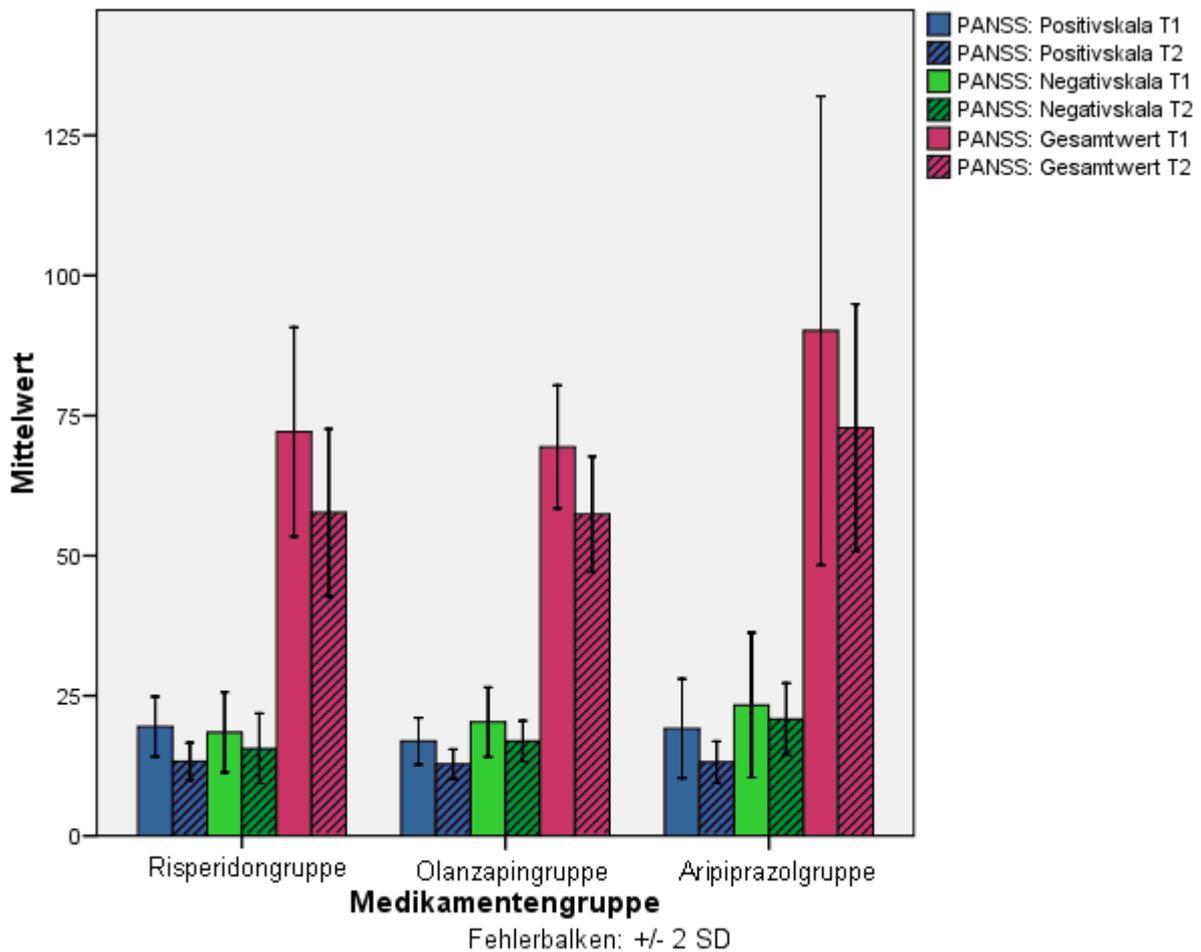


Abbildung 4. 4: PANSS-Skalen für die Neuroleptikagruppen

Darstellung der Mittelwerte, mit einem Fehlerbalken von +/- 2 SD, der Positivskala, der Negativskala und des Gesamtwertes des PANSS für die beiden Messzeitpunkte (T1, T2) auf der Ordinate. Die Neuroleptikagruppen Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol auf der Abszisse aufgetragen sind.

Wie in Abbildung 5.4 verdeutlicht, ist die Signifikanz auf ein Sinken der Werte der einzelnen Skalen vom ersten Messzeitpunkt auf den zweiten Messzeitpunkt zurückzuführen.

Clinical Global Impression (CGI)

Die klinische Einschätzung der Erkrankung der schizophrenen Patienten wurde mittels zweifaktoriellen Varianzanalysen (2 Messzeitpunkte x 3 Gruppen) mit Messwiederholung, über die mittleren Werte der einzelnen Skalen des CGI (Schweregrad, Zustandsänderung, gewünschter und unerwünschter Wirksamkeitsindex), untersucht. In den Varianzanalysen wurden keine Signifikanzen gefunden (siehe Tabelle 4.7).

	df	F	p
CGI: Schweregrad			
Messzeitpunkt	1	0.806	0.464
Gruppe	2	0.250	0.790
Messzeitpunkt x Gruppe	2	4.000	0.111
CGI: Zustandsänderung			
Messzeitpunkt	1	0.040	0.874
Gruppe	2	0.334	0.750
Messzeitpunkt x Gruppe	2	7.000	0.125
CGI: Wirksamkeitsindex gewünscht			
Messzeitpunkt	1	1.231	0.383
Gruppe	2	1.273	0.373
Messzeitpunkt x Gruppe	2	1.652	0.300
CGI: Wirksamkeitsindex unerwünscht			
Messzeitpunkt	1	1.000	0.500
Gruppe	2	0.333	0.750
Messzeitpunkt x Gruppe	2	7.000	0.125

Tabelle 4. 7: Varianzanalysen der CGI-Skalen mittels zwischen den Neuroleptikagruppen und den Messzeitpunkten

Eigenwerte, F-Werte und Signifikanzen für die einzelnen Werte der Skalen des CGI zwischen den Neuroleptikagruppen und den Messzeitpunkten, welche mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 3 Gruppen) mit Messwiederholung über die einzelnen Skalen des PANSS berechnet wurden.

5.1.2.2 Verhaltensdaten

Korrekte Antworten

Eine über die mittlere Anzahl korrekter Antworten berechnete zweifaktorielle Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 2 Bedingungen) mit Zwischensubjektfaktor und mit Messwiederholung ergab für den Haupteffekt Bedingung eine Signifikanz ($df = 1$; $F = 135.713$; $p < 0.001$; siehe Tabelle 4.8). Der Haupteffekt Messzeitpunkt, der Zwischensubjektfaktor Gruppe und die Interaktion waren nicht signifikant ($df = 1$ bzw. 2 ; $F \leq 1.723$; $p \geq 0.203$; siehe Tabelle 4.8).

	df	F	p
Messzeitpunkt	1	0.456	0.507
Gruppe	2	0.712	0.502
Messzeitpunkt x Gruppe	2	0.342	0.714
Bedingung	1	135.713	< 0.001
Bedingung x Gruppe	2	1.723	0.203
Messzeitpunkt x Bedingung	1	0.142	0.710
Messzeitpunkt x Bedingung x Gruppe	2	0.084	0.919

Tabelle 4. 8: ANOVA über die korrekten Antworten der Neuroleptikagruppen

Signifikanzen, Eigenwerte und F-Werte für die Haupteffekte Messzeitpunkt und Bedingung, dem Zwischensubjektfaktor Gruppe und deren Interaktionen, die mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 2 Bedingungen) mit Zwischensubjektfaktor (Gruppe) und mit Messwiederholung über die korrekten Antworten berechnet wurden.

Eine über die Werte der korrekten Antworten berechnete post-hoc Analyse mittels eines gepaarten t-Test zeigte, dass die Anzahl der korrekten Antworten in der 0-back Bedingung signifikant häufiger waren als in der 2-back Bedingung ($df = 49$; $T = 12.030$; $p < 0.001$). Die signifikant häufigere Anzahl von korrekten Antworten in der 0-back Bedingung ist in der Abbildung 4.5 graphisch dargestellt.

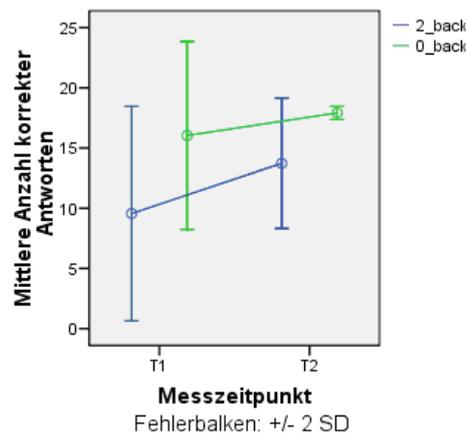


Abbildung 4. 5: Vergleich korrekter Antworten zwischen den beiden Bedingungen

Für die Bedingungen 2-back und 0-back dargestellte mittlere Anzahl korrekter Antworten mit Fehlerbalken auf der Abszisse zu den beiden Messzeitpunkten (T1, T2) auf der Ordinate.

Nicht korrekte Antworten

In einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 2 Bedingungen) mit Zwischensubjektfaktor (Gruppe) über die mittlere Anzahl der „nicht korrekten Antworten“ waren die Haupteffekte Messzeitpunkt ($df = 1$, $F = 9.525$; $p < 0.001$; siehe Tabelle 4.9) und Bedingung ($df = 1$; $F = 41.161$; $p < 0.001$; siehe Tabelle 4.9) signifikant. Der Zwischensubjektfaktor und die Interaktionen waren jedoch nicht signifikant ($df = 2$; $F \leq 1.576$; $p \geq 0.230$; siehe Tabelle 4.9).

	df	F	p
Messzeitpunkt	1	9.525	0.006
Gruppe	2	1.073	0.360
Messzeitpunkt x Gruppe	2	1.539	0.238
Bedingung	1	41.161	< 0.001
Bedingung x Gruppe	2	1.243	0.309
Messzeitpunkt x Bedingung	1	0.001	0.980
Messzeitpunkt x Bedingung x Gruppe	2	1.576	0.230

Tabelle 4. 9: ANOVA über die nicht korrekten Antworten der Neuroleptikagruppen

Signifikanzen, Eigenwerte und F-Werte berechnet mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 2 Bedingungen) mit Zwischensubjektfaktor (Gruppe) über die nicht korrekten Antworten für die Haupteffekte Messzeitpunkt und Bedingung, den Zwischensubjektfaktor sowie deren Interaktionen.

Eine post-hoc Analyse mittels gepaartem t-Test zeigte, dass die nicht korrekten Antworten zum ersten Messzeitpunkt signifikant häufiger waren als zum zweiten Messzeitpunkt ($df = 98$; $T = 4.172$; $p < 0.001$). Ebenfalls wurde in einer post-hoc Analyse mit gepaartem t-Test nachgewiesen, dass während der 2-back Bedingung die nicht korrekten Antworten signifikant häufiger waren als bei der 0-back Bedingung ($df = 100$; $T = 9.526$; $p < 0.001$). Die signifikant häufigeren nicht korrekten Antworten in der 2-back Bedingung im Vergleich zur 0-back Bedingung, sowie zum ersten Messzeitpunkt im Vergleich zum zweiten Messzeitpunkt sind in Abbildung 4.6 visualisiert.

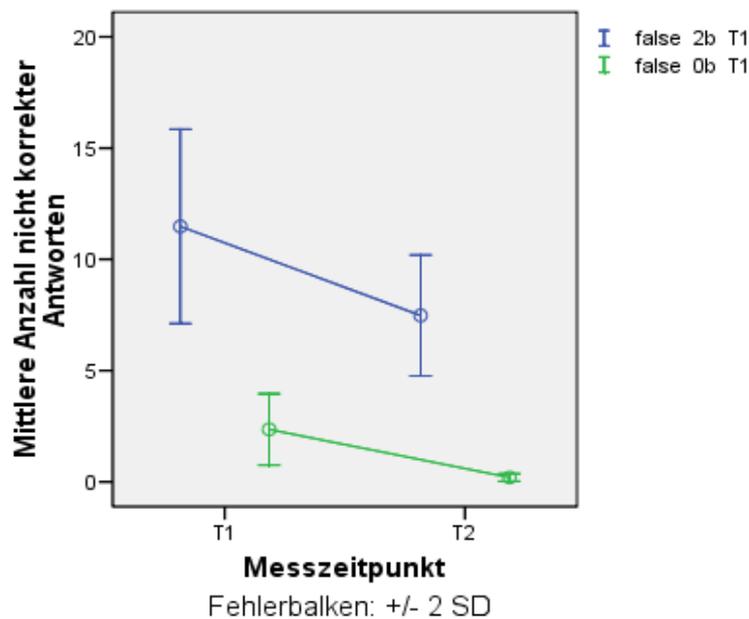


Abbildung 4. 6: Vergleich nicht korrekter Antworten zwischen Bedingungen und Messzeitpunkten

Darstellung der nicht korrekten Antworten auf der Ordinate für die Bedingungen 2-back und 0-back zu den beiden Messzeitpunkten (T1 und T2) auf der Abszisse.

Mittlere Reaktionszeiten bei korrekten Antworten

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 2 Bedingungen) mit Zwischensubjektfaktor und mit Meßwiederholung über die mittleren Reaktionszeiten bei korrekten Antworten ergab einen signifikanten Haupteffekt Bedingung ($df = 1$; $F = 32.937$; $p < 0.001$; siehe Tabelle 4.10) und einen signifikanten Zwischensubjektfaktor Gruppe ($df = 2$; $F = 4.541$; $p = 0.026$; siehe Tabelle 4.10). Der Haupteffekt Messzeitpunkt und die Interaktionen waren nicht signifikant ($df = 1$ bzw. 2; $F \leq 1.565$; $p \geq 0.238$).

	df	F	p
Messzeitpunkt	1	0.531	0.476
Gruppe	2	4.541	0.026
Messzeitpunkt x Gruppe	2	1.565	0.238
Bedingung	1	32.937	< 0.001
Bedingung x Gruppe	2	0.053	0.949
Messzeitpunkt x Bedingung	1	0.891	0.358
Messzeitpunkt x Bedingung x Gruppe	2	0.079	0.925

Tabelle 4. 10: ANOVA über die mittleren Reaktionszeiten bei korrekten Antworten der Neuroleptikagruppen
 Signifikanzen, Eigenwerte und F-Werte für die Haupteffekte Messzeitpunkt und Bedingung sowie deren Interaktionen, welche mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Messzeitpunkte x 2 Bedingungen) über die mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten berechnet wurde.

Die mittlere Reaktionszeit bei korrekten Antworten war nach einer post-hoc Analyse mit gepaartem t-Test in der 0-back Bedingung signifikant kürzer als in der 2-back Bedingung ($df = 97$; $T = 14.208$; $p < 0.001$). Anhand der post-hoc Analyse mit unabhängigen t-Test, konnte festgestellt werden, dass die Kontrollen signifikant schneller drückten als die Patienten ($df = 194$; $T = 4.312$; $p < 0.001$).

Die signifikant kürzere mittlere Reaktionszeit bei korrekten Antworten in der 0-back Bedingung im Vergleich zur 2-back Bedingung ist in Abbildung 4.7 als Fehlerbalkendiagramm dargestellt.

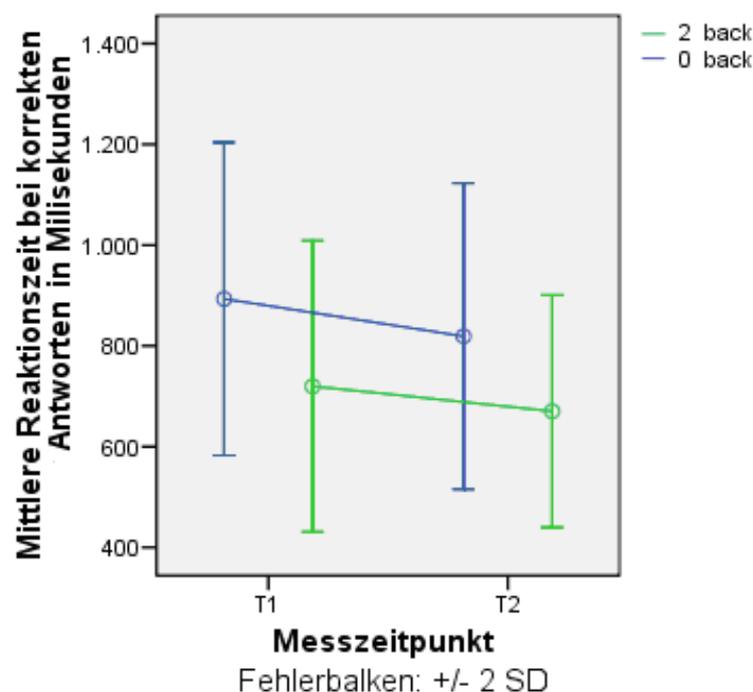


Abbildung 4. 7: Vergleich der mittleren Reaktionszeit zwischen den Bedingungen und den Messzeitpunkten

Darstellung der mittleren Reaktionszeit bei korrekten Antworten auf der Ordinate für die Bedingungen 2-back und 0-back zu den beiden Messzeitpunkten (T1 und T2) auf der Abszisse.

4.2 fMRT-Ergebnisse

Die fMRT-Datenanalyse erfolgte beim Vergleich von gesunden Kontrollen mit schizophrenen Probanden mittels eines 2 x 2 Designs (zwei Gruppen, zwei Messzeitpunkte), mit einer Einflussvariable „Rauchen“, für welches der 2-back > 0-back Kontrast aus der Einzelstatistik verwendet wurde. Beim Vergleich innerhalb der schizophrenen Probandengruppe erfolgte die fMRT-Datenauswertung über ein 3 x 2 Design (drei Gruppen – Risperidon-, Olanzapin- und Aripiprazol-Neuroleptikagruppe, zwei Messzeitpunkte), für welches ebenfalls der 2-back > 0-back Kontrast aus der Einzelstatistik verwendet wurde.

4.2.1 Aktivierung durch die Arbeitsgedächtnisaufgabe

Zur Testung der Hypothesen musste als erstes gezeigt werden, dass die a priori hypothetisierten Areale durch das gewählte Arbeitsparadigma aktiviert wurden. Hierfür wurde der Kontrast ‚2-back > 0-back‘ berechnet, wobei alle Messzeitpunkte und Gruppen kombiniert wurden. Dies geschah mittels einer 2 x 2 ANOVA (2 Messzeitpunkte, 2 Gruppen) mit Messwiederholung und dem Faktor Rauchen als Einflussvariable. Die Messung der Aktivierung während der Bedingung ergab sowohl in der Gruppe der gesunden Kontrollen als auch in der Gruppe der schizophrenen Patienten signifikant stärkere Aktivierungen in Strukturen des Arbeitsgedächtnis-Netzwerkes (BA 9 links, [-48, 32, 36], $T = 10.51$, $p < 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 46 rechts, [44, 44, 32], $T = 9.54$, $p < 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 7 links, [-20, -72, 56], $T = 9.99$, $p < 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 7 rechts, [12, -72, 56], $T = 10.96$, $p < 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; siehe Tabelle 4.11, Abbildung 4.8).

<i>Gehirnregion</i>	<i>BA</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Clustergröße</i>	<i>T</i>	<i>FWE</i>
L Gyrus frontalis medius	9	-48	32	36	67	10.51	< 0.001
L Gyrus frontalis medius	46	-44	40	24	16	7.42	< 0.001
L Gyrus frontalis medialis	9	-4	32	36	8	5.49	< 0.001
L Gyrus frontalis inferior	9	-36	4	32	2	4.30	0.001
R Gyrus frontalis medius	46	44	44	32	125	9.54	< 0.001
R Gyrus frontalis medius	46	44	52	20	1	7.17	< 0.001
R Gyrus frontalis medialis	9	4	32	36	14	5.89	< 0.001
L Lobulus parietalis superior	7	-20	-72	56	210	9.99	< 0.001
L Lobulus parietalis superior	7	-32	-56	60	4	5.68	< 0.001
R Lobulus parietalis superior	7	12	-72	56	259	10.96	< 0.001
R Gyrus supramarginalis	40	56	-52	32	1	3.69	0.017

Tabelle 4. 11: Aktivierungen der Arbeitsgedächtnisaufgabe für beide Gruppen (2 x 2 ANOVA)

Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0.050$ (FWE korrigiert) für die Gruppen der gesunden Kontrollen und der schizophrenen Patienten, gemeinsam mit jeweiliger Angabe der Broadman Areas (BA), der Gehirnregionen, den Koordinaten nach Talairach, der Clustergröße bezüglich der in der funktionellen ROI enthaltenen Voxel sowie FWE korrigierter Signifikanzwerte und T-Wert.

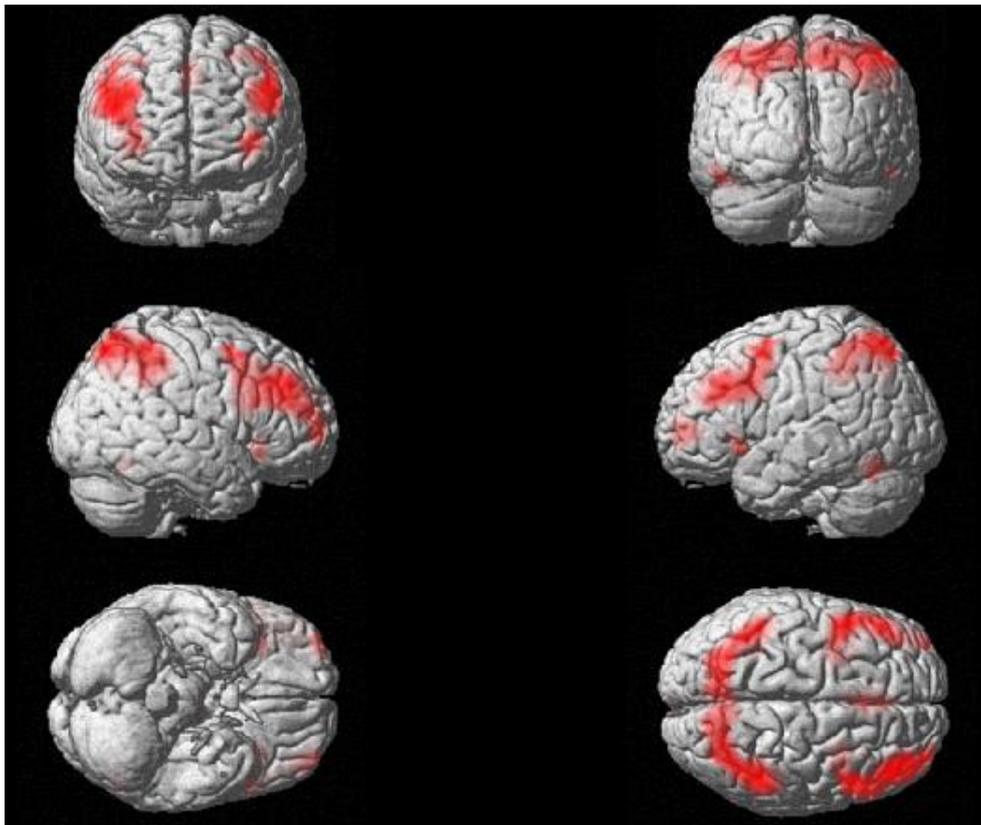


Abbildung 4. 8: Effekt der Bedingung von beiden Gruppen (2 x 2 ANOVA)

Die Aktivierungen (Signifikanzschwelle von $p < 0.050$ FWE korrigiert für das gesamte Gehirn) des positiven Effektes der Bedingung werden mit rot dargestellt. Hierbei sieht man Aktivierungen im präfrontalen Kortex und im posterior parietalen Kortex.

4.2.2 Vergleich gesunder Kontrollen mit schizophrenen Patienten

4.2.2.1 Haupteffekte und Interaktion (2 x 2 ANOVA)

Zur Testung der ersten Hypothese wurde zum Vergleich von gesunden Kontrollen mit schizophrenen Probanden ein 2 x 2 Design (zwei Gruppen, zwei Messzeitpunkte), mit einer Einflussvariable „Rauchen“, verwendet. Der Haupteffekt Gruppe wies signifikante Aktivierungen zwischen den Gruppen der gesunden Kontrollen und den schizophrenen Probanden auf (BA 9 links, [-52, 8, 40], $F = 10.06$, $p = 0.045$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 9 rechts, [56, 24, 36], $F = 18.30$, $p = 0.002$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 7 rechts, [8, -64, 64], $F = 12.09$, $p = 0.042$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; siehe Tabelle 4.12). Hingegen zeigten sich im Haupteffekt Messzeitpunkt sowie in der Interaktion von Gruppe und Messzeitpunkt keine signifikante Aktivierung.

<i>Funktionelle ROI</i>	<i>Gehirnregion</i>	<i>BA</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Clustergröße</i>	<i>F</i>	<i>FWE</i>
Haupteffekt Gruppe								
BA 9 & 46 links	Gyrus frontalis medius	9	-52	8	40	19	10.06	0.045
BA 9 & 46 rechts	Gyrus frontalis medius	9	56	24	36	19	18.30	0.002
BA 7 & 40 links	-	-	-	-	-	-	-	-
BA 7 & 40 rechts	Precuneus	7	8	-64	64	28	12.09	0.042
Haupteffekt Messzeitpunkt								
BA 9 & 46 links	-	-	-	-	-	-	-	-
BA 9 & 46 rechts	-	-	-	-	-	-	-	-
BA 7 & 40 links	-	-	-	-	-	-	-	-
BA 7 & 40 rechts	-	-	-	-	-	-	-	-
Interaktion Gruppe x Messzeitpunkt								
BA 9 & 46 links	-	-	-	-	-	-	-	-
BA 9 & 46 rechts	-	-	-	-	-	-	-	-
BA 7 & 40 links	-	-	-	-	-	-	-	-
BA 7 & 40 rechts	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 4. 12: Aktivierungen der Haupteffekte Gruppe, Messzeitpunkt und deren Interaktion

Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0.050$ (FWE korrigiert) für die Haupteffekte Gruppe und Messzeitpunkt sowie für deren Interaktion. Es wurden für diese BOLD-Kontraste die Broadman Areas (BA), die anatomischen Gehirnregionen, die Koordinaten nach Talairach, FWE korrigierte Signifikanzwerte, Clustergröße bezüglich der in der funktionellen ROI enthaltenen Voxel, sowie der T-Wert angegeben.

4.2.2.1 Gruppenunterschiede

Zur Testung der Signifikanz des Haupteffekts Gruppe wurde ein t-Test zwischen den Gruppen berechnet. Die Analyse mit SVC wies bei gesunden Kontrollen signifikant stärkere Aktivierungen im Vergleich zu denen bei schizophrenen Patienten in a priori hypothetisierten Arealen auf (BA 9 links, [-52, 8, 40], $T = 3.17$, $p = 0.023$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI und BA 9 rechts [56, 24, 36], $T = 4.28$, $p = 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 7 rechts [8, -64, 64], $T = 3.48$, $p = 0.021$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; siehe Tabelle 4.13, Abbildung 4.9).

Funktionelle ROI	Gehirnregion	BA	x	y	z	Clustergröße	T	FWE
BA 9 & 46 links	Gyrus frontalis medius	9	-52	8	40	23	3.17	0.023
BA 9 & 46 rechts	Gyrus frontalis medius	9	56	24	36	27	4.28	0.001
BA 7 & 40 links	Precuneus	7	-24	-64	52	47	3.04	0.062
BA 7 & 40 rechts	Precuneus	7	8	-64	64	47	3.48	0.021

Tabelle 4. 13: Aktivierungen bei dem Kontrast „Kontrollen > Schizophrene“ (2 x 2 ANOVA)

Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0.050$ (FWE korrigiert) für den Kontrast „Kontrollen > Schizophrene“. Es wurden für diese BOLD-Kontraste die Broadman Areas (BA), die anatomischen Gehirnregionen, die Koordinaten nach Talairach, FWE korrigierte Signifikanzwerte, die möglicherweise durch die Korrektur der funktionellen ROI beeinflussten Clustergröße sowie der T-Wert angegeben.

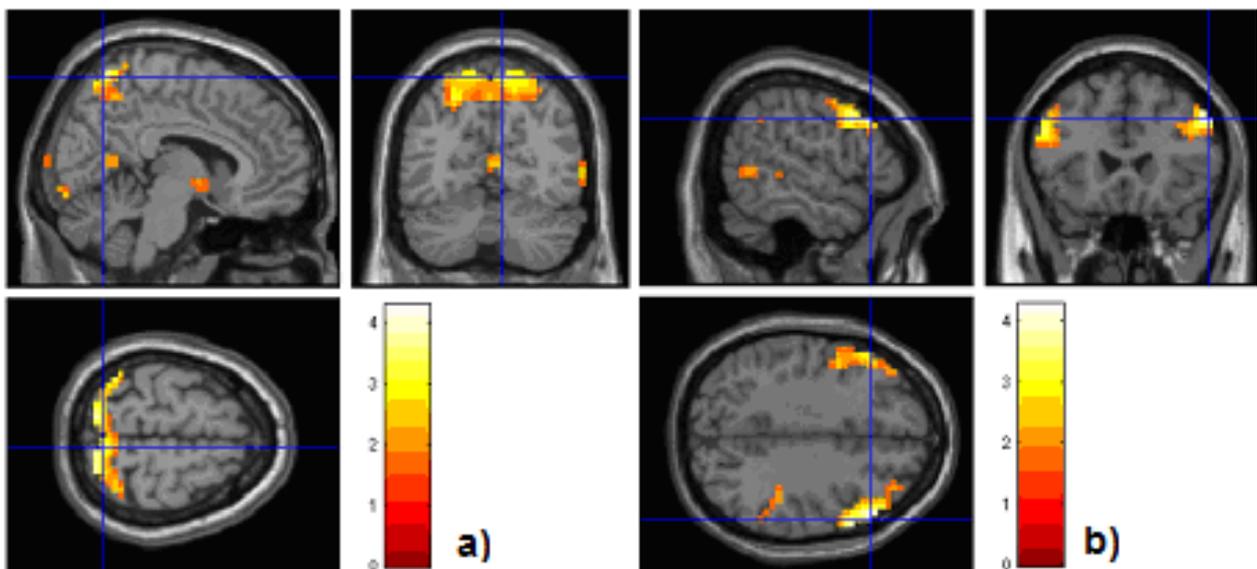


Abbildung 4. 9: Aktivierungen „Kontrollen > Schizophrene“ (2 x 2 ANOVA)

Aktivierungen (Signifikanzschwelle von $p < 0.050$ unkorrigiert) des Kontrastes „Gesunde > Schizophrene“ im posterioren parietalen Kortex (a) und im präfrontalen Kortex (b). Dabei zeigt das Fadenkreuz auf Areale, die signifikant stärkere Aktivierungen bei den gesunden Kontrollen im Vergleich zu denen der schizophrenen Patienten aufwiesen.

Bei schizophrenen Patienten wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine signifikant stärkeren Aktivierungen in den a priori hypothetisierten Arealen nachgewiesen.

4.2.2.2 Änderung der Aktivierung durch die Umstellung

Zur Testung der zweiten Hypothese wurde zum Vergleich der Aktivierungen der schizophrenen Patienten zu den beiden Messzeitpunkten ein gepaarter t-Test berechnet. Dieser ergab keine signifikante Änderung der Aktivierung zwischen den Messzeitpunkten.

4.2.2.3 Änderung der Aktivierung bei den Kontrollen

Zur Testung der zweiten Hypothese wurden daraufhin die Aktivierungen der gesunden Kontrollen zwischen den beiden Messzeitpunkten mittels eines gepaarten t-Tests miteinander verglichen. Dieser ergab ebenfalls keine signifikante Änderung der Aktivierung zwischen den Messzeitpunkten.

4.2.3 Vergleich der Neuroleptikagruppen

4.2.3.1 Aktivierung durch die Arbeitsgedächtnisaufgabe

Zur Testung der weiteren Fragestellungen musste gezeigt werden, dass die a priori hypothetisierten Areale durch das gewählte Arbeitsparadigma aktiviert wurden. Hierfür wurde der Kontrast ‚2-back > 0-back‘ berechnet, wobei alle Messzeitpunkte und Gruppen kombiniert wurden. Dies geschah mittels einer 3 x 2 ANOVA (3 Gruppen, 2 Messzeitpunkte) mit Messwiederholung. Die ANOVA ergab in den Neuroleptikagruppen Olanzapin, Aripiprazol und Risperidon signifikante BOLD-Kontraste in Arealen, die mit dem Arbeitsgedächtnis-Netzwerk assoziiert sind (Risperidongruppe: BA 46 rechts [48, 40, 32], $T = 3.56$, $p = 0.005$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 7 rechts [36, -64, 56], $T = 3.98$, $p = 0.004$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; Olanzapingruppe: BA 9 rechts [40, 44, 36], $T = 4.57$, $p < 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 7 rechts [28, -76, 52], $T = 4.87$, $p < 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; Aripiprazolgruppe: BA 9 links [-48, 16, 28], $T = 5.93$, $p < 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 40 links [-48, -44, 60], $T = 6.70$, $p < 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; siehe Tabelle 4.14, Abbildung 4.10).

Gehirnregion	BA	x	y	z	Clustergröße	T	FWE
Risperidongruppe							
L Gyrus frontalis medius	9	-48	32	36	3	3.40	0.006
L Gyrus frontalis medius	9	-52	20	40	1	2.87	0.025
L Gyrus frontalis medius	9	-48	12	32	6	2.75	0.034
L Gyrus frontalis medius	46	-44	40	24	1	2.49	0.065
R Gyrus frontalis medius	46	48	40	32	16	3.56	0.005
R Gyrus frontalis medius	46	56	28	24	1	2.37	0.106
L Lobulus parietalis superior	7	-36	-60	56	34	3.45	0.013
R Lobulus parietalis superior	7	36	-64	56	79	3.98	0.004
Olanzapingruppe							
L Gyrus frontalis medius	9	-48	32	36	3	3.92	0.001
L Gyrus frontalis medius	9	-52	20	40	1	2.75	0.035
R Gyrus frontalis superior	9	40	44	36	16	4.57	< 0.001
L Lobulus parietalis inferior	40	-40	-48	44	47	3.58	0.009
L Lobulus parietalis superior	7	-8	-72	56	1	2.91	0.054
R Precuneus	7	28	-76	52	82	4.87	< 0.001
Aripiprazolgruppe							
L Gyrus frontalis inferior	9	-48	16	28	7	5.93	< 0.001
L Gyrus frontalis medius	9	-52	20	40	1	4.57	< 0.001
L Gyrus frontalis medius	46	-44	40	24	1	3.93	0.001
L Gyrus frontalis medius	9	-48	32	36	3	3.14	0.012
R Gyrus frontalis medius	46	56	28	24	1	4.32	< 0.001
R Gyrus frontalis medius	46	48	32	24	16	4.27	0.001
L Lobulus parietalis inferior	40	-48	-44	60	47	6.70	< 0.001
L Lobulus parietalis superior	7	-8	-72	56	1	4.32	0.001
R Lobulus parietalis superior	7	16	-72	56	84	5.65	< 0.001

Tabelle 4. 14: Aktivierungen der Arbeitsgedächtnisaufgabe in den drei Gruppen (3 x 2 ANOVA)

Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0.050$ (FWE korrigiert) für die Neuroleptikagruppen, mit Angabe der Broadman Areas (BA), der anatomischen Gehirnregionen, der Koordinaten nach Talairach, der FWE korrigierten Signifikanzwerte, der Clustergröße bezüglich der in der funktionellen ROI enthaltenen Voxel sowie dem T-Wert.

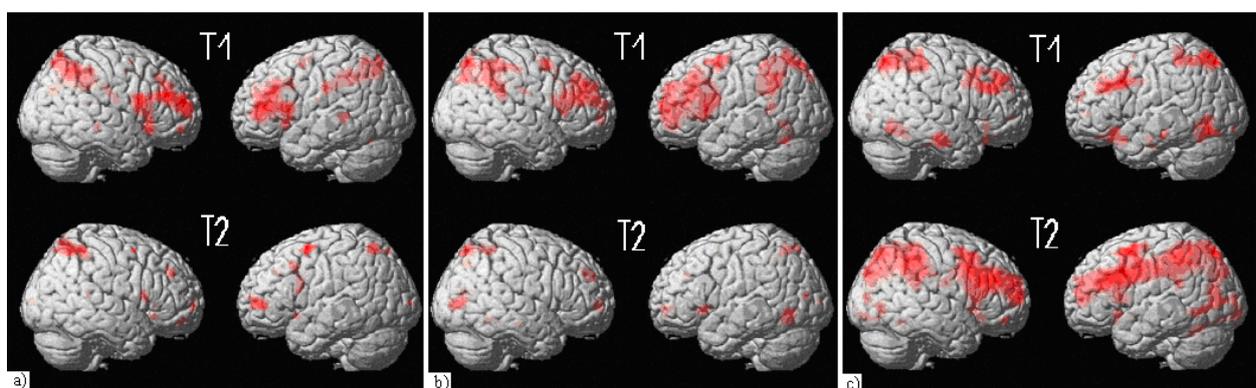


Abbildung 4. 10: Aktivierungen der Arbeitsgedächtnisaufgabe der drei Gruppen zu beiden Messzeitpunkten (3 x 2 ANOVA)

Darstellung der Aktivierungen bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0.050$ (unkorrigiert), welche in der Graphik mit roter Farbe dargestellt sind, für die durch das Paradigma aktivierten Areale jeweils für die drei Neuroleptikagruppen a) Risperidongruppe, b) Olanzapingruppe und c) Aripiprazolgruppe zu beiden Messzeitpunkten (T1 = 1. Messzeitpunkt, T2 = 2. Messzeitpunkt).

4.2.3.2 Interaktion (3 x 2 ANOVA)

Zur Klärung der ersten Fragestellung wurde die Interaktion innerhalb der 3 x 2 ANOVA mit Messwiederholung von Gruppe und Messzeitpunkt berechnet, welche keine signifikanten BOLD-Kontraste aufwies ($F \leq 10.69$, $p \geq 0.587$).

4.2.3.3 Gruppenunterschied zu T1 (3 x 2 ANOVA)

Daraufhin wurden zur Klärung der ersten Fragestellung die einzelnen Neuroleptikagruppen mittels t-Tests auf deren Gleichheit hin getestet. Dabei unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander ($T \leq 3.84$, $p \geq 0.532$).

4.2.3.4 Gruppenunterschied zu T2 (3 x 2 ANOVA)

Bei zwischen den Gruppen zum ersten Messzeitpunkt nicht signifikanten Ergebnissen des t-Tests wurde zur weiteren Klärung der ersten Fragestellung ebenfalls ein t-Test zwischen den Neuroleptikagruppen zum zweiten Messzeitpunkt verwendet, um diese auf deren Gleichheit hin zu testen. Diese Tests ergaben signifikante Änderungen der Aktivität für die Kontraste „Aripiprazolgruppe > Risperidongruppe“ (BA 46 links, [-48, 20, 28], $T = 3.84$, $p = 0.005$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI und BA 9 rechts [48, 12, 32], $T = 3.36$, $p = 0.047$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 40 links [-44, -44, 48], $T = 3.62$, $p = 0.018$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 40 rechts, [36, -48, 40], $T = 3.34$, $p = 0.037$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; siehe Tabelle 4.15 und Abbildung 4.13) und für den Kontrast „Aripiprazolgruppe > Olanzapingruppe“ (BA 9 links, [-48, 16, 28], $T = 4.44$, $p = 0.001$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI und BA 46 rechts [56, 32, 20], $T = 3.71$, $p = 0.020$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 40 links [-48, -44, 60], $T = 3.54$, $p = 0.022$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; BA 7 rechts, [16, -72, 48], $T = 3.65$, $p = 0.017$ FWE korrigiert auf funktionelle ROI; siehe Tabelle 4.15 und Abbildung 4.13). In den weiteren t-Tests zwischen den Neuroleptikagruppen konnten keine signifikanten Änderungen der Aktivierung nachgewiesen werden.

Aripiprazolgruppe > Risperidongruppe								
<i>Funktionelle ROI</i>	<i>Gehirnregion</i>	<i>BA</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Clustergröße</i>	<i>T</i>	<i>FWE</i>
BA 9 & 46 links	Gyrus frontalis medius	46	-48	20	28	2	3.84	0.005
BA 9 & 46 rechts	Gyrus frontalis medius	9	48	12	32	2	3.36	0.047
BA 7 & 40 links	Lobulus parietalis inferior	40	-44	-44	48	8	3.62	0.018
BA 7 & 40 rechts	Lobulus parietalis inferior	40	36	-48	40	1	3.34	0.037
Aripiprazolgruppe > Olanzapingruppe								
<i>Funktionelle ROI</i>	<i>Gehirnregion</i>	<i>BA</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Clustergröße</i>	<i>T</i>	<i>FWE</i>
BA 9 & 46 links	Gyrus frontalis medius	9	-48	16	28	6	4.44	0.001
BA 9 & 46 rechts	Gyrus frontalis medius	46	56	32	20	6	3.71	0.020
BA 7 & 40 links	Lobulus parietalis inferior	40	-48	-44	60	3	3.54	0.022
BA 7 & 40 rechts	Precuneus	7	16	-72	48	3	3.65	0.017

Tabelle 4. 15: BOLD-Kontraste mit funktionell ROI korrigierten Signifikanzwerten beim Vergleich der Neuroleptikagruppen (3 x 2 ANOVA)

Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0.050$ (FWE korrigiert) für die Kontraste „Aripiprazolgruppe > Risperidongruppe“ und „Aripiprazolgruppe > Olanzapingruppe“. Es wurden für diese BOLD-Kontraste die Broadman Areas (BA), die anatomischen Gehirnregionen, die Koordinaten nach Talairach, FWE korrigierte Signifikanzwerte, die möglicherweise durch die Korrektur der funktionellen ROI beeinflussten Clustergröße sowie der T-Wert angegeben.

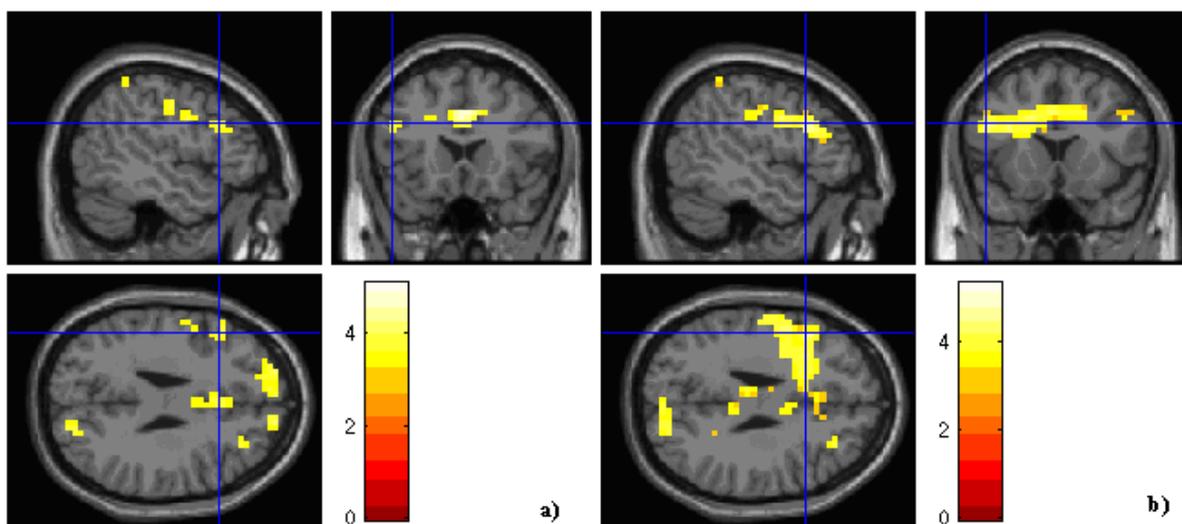


Abbildung 4. 11: BOLD-Kontraste „Aripiprazolgruppe > Risperidongruppe“ und „Aripiprazolgruppe > Olanzapingruppe“ (3 x 2 ANOVA)

Darstellung der BOLD-Kontraste bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0.001$ (unkorrigiert) für die Kontraste „Aripiprazolgruppe > Risperidongruppe“ (a) und „Aripiprazolgruppe > Olanzapingruppe“ (b) zum Messzeitpunkt T2. Dabei zeigt das Fadenkreuz auf Areale die signifikant stärkere BOLD-Kontraste bei der Aripiprazolgruppe im Vergleich zur Risperidongruppe beziehungsweise zur Olanzapingruppe aufwiesen.

4.2.4 Psychopathologie und Hirnaktivierung

4.2.4.1 Korrelation von Psychopathologie und Hirnaktivierung

Um Zusammenhänge zwischen einer Änderung der Psychopathologie, gemessen an dem Gesamtwert des PANSS, und der angenommenen Änderung der Hirnaktivierung im DLPFC und

im PPC, mittels differenziellen Voxel-Werten ($T2 - T1$) aus den ROIs, bei Umstellung der neuroleptischen Medikation zu ermitteln wurde eine Korrelationsanalyse berechnet. Diese Analyse dient der Auswertung der zweiten Fragestellung. Lediglich bei der Korrelation des PANSS-Gesamtwertes mit der ROI BA 7 und 40 links konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (Korrelation BA 7 und 40 links mit dem PANSS-Gesamtwert: $r = 0.406$; $n = 26$, $p = 0.039$). Dabei steht r für den Korrelationskoeffizienten.

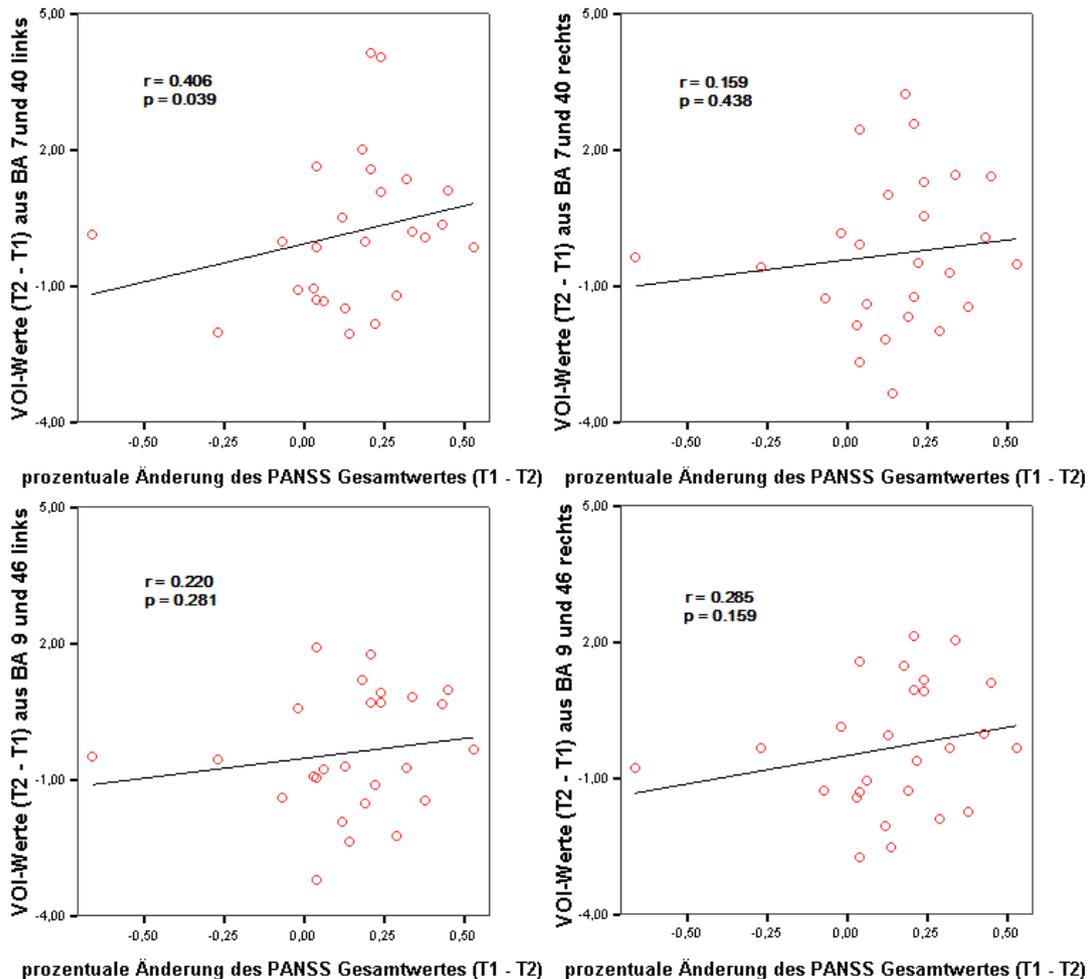


Abbildung 4.12: Darstellung der Voxel-Werte der VOIs in Abhängigkeit zur prozentualen Änderung des PANSS Gesamtwertes mit Regressionslinearen.

Streudiagramme mit Regressionslinearen zur Darstellung der differenziellen Änderung der VOI-Werte zwischen zweitem und erstem Messzeitpunkt von den vier anatomischen VOIs im Bezug zur prozentualen Änderung des PANSS Gesamtwertes zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt.

Die weiteren ROIs BA 9 und 46 beidseits (Korrelation BA 9 und 46 links mit dem PANSS Gesamtwert: $r = 0.220$; $n = 26$, $p = 0.281$ und Korrelation BA 9 und 46 rechts mit dem PANSS Gesamtwert: $r = 0.285$; $n = 26$, $p = 0.159$) und BA 7 und 40 rechts (Korrelation BA 7 und 40 rechts mit dem PANSS Gesamtwert: $r = 0.159$; $n = 26$, $p = 0.438$) wiesen keine signifikante Korrelation auf. Die signifikante Korrelation in der ROI BA 7 und 40 links sowie

die ROIs BA 9 und 46 beidseits und BA 7 und 40 rechts, in denen keine signifikante Korrelation vorlag sind in Abbildung 4.12 als Streudiagramm visualisiert.

4.2.4.2 Vergleich von Respondern mit Nonrespondern

Die Responder und Nonresponder der Umstellung, wobei Patienten als Responder gewertet wurden, welche einen zum zweiten Messzeitpunkt im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt um 30% geringeren PANSS Gesamtwert aufwiesen, wurden bezüglich deren differenziellen Voxel-Werten ($T2 - T1$) auf deren Gleichheit hin untersucht. Beim Vergleich von den differenziellen Voxel-Werten ($T2 - T1$) der Gruppen von Respondern und Nonrespondern wurde in den ROIs BA 9 und 46 beidseits ($df= 24$; $T \leq 0.863$; $p \geq 0.397$) und BA 7 und 40 beidseits ($df= 24$; $T \leq 0.563$; $p \geq 0.579$) keine signifikante Differenz der Voxel-Werte bestimmt. Die differenziellen Voxel-Werte der Responder sind im Vergleich zu den der Nonresponder für die jeweiligen ROIs in Abbildung 4.13 als Box-Plot Diagramm dargestellt.

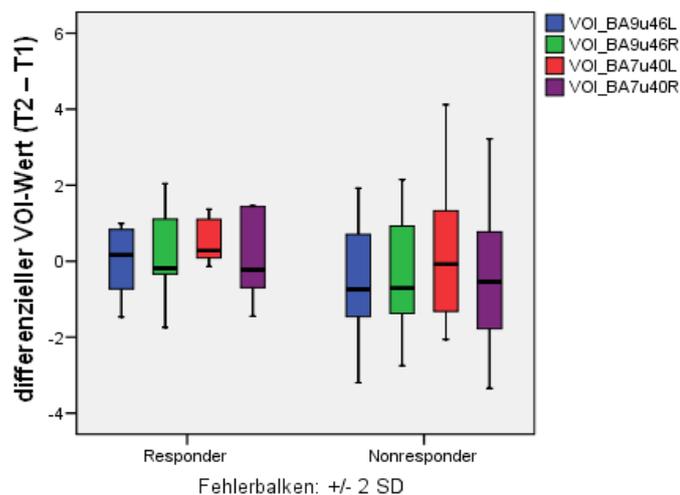


Abbildung 4. 13: Darstellung der Voxel-Werte der ROIs für Responder und Nonresponder.

Boxplot-Diagramm mit vergleichender Darstellung der differenziellen Änderung der Voxel-Werte von den vier anatomischen ROIs für Responder und Nonresponder.

4.2.5 Testleistung und Hirnaktivierung

4.2.5.1 Korrelation von Testleistung und Hirnaktivierungen

Zur Untersuchung des zweiten Punktes der zweiten Fragestellung wurde eine Korrelationsanalyse über die Testleistung, welche in Form von prozentual korrekten Antworten zu T1 und T2 in die Berechnung eingingen, und der Hirnaktivierung im DLPFC und im PPC,

mittels Voxel-Werten zu T1 und T2 aus den ROIs, berechnet. Dies erfolgte sowohl für die schizophrenen Patienten als auch für die gesunden Kontrollen. Es ergaben sich in dieser Korrelationsanalyse weder für die gesunden Kontrollen (Korrelation BA 7 und 40 links mit der Testleistung: $r = 0.054$; $n = 52$, $p = 0.701$; Korrelation BA 7 und 40 rechts mit der Testleistung: $r = 0.152$; $n = 52$, $p = 0.283$; Korrelation BA 9 und 46 links mit der Testleistung: $r = 0.105$; $n = 52$, $p = 0.459$ und Korrelation BA 9 und 46 rechts mit der Testleistung: $r = 0.170$; $n = 52$, $p = 0.227$) noch für die schizophrenen Patienten (Korrelation BA 7 und 40 links mit der Testleistung: $r = -0.017$; $n = 52$, $p = 0.905$; Korrelation BA 7 und 40 rechts mit der Testleistung: $r = -0.004$; $n = 52$, $p = 0.977$; Korrelation BA 9 und 46 links mit der Testleistung: $r = -0.003$; $n = 52$, $p = 0.982$ und Korrelation BA 9 und 46 rechts mit der Testleistung: $r = 0.049$; $n = 52$, $p = 0.731$) signifikante Korrelationen (siehe Abbildung 4.14).

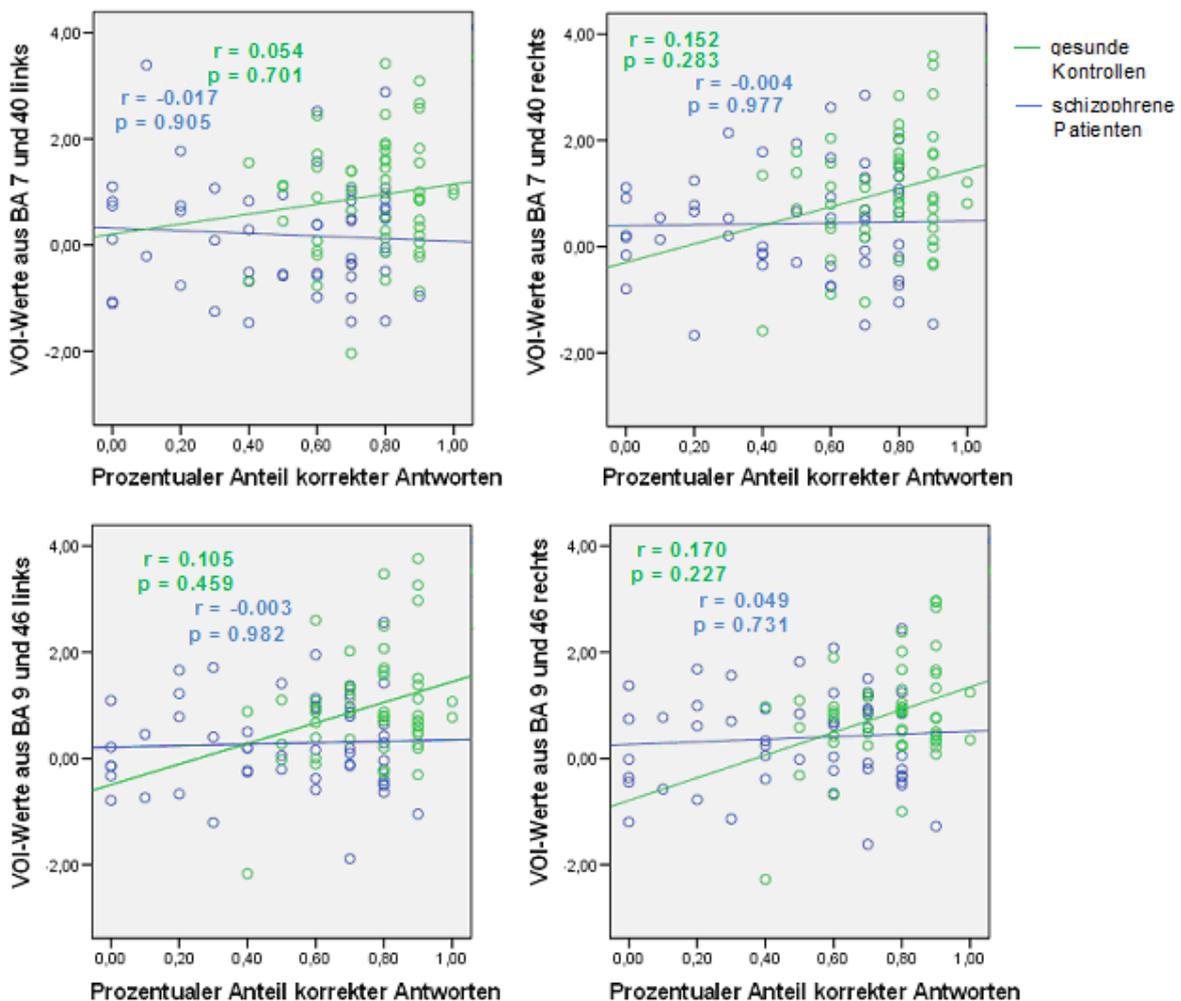


Abbildung 4. 14: Voxel-Werte der VOIs in Abhängigkeit zum prozentualen Anteil korrekter Antworten mit Regressionslinien.

Darstellung der differentiellen Änderung der VOI-Werte zwischen zweitem und erstem Messzeitpunkt von den vier anatomischen VOIs im Bezug zum prozentualen Anteil korrekter Antworten zu T1 und T2 mittels eines Streudiagrammes mit Regressionslinien.

4.2.5.2 Vergleich von Probanden besserer Testleistung mit Probanden schlechterer Testleistung

In einem zweiten Schritt zur Untersuchung eines Abhängigkeitsverhältnisses zwischen der Testleistung und der Aktivierung in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen wurden Untergruppen gebildet. Die Einteilung in diese Untergruppen erfolgte dabei anhand der Testleistung, separat für die Gruppe der Kontrollen und für die der Patienten. Eine Testleistung bei mehr als 70% richtiger Antworten in der 2-back Bedingung wurde als besser gewertet. Die Voxel-Werte der jeweiligen Untergruppen wurden anschließend auf deren Gleichheit hin untersucht. Beim Vergleich von den Voxel-Werten der Probanden mit besserer Testleistung mit denen der Probanden mit schlechterer Testleistung wurden weder bei den Patienten noch bei den Kontrollen signifikante Differenzen der Voxel-Werte bestimmt (Schizophrene Patienten: BA9 links $df=50$; $T = 0.012$; $p = 0.990$; BA 9 rechts $df = 50$, $T = 0.183$, $p = 0.855$; BA7 links $df = 50$; $T = 0.321$; $p = 0.750$; BA 7 rechts $df = 50$; $T = -0.097$; $p = 0.923$; Gesunde Kontrollen: BA9 links $df=50$; $T = 1.990$; $p = 0.052$; BA 9 rechts $df = 50$, $T = 1.927$, $p = 0.060$; BA7 links $df = 50$; $T = 1.539$; $p = 0.130$; BA 7 rechts $df = 50$; $T = 2.002$; $p = 0.051$). Die differenziellen Voxel-Werte der Patienten mit besserer Testleistung sind im Vergleich zu den der Patienten mit schlechterer Testleistung für die jeweiligen VOIs in Abbildung 4.15 als Box-Plot Diagramm dargestellt.

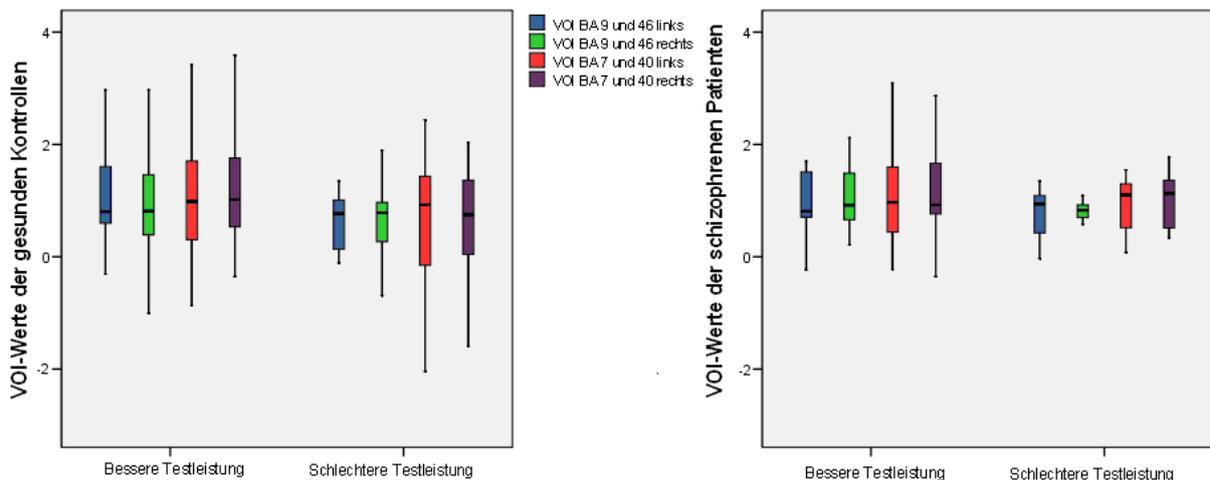


Abbildung 4. 15: Darstellung der Voxel-Werte der ROIs für Patienten besserer und schlechterer Testleistung. Boxplot-Diagramm mit vergleichender Darstellung der VOI-Werte von den vier anatomischen ROIs für die Untergruppen von Probanden mit besserer Testleistung, bezogen auf eine Grenze von mehr als 70% korrekter Antworten bei der 2-back Aufgabe, für die gesunden Kontrollen (links) und für die schizophrene Patienten (rechts) .

5. Diskussion

In der hier durchgeführten Studie wurde hypothetisiert, dass schizophrene Patienten unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe eine Minderaktivierung, bezogen auf eine gesunde Kontrollgruppe, in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen (DLPFC, PPC) aufweisen (Glahn, Raglund et al., 2005). Dabei seien in der Literatur Minderaktivierungen unter Arbeitsgedächtnisaufgaben Ausdruck einer Dysfunktion bei schizophrenen Patienten und spiegeln sich in Form einer defizitären Kognition wider (Silver et al., 2003). Solch eine Minderaktivierung ließ sich in dieser Arbeit in Übereinstimmung mit der Literatur unter der Behandlung mit einem konventionellen Neuroleptikum darstellen. Des Weiteren wurde hypothetisiert, dass diese Dysfunktion nach Umstellung der Medikation von einem konventionellen Neuroleptikum auf ein atypisches Neuroleptikum gebessert wird. Dabei ließe sich eine solche Besserung, die in der Literatur als „Normalisierung“ bezeichnet wird, der Dysfunktion in Form eines Anstieges der Aktivierung in den Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen darstellen (Honey et al., 1999). Eine gesteigerte Aktivierung nach Umstellung auf ein atypisches Neuroleptikum konnte in diesen Arealen hier allerdings nicht gezeigt werden. So konnte in dieser Arbeit eine Dysfunktion in Form einer Minderaktivierung bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden. Eine „Normalisierung“ nach der Umstellung auf ein atypisches Neuroleptikum konnte entgegen der Literatur jedoch nicht gezeigt werden.

Auf Grund des komplexen Studiendesigns wurden ebenfalls noch Fragestellungen bearbeitet. Zum einen wurde untersucht, ob durch die Umstellung der Patienten von einem klassischen Neuroleptikum auf eines der atypischen Neuroleptika Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol ein differentieller Aktivierungseffekt vorlag, da diese Medikamente unterschiedliche Wirkmechanismen besitzen. Zum anderen wurde geprüft, ob ein Abhängigkeitsverhältnis der Aktivierung zur Testleistung beziehungsweise zur Psychopathologie bestand. Diese Fragestellung scheint deshalb interessant, da in der Literatur eine Vielzahl von Abhängigkeitsverhältnissen von Aktivierungen diskutiert wird.

Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse sollen in den nun folgenden Abschnitten einzeln diskutiert werden.

5.1 Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden einerseits für die Kontrollgruppe und Neuroleptikagruppe, andererseits für die drei Neuroleptikagruppen analysiert. Hierbei konnte in beiden Analysen gezeigt werden, dass alle Gruppen in der 0-back Bedingung signifikant mehr korrekte Antworten sowie signifikant weniger nicht korrekte Antworten im Vergleich zur 2-back Bedingung aufwiesen. Des Weiteren zeigten sich in allen Gruppen bei korrekten Antworten in der 0-back Bedingung signifikant schnellere Reaktionszeiten als in der 2-back Bedingung. Dies ist ein in Studien üblicher Befund, der auf den zunehmendem Schweregrad hinweist (Jansma et al., 2004).

In der Arbeitsgedächtnisaufgabe gaben Kontrollen signifikant häufiger korrekte Antworten in der 2-back Bedingung zu beiden Messzeitpunkten und waren in beiden Bedingungen signifikant schneller als die Patienten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Literatur. So weist eine große Anzahl von Studien auf ein defizitäres Arbeitsgedächtnis bei schizophrenen Patienten hin (Park und Holzman, 1992; Keefe et al., 1995).

Des Weiteren wiesen die Patienten zum ersten Messzeitpunkt ebenfalls signifikant weniger korrekte Antworten in der 0-back Bedingung auf als die Kontrollen. Allerdings konnte zum zweiten Messzeitpunkt kein signifikanter Unterschied der korrekten Antworten zwischen diesen Gruppen in der 0-back Bedingung nachgewiesen werden. Im selben Sinne konnten signifikant häufiger nicht korrekte Antworten bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen in der 2-back als auch in der 0-back Bedingung zum ersten aber nicht zum zweiten Messzeitpunkt nachgewiesen werden. Diese stärkere Leistungssteigerung bei den Patienten könnte durch eine in einigen Studien gefundene Besserung der kognitiven Störungen durch atypische Neuroleptika hervorgerufen worden sein (Meltzer und McGurk, 1999). Zusätzlich ist zu erwähnen, dass schizophrene Patienten, welche mit konventionellen Neuroleptika behandelt wurden, eine stärkere Beeinträchtigung des prozeduralen Lernens zeigen als schizophrene Patienten mit atypischer Medikation (Green, 1999). Diese schwächere Beeinträchtigung könnte ebenfalls zu den besseren Testleistungen beigetragen haben. Es sei zu erwähnen, dass dieser Effekt aber rein auf Nebenwirkungen (striatale D2-Blockierung) zurückzuführen ist, da unmedizierte Patienten keine Beeinträchtigung hierin aufweisen (Harris et al., 2009). So kann eine mindestens gleichwertige Steigerung der Testleistung beziehungsweise ein gleichwertiges prozedurales Lernen der beiden Gruppen, ebenfalls bei der signifikanten Abnahme der Anzahl nicht korrekter Antworten, vom ersten auf den zweiten Messzeitpunkt angenommen werden.

Es soll noch darauf hingewiesen werden, dass in einigen Studien bei einer Pharmakotherapie mit den atypischen Neuroleptika Risperidon und Olanzapin von bis zu 8 Wochen keine Besserung kognitiver Störungen gezeigt werden konnte (Sergi et al., 2007; Gonzalez-Blanch et al., 2008). Dies erscheint von besonderem Interesse, da der Behandlungszeitraum in der vorliegenden Arbeit ebenfalls unter 8 Wochen lag. Die meisten Studien, welche eine Besserung der defizitären Kognition bei schizophrenen Patienten unter einer Behandlung mit atypischen Neuroleptika beobachteten, betrachteten längere Behandlungszeiträume von bis zu einem halben Jahr (Meltzer und McGurk, 1999). Unabhängig hiervon konnte in der vorliegenden Arbeit bei einer drei wöchigen Pharmakotherapie mit atypischen Neuroleptika eine gebesserte Testleistung der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen nachgewiesen werden.

Als weitere Überlegung ist anzubringen, dass möglicherweise die langsamere Reaktion bei den Patienten auf einer Beeinträchtigung der extrapyramidalen Motorik beruht. Hierbei wäre allerdings anzunehmen, dass zum zweiten Messzeitpunkt eine signifikant schnellere Reaktion der Patienten, aufgrund geringerer extrapyramidaler Nebenwirkungen bei atypischen Neuroleptika (Leucht et al., 1999; Murphy et al., 2006), erfolgte. Eine solche signifikante Abnahme der Reaktionszeit konnte hier jedoch nicht festgestellt werden. Inwiefern die langsamere Reaktion der schizophrenen Patienten auf motorische Nebenwirkungen zurückzuführen ist, lässt sich an dieser Stelle nicht vollständig klären.

Bei der Betrachtung der Verhaltensdaten der Neuroleptikagruppe ist festzuhalten, dass hierin kein Unterschied zwischen den drei Neuroleptikagruppen bestand. Wenn man von therapeutischen Effekten der atypischen Neuroleptika auf die kognitive Störung ausgeht (Keefe et al., 1999; Meltzer und McGurk, 1999), dann könnte dies dahingehend gedeutet werden, dass alle drei untersuchten atypischen Medikamente die defizitäre Kognition der schizophrenen Patienten im selben Maße beeinflussen. Dabei konnten in Studien mit Risperidon Besserungen in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe beobachtet werden (McGurk, 1997; Meltzer und McGurk, 1999), bei Olanzapin hingegen konnten nur in einer Studie (Keefe et al., 2004) gebesserte Arbeitsgedächtnisleistungen nachgewiesen werden, während andere Studien keine Besserung in diesen zeigten (Hagger et al., 1993; Lee et al., 1994). Zu Aripiprazol liegen derzeit noch keine Ergebnisse zur Änderung der Testleistung bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe vor. Eine signifikante Besserung von kognitiven Leistungen auch im Vergleich zu konventionellen Neuroleptika konnte allerdings für Risperidon, Olanzapin (Meltzer und McGurk, 1999) und Aripiprazol (Kern et al., 2006) nachgewiesen werden.

5.2 Aktivierungen unter Arbeitsgedächtnisaufgabe

Diese Studie konnte eine Minderaktivierung bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen im DLPFC und im PPC unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (2-back > 0-back) nachweisen. Dieses Ergebnis stimmt mit einem Meta-Review von Glahn et al. überein (Glahn et al., 2005). Es gibt allerdings auch einige Studien, die bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Mehraktivierung in Arealen, die mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert werden, allen voran dem DLPFC, gefunden hatten (Manoach et al., 1999; Callicott et al., 2003). Diese unterschiedlichen Ergebnisse wurden versucht durch ein Abhängigkeitsverhältnis der zerebralen Aktivierung von dem Schweregrad der Arbeitsgedächtnisaufgabe und der dabei erbrachten Leistung in Einklang zu bringen (Callicott et al., 2003; Manoach, 2003). Nach diesem Modell, welches von hochkomplexen, kapazitätsabhängigen Mustern aus Mehr- und Minderaktivierung ausgeht, findet man bei schizophrenen Patienten mit zunehmendem Aufgabeschweregrad einen Anstieg der Aktivierung bis zu einer vergleichsweise schnell erreichten Kapazitätsgrenze, worauf anschließend ein frühzeitiger Abfall der Aktivierung erfolgt (Callicott et al., 2003). So konnte unter anderem in einer Arbeit von Callicott et al. bei einer 0-back Bedingung kein signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten gefunden werden. Jedoch konnten bei dem Schweregrad einer 2-back Aufgabe signifikante Minderaktivierungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden (Callicott et al., 2000; Jansma et al., 2004).

Dabei werden die Ergebnisse, die eine Minderaktivierung im DLPFC und PPC unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigen und bei dessen Interpretation man in der Literatur von einer Dysfunktion ausgeht, zusätzlich durch die Verhaltensdaten gestützt. Denn ausgehend von einem Abhängigkeitsverhältnis der zerebralen Aktivierung von dem Schweregrad der Arbeitsgedächtnisaufgabe und der dabei erbrachten Leistung (Callicott et al., 2003; Manoach, 2003), müsste hiernach bei einer Minderaktivierung der schizophrenen Patienten eine schlechtere Testleistung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe gemessen werden. Eine so angenommene und in einer Vielzahl von Studien gezeigte signifikant schlechtere Leistung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (Park und Holzman, 1992; Keefe et al., 1995) konnte auch hier nachgewiesen werden. Das hypothetisierte Modell eines Abhängigkeitsverhältnisses von zerebraler Aktivierung und Leistung wurde in dieser Arbeit allerdings noch einmal gesondert beleuchtet, worauf später noch eingegangen werden soll.

Die Beobachtungen der Minderaktivierung im DLPFC und im PPC, als auch die schlechtere Testleistung unter Arbeitsgedächtnisaufgaben, stehen ebenfalls im Einklang mit Überlegungen im Rahmen der erweiterten Dopaminhypothese. In einer Reihe von Studien konnte, unter einer Pharmakotherapie mit konventionellen Neuroleptika, eine verminderte DA-Synthese nachgewiesen werden (Westerink et al., 1977). Dabei wird die dopaminerge Hypoaktivität im mesokortikalen System als ursächlich für die defizitäre Kognition angesehen (Grace, 1991). Eine durch klassische Neuroleptika weitere Abnahme der dopaminergen Aktivität steigere somit die kognitiven Defizite. Ein wesentliches neuropsychologisches Merkmal von Kognitionsstörungen in der Schizophrenie sei jedoch eine Minderaktivierung in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen (Silver et al., 2003), weshalb eine Therapie mit klassischen Neuroleptika demnach zu einer weiteren Abnahme der bereits zuvor bestandenen Minderaktivierung führe, wie sie auch in dieser Arbeit gezeigt werden konnte.

Eine mögliche Ursache für eine Minderaktivierung könnte auch im Rauchverhalten der Patienten angenommen werden. So wies eine Arbeit von Lawrence et al. unter anderem im posterioren Parietalkortex eine Minderaktivierung bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern nach (Lawrence et al., 2002). Demnach wäre es auch in dieser Arbeit, da signifikant mehr schizophrene Patienten in dieser Studie rauchten als Kontrollen, durchaus möglich gewesen, dass das Rauchverhalten die Minderaktivierung verursacht hat. Allerdings wurde aufgrund dieser Datenlage der zwischen den Gruppen signifikante Parameter „Rauchen“ in Form einer Einflussvariablen in der Design-Matrix berücksichtigt. Es ist dabei zu erwähnen, dass in der Literatur solch eine mögliche Beeinflussung der Aktivierung durch das Rauchen nicht ganz unumstritten ist, da in einer Studie von Leyba et al. keine signifikant veränderte Aktivierung bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern gefunden wurde (Leyba et al., 2008).

5.3 Umstellungseffekte

Diese Studie wies weder eine signifikante Veränderung der Aktivierung im Frontalkortex noch im Parietalkortex nach Umstellung der Medikation bei den Patienten von einem typischen auf ein atypisches Neuroleptikum unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe auf. So scheint die pharmakologische Beeinflussung der zerebralen Aktivierung durch atypische Neuroleptika im Einzelnen noch nicht ganz geklärt zu sein. Eine vorangegangene Umstellungsstudie der Medikation vom typischen Neuroleptikum Haloperidol auf das atypische Neuroleptikum Risperidon assoziierte eine, nach der Umstellung gefundene, gesteigerte Aktivierung im PFC

und im PPC mit erfolgter Medikamentenumstellung (Honey et al., 1999). Dies wurde angesichts einer ebenfalls in dieser Studie gefundenen Minderaktivierung bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden als eine „Normalisierung“ der zerebralen Aktivierung interpretiert (Honey et al., 1999). Ein ebenfalls als „Normalisierung“ interpretierter Befund eines Fallberichtes konnte bei zwei zueinander verwandten Personen eine Zunahme der Aktivierung in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen unter dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin, nach erfolgter Erstmessung im unmedizierten Zustand, nachweisen (Lund et al., 2002). Allerdings zeigte eine Umstellungsstudie der Medikation von einem typischen Neuroleptikum auf das atypische Neuroleptikum Olanzapin eine verminderte zerebrale Aktivierung in der 2-back > 0-back Bedingung (Schlagenhauf et al., 2008). In der Studie von Schlagenhauf et al. konnte hingegen trotz des Ausbleibens einer signifikanten Steigerung der Aktivierung unter dem 2-back > 0-back Kontrastes ein signifikanter Anstieg der Baseline-Kontraste nach der Umstellung der Medikation von einem typischen auf ein atypisches Antipsychotikum gezeigt werden (Schlagenhauf et al., 2008). Da in der vorliegenden Arbeit nur der 2-back > 0-back Kontrast untersucht wurde, konnten hier aufgrund des Studiendesigns derartige Baseline-Effekte nicht betrachtet werden. Über eventuell vorhandene Steigerungen der Baseline-Kontraste sind somit keine Aussagen möglich, womit die ausschließliche Betrachtung des 2-back > 0-back Kontrastes eine Limitierung dieser Studie darstellt, auf die noch einmal gesondert eingegangen wird.

Studien mit einer Umstellung der Medikation von einem typischen auf ein atypisches Neuroleptikum, die nicht explizit das Arbeitsgedächtnis untersuchten, fanden teils einen Anstieg der rCBF (Lahti et al., 2003) und teils verminderte Aktivierungen beziehungsweise einen Abfall der rCBF in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen (Miller et al., 2001; Molina et al., 2005). Allerdings unterscheiden sich diese Studien sehr stark in ihrem Design von dem hier verwendeten. So wurde wie bereits erwähnt, in allen drei Arbeiten keine Arbeitsgedächtnisaufgabe verwendet. Ebenfalls waren die Behandlungszeiträume in allen drei Studien länger als in dieser Arbeit (Lahti et al., 2003). Bei Lathi et al. als auch bei Molina et al. erfolgte zu dem die Umstellung auf das atypische Neuroleptikum Clozapin (Lahti et al., 2003; Molina et al., 2005), dass sich von seinen pharmakokinetischen Eigenschaften stark von den hier verwendeten atypischen Neuroleptika (Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol) unterscheidet (Schotte et al., 1996; Bymaster et al., 1999; Swainston Harrison und Perry, 2004). Des Weiteren ist bei der Studie von Lathi et al. nur bei vier Personen eine Umstellung von Haloperidol auf Clozapin erfolgt, bei zwei weiteren Personen erfolgte lediglich ein Vergleich dieser Medikationen, nachdem alle sechs Patienten zum ersten Messzeitpunkt keine

Antipsychotika erhielten (Lahti et al., 2003). In der Arbeit von Miller erfolgte keine Umstellung, sondern ein Vergleich von zuerst antipsychotisch unmedizierten schizophrenen Patienten, die danach entweder Haloperidol oder Risperidon erhielten (Miller et al., 2001). Diese starken Unterschiede im Studiendesign von dem hier verwendeten lassen einen Vergleich der Ergebnisse allerdings nur bedingt zu. Festzuhalten sind dennoch unterschiedliche Ergebnisse in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen nach Umstellung der Medikation bei schizophrenen Patienten von einem typischen auf ein atypisches Neuroleptikum.

Uneinheitliche Ergebnisse bezüglich der Aktivierungsverhältnisse in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen liegen auch für Studien vor, die typisch beziehungsweise atypisch medizierte schizophrene Patienten mittels bildgebender Verfahren untersuchten. So konnten in Studien, die sich die Aktivierung in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen bei mit konventionellen Neuroleptika behandelten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen betrachteten, Mehraktivierungen / Anstieg des rCBF (Lahti et al., 2003; Surguladze et al., 2007), Minderaktivierungen (Honey et al., 2003; Lahti et al., 2005) als auch kein signifikanter Unterschied der Aktivierung (Honey et al., 2002) beobachtet werden. In Studien mit atypischen Antipsychotika wurden ebenfalls Mehraktivierungen (Quintana et al., 2003; Jones et al., 2004; Meisenzahl et al., 2006) oder eine Zunahme der Aktivierung (Mendrek et al., 2004) und Minderaktivierungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu unmedizierten schizophrenen Patienten beziehungsweise gesunden Kontrollen im PFC (Quintana et al., 2003; Jones et al., 2004; Meisenzahl et al., 2006) nachgewiesen. Interessanterweise bestand in einer dieser Studien mit einer Minderaktivierung im DLPFC gleichzeitig eine Mehraktivierung im PPC (Quintana et al., 2003).

Entgegen der hier ausbleibenden Zunahme der Aktivierung wird im Rahmen der Forschungsergebnisse, zum Verständnis der Rolle des Dopamins in der Pathophysiologie der Schizophrenie, nach Umstellung von einem Typikum auf ein Atypikum, eine Steigerung erwartet. In mehreren Studien konnte unter einer Therapie mit klassischen Neuroleptika eine verminderte DA-Synthese im mesokortikalen System, wozu der DLPFC und der PPC gehören, bestimmt werden (Westerink et al., 1977). Somit führen diese Medikamente zu einer ausgeprägteren dopaminergen Hypoaktivität, die ursächlich für die kognitive Störung sei (Grace, 1991). Die daraus resultierende weitere Abnahme der bereits zuvor bestehenden Minderaktivierung, die wesentliches neuropsychologisches Merkmal kognitiver Defizite sei (Silver et al., 2003), könne daher daraus erfolgen. Hingegen wird bei atypischen Neuroleptika davon ausgegangen, dass möglicherweise durch Interaktion mit anderen Transmittersystemen sogar eine Steigerung der Aktivierung in diesen Arealen erzielt werden könne (Honey et al.,

1999). Passend hierzu konnten für die hier untersuchten atypischen Antipsychotika ein Anstieg der DA-Ausschüttung nachgewiesen werden (Ichikawa et al., 2001; Li et al., 2004). Warum eine Steigerung der Aktivierung in dieser Arbeit ausblieb, kann an dieser Stelle nicht vollständig geklärt werden.

Insgesamt lässt sich anhand dieser Datenlage ableiten, dass die Effekte von typischen als auch atypischen Neuroleptika auf Arbeitsgedächtnis assoziierte Areale uneinheitlich und im Einzelnen noch unzureichend geklärt sind.

Als weitere Überlegung ist anzubringen, dass eine Minderaktivierung mit einer Dysfunktion des Arbeitsgedächtnisses somit also auch mit einer defizitären Kognition, in Verbindung gebracht wird. Eine Steigerung der Aktivierung nach Umstellung von einem typischen auf ein atypisches Neuroleptikum wird aufgrund der Ergebnisse aus der Studie von Honey et al. angenommen (Honey et al., 1999) und durch die in der Literatur gezeigte Besserung kognitiver Defizite unter atypischen Antipsychotika (Meltzer und McGurk, 1999) gestützt. So konnte in Übereinstimmung mit der Literatur eine gebesserte kognitive Störung unter der atypischen Medikation in Form von besseren Testleistungen zum zweiten Messzeitpunkt gezeigt werden. Bei einer besseren Testleistung zum zweiten Messzeitpunkt kann man davon ausgehen, dass der verhältnismäßige Schwierigkeitsgrad der Arbeitsgedächtnisaufgabe für beide Gruppen abnahm. Bei Annahme einer solchen Abnahme des Schwierigkeitsgrades müsste davon ausgegangen werden, dass bezogen auf das von Callicott et al. als auch von Manoach et al. hypothetisierte Aktivierungsverhalten in Abhängigkeit zum Schweregrad, eine Verschiebung auf dieser Aktivierungskurve nach „links“ erfolgen sollte (Callicott et al., 2003; Manoach, 2003). Diese Verschiebung müsste demnach zu einem Anstieg der Aktivierung im DLPFC führen. Dennoch konnte solch ein Anstieg, wie bereits dargestellt, nicht gezeigt werden. Möglicherweise ist ein solcher Effekt durch die alleinige Betrachtung des 2-back > 0-back Kontrastes nicht aus den Daten zu gewinnen. Vielleicht ist auch die in dieser Arbeit gezeigte Steigerung der Testleistung zu dem für die zweite Messung gewählten Zeitpunkt noch zu schwach, wodurch ein Anstieg der Aktivierung zum zweiten Messzeitpunkt nicht herauszuarbeiten war. So wurden bei den meisten Studien, die die kognitiven Veränderungen unter einem atypischen Neuroleptikum betrachteten, die Daten zu einem wesentlich späteren Behandlungszeitpunkt erhoben (Meltzer und McGurk, 1999). Festzuhalten ist jedoch, dass in dieser Arbeit eine Besserung der kognitiven Defizite unter der Behandlung mit atypischen Neuroleptika nachgewiesen werden konnte, diese sich jedoch nicht in Form einer Zunahme der Aktivierung darstellen ließen.

Eine Erklärung der ausbleibenden Signifikanz der Aktivierungsänderung durch die Umstellung der Medikation von einem typischen auf ein atypisches Antipsychotikum ist dabei in dieser Studie kaum auf Sedierungseffekte der atypischen Neuroleptika zurückzuführen, obwohl solch eine mögliche Beeinflussung der zerebralen Aktivierung durchaus denkbar scheint. So wirken Olanzapin und Risperidon nach einer neu begonnenen Medikamententherapie, mit abnehmender Rate, sedierend (schnellere Abnahme bei Risperidon) (Miller, 2004). Somit könnten sie die Studienergebnisse durch dadurch resultierende mangelnde Konzentrationsfähigkeit mit beeinflussen. Ein solcher Sedierungseffekt ist jedoch in dieser Arbeit eher unwahrscheinlich, da 1) kein signifikanter Unterschied der Anzahl korrekter Antworten und der mittleren Reaktionszeit von korrekten Antworten zwischen den beiden Messzeitpunkten vorlag, sogar weniger nicht korrekte Antworten zur zweiten Messung im Vergleich zur ersten Messung, 2) ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Müdigkeit, welche mittels der Stanford Sleepiness Scale von den Probanden selbst gewertet wurde, zwischen den beiden Messzeitpunkten zu verzeichnen war und 3) Olanzapin und Risperidon die Müdigkeit initial in einem geringeren Maße wie konventionelle Neuroleptika beeinflussen (Miller, 2004). Ebenfalls als mögliche Erklärung für die ausbleibende Signifikanz der Aktivitätsänderung durch die Umstellung auszuschließen ist eine nicht ausreichende Aktivierung durch das n-back Paradigma. Denn das verwendete n-back Paradigma aktivierte, in Übereinstimmung mit der Literatur, Areale die mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert werden (D'Esposito et al., 1999; Manoach, 2003), was darauf hinweist, dass die Daten der Studie valide sind.

Abschließend kann allerdings das Ausbleiben der in dieser Studie hypothetisierten Aktivitätssteigerung im DLPFC als auch im PPC nicht ganzheitlich geklärt werden. Anzumerken ist jedoch zum einen, dass eine nicht einheitliche Datenlage bezüglich der Effekte von typischen als auch atypischen Neuroleptika auf Arbeitsgedächtnis assoziierte Areale besteht. Zum anderen ist anzumerken, dass in dieser Arbeit eine gebesserte defizitäre Kognition nach Umstellung auf ein atypisches Neuroleptikum nachgewiesen werden konnte. Diese ließ sich entgegen der Literatur allerdings nicht in Form einer Steigerung der Aktivierung darstellen.

5.4 Differentieller Effekt nach Umstellung

Die atypischen Medikamente Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol, welche die schizophrenen Patienten zum zweiten Messzeitpunkt erhielten, sind in ihrem Wirkungsprofil teils stark voneinander unterschiedlich (Schotte et al., 1996; Bymaster et al., 1999; Swainston

Harrison und Perry, 2004). Inwiefern deshalb ein nach derzeitiger Datenlage erwarteter Anstieg der zerebralen Aktivierung unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei Risperidon (Honey et al., 1999) auch für die atypischen Medikamente Olanzapin und Aripiprazol zutrifft, bleibt zu klären. Zumindest konnte in einem Fallbericht ein Anstieg der Aktivierung nach Gabe des atypischen Neuroleptikum Olanzapin unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei erfolgter ersten Messung im unmedizierten Zustand berichtet werden (Lund et al., 2002). Allerdings konnte in der Studie von Schlagenhaut et al. bei dem 2-back > 0-back Kontrast kein Anstieg der zerebralen Aktivierung nachgewiesen werden (Schlagenhaut et al., 2008). Zusätzlich sind fMRT-Umstellungsstudien sowie allgemeine fMRT-Studien zu Aripiprazol noch nicht veröffentlicht worden. Angesichts dieser Studienlage von drei teils sehr unterschiedlichen atypischen Antipsychotika können verschiedenste, teils divergierende Effekte der zerebralen Aktivierung durch diese drei Neuroleptika nicht ausgeschlossen werden. Weshalb eine differenzielle Untersuchung der Effekte der drei Neuroleptikagruppen durchgeführt wurde.

Hierbei konnte in dieser Studie kein signifikanter differenzieller Effekt nach Umstellung der Medikation von einem typischen auf ein atypisches Neuroleptikum zwischen den einzelnen Neuroleptikagruppen (Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol) unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe nachgewiesen werden. Bei anschließenden Untersuchungen der Aktivierungen zum zweiten Messzeitpunkt konnte gezeigt werden, dass in der Aripiprazolgruppe signifikant stärkere Aktivierungen im DLPFC als auch im PPC im Vergleich zur Risperidongruppe und zur Olanzapingruppe vorlagen. Zum ersten Messzeitpunkt hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede der Aktivierungen in diesen Regionen zwischen diesen Neuroleptikagruppen gefunden werden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Aripiprazol die Aktivierung unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen steigert, während Risperidon und Olanzapin anscheinend keine Steigerungen der Aktivierung bewirken.

Ein Ausbleiben der Signifikanz eines hierbei zu erwartenden Interaktionseffektes ist hierbei durch die sehr kleine Fallzahl wahrscheinlich. Es bedürfte daher einer größeren Fallzahl, insbesondere der Aripiprazolgruppe, in welcher nur sechs schizophrene Probanden eingeschlossen waren. Insgesamt verweisen unter Umständen diese Ergebnisse jedoch auf die besondere Stellung von Aripiprazol als neues „Antipsychotikum der nächsten Generation“, welches dieses möglicherweise aufgrund seines partiellen Antagonismus am D2-Rezeptor in Regionen mit erhöhter dopaminerger Aktivität, wie im mesolimbischen System, und gleichzeitigem partiellen Dopaminagonismus mit niedriger intrinsischer Aktivität in Regionen mit verminderter dopaminerger Aktivität, wie im mesokortikalen Bereich, besitzt (Grunder und

Wong, 2003). Andererseits könnten diese Ergebnisse aber auch auf eine selektive Reduzierung der DA-Synthese im ventralen Tegmentum (Han et al., 2009), auf den partiellen Antagonismus am 5-HT_{1A} Serotonin-Rezeptor (Meltzer und Sumiyoshi, 2008), auf den partiellen Antagonismus am D₃-Rezeptor (Tadori et al., 2008) oder aber auf die unterschiedlich starke Antagonisierung des 5-HT_{2A} Serotonin-Rezeptors zurückzuführen sein. So antagonisieren Risperidon und Olanzapin den 5-HT_{2A} Serotonin-Rezeptor in höherem Masse als Aripiprazol (Kapur et al., 1998; Kapur et al., 1999; Mamo et al., 2007). Die Frage, über welchen Wirkmechanismus Aripiprazol eine hier möglicherweise gefundene Steigerung der Aktivierungen induziert haben könnte, kann an dieser Stelle jedoch nicht im Ganzen geklärt werden. Weshalb es weiterer Forschungsanstrengungen bedarf, um die Wirkungen von Aripiprazol, Risperidon und Olanzapin auf die zerebrale Aktivierung genauer zu bestimmen.

5.5 Einfluss der Psychopathologie

Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Psychopathologie (operationalisiert anhand PANSS) sowie die Schwere der Erkrankung (operationalisiert anhand CGI) sich vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt, also nach Umstellung der Medikation von einem typischen auf ein atypisches Antipsychotikum, signifikant besserte. Dadurch kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass die gewählte Therapie erfolgreich war.

Inwiefern bei schizophrenen Patienten Hirnaktivierungen mit der Psychopathologie zusammenhängen, ist jedoch im Ganzen nicht vollständig geklärt. Die derzeitigen, noch vergleichsweise seltenen Studien, weisen auf einen eher heterogenen Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis assoziierten Aktivierungen und der Psychopathologie hin (Walter und Wolf, 2008). Weshalb zum weiteren Verständnis dieser komplexen Zusammenhänge diese in dieser Studie näher beleuchtet wurden.

So konnte, in Übereinstimmung mit der Literatur (Honey et al., 2003), eine signifikante Korrelation der Änderung des PANSS-Gesamtwertes mit den differenziellen Voxel-Werten im parietalen Kortex nachgewiesen werden. In der Studie von Honey et al. wurde ebenfalls eine negative Korrelation der Psychopathologie, in Form des PANSS-Gesamtwertes, mit der Aktivierung unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe nachgewiesen. Diese Korrelation bestand unter anderem im inferioren Parietalkortex (BA 40) (Honey et al., 2003). In weiteren Arbeiten konnten ebenfalls Zusammenhänge in Form von negativen Korrelationen von der Psychopathologie beziehungsweise Bestandteilen der Psychopathologie und Aktivierungen im

frontotemporalen Kortex (Wolf et al., 2007), dem rechten DLPFC (Denkstörung), dem frontalen Operculum (Negativsymptome) (Menon et al., 2001) und dem rechten DLPFC (Desorganisationssymptomen) (Perlstein et al., 2001) aufgezeigt werden.

Eine Untersuchung von Teilbereichen der Psychopathologie beruht auf den Ergebnissen von Liddle et al., der eine Abhängigkeit der Aktivierungen von den im Vordergrund stehenden Symptomen feststellte. Deshalb wurden diese Syndromeinteilung in „reality distortion“ (positive Korrelation mit Aktivierung im linken medialen Temporallappen), „psychomotor poverty“ und „disorganisation syndrome“ (negative Korrelation mit Aktivierung im rechten ventralen PFC bzw. im linken dorsolateralen PFC (DLPFC)) (Liddle et al., 1992; Liddle, 1996) in einigen Folgeuntersuchungen zugrundegelegt. Eine Berücksichtigung solcher Untergruppen erfolgte an dieser Stelle nicht, weshalb hierin eine Limitation der vorliegenden Studie zu sehen ist.

Es sollen noch weitere Arbeiten, die den Zusammenhang von Kognition und Psychopathologie und damit indirekt jenen von Aktivierung und Psychopathologie betrachteten erwähnt sein, da eine Dysfunktion des Arbeitsgedächtnisses mit gestörten Aktivierungen und einer defizitären Kognition einhergeht. Interessant erscheint, dass in Studien, die ein Abhängigkeitsverhältnis von Psychopathologie und kognitiver Beeinträchtigung untersuchten, keine Zusammenhänge gefunden wurden (Aleman et al., 1999; McGurk et al., 2004). So wies Lee et al. eine Besserung der Kognition und eine gleichzeitige Besserung der Psychopathologie durch Olanzapin nach, zeigte aber, dass diese voneinander unabhängig waren (McGurk et al., 2004). Von unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen gehen auch Bozikas et al. aus. So fanden sie gewisse Zusammenhänge von Psychopathologie (mehr Negativsymptome als Positivsymptome) und Kognition. Da diese jedoch nur sehr schwach ausgeprägt waren, gingen sie davon aus, dass für die defizitäre Kognition bei schizophrenen Patienten und deren Psychopathologie verschiedene pathophysiologische Prozesse ursächlich seien (Bozikas et al., 2004). Dagegen konnte in einer Konnektivitätsstudien von Lui et al. eine positive Korrelation von Psychopathologie, in Form von Denkstörungen; und einer temporo-putamen Konnektivität sowie von der Psychopathologie, in Form von PANSS-Gesamtwert und Negativsymptomen, und einer temporo-precuneus Konnektivität nachgewiesen werden (Lui et al., 2009). In einer weiteren Konnektivitätsstudie von Gross und Huber wurde ein Zusammenhang von zerebelärer Atrophie und Änderung der Psychopathologie gefunden (Gross und Huber, 2008).

Aufgrund dieser hier beschriebenen noch sehr kleinen, heterogenen Datenlage ist davon auszugehen, dass ein sehr komplexer Zusammenhang von Aktivierung und Psychopathologie besteht. In diesem Kontext ist auch der in dieser Arbeit gefundene Zusammenhang zu betrachten. Probanden mit einer ausgeprägteren Besserung der Psychopathologie unter einem atypischen

Neuroleptikum weisen hier stärkere Aktivierungen in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen auf als Probanden mit nur geringfügigerer Besserung beziehungsweise Verschlechterung der Psychopathologie unter einem Atypikum. Da wie in dieser Arbeit und vorbeschriebenen Studien bei schizophrenen Probanden eine Minderaktivierung unter konventionellen Neuroleptika im Vergleich zu gesunden Probanden nachgewiesen wurde (Glahn et al., 2005), könnte, ausgehend von der hier gezeigten signifikanten Korrelation des PANSS-Gesamtwertes und der Voxel-Werte, bei so genannten Respondern (im Bezug auf die Psychopathologie) von einem „Normalisierungseffekt“ ausgegangen werden. Passend hierzu geht Honey et al. von einem ressourcenorientierten Kapazitätsmodells aus, in welchem „äußere“ (kognitive) und „innere“ (psychopathologische) Prozesse miteinander konkurrieren (Honey et al., 2003). Bei einer Abnahme der Psychopathologie stünde somit wieder mehr Substrat für „äußere“ Prozesse zur Verfügung, welches sich in einer Steigerung der Aktivierung („Normalisierungseffekt“) nachweisen ließe. Inwiefern eine Besserung der Psychopathologie und damit ein „Normalisierungseffekt“ rein auf atypische pharmakologische Effekte zurückzuführen ist oder inwieweit diese auch durch andere therapeutische Maßnahmen erreicht wurden, kann an dieser Stelle nicht ausreichend geklärt werden. Eine Replikation in einer unabhängigen Stichprobe wäre notwendig um dieses Ergebnis genauer aufzuklären.

Entgegen der Annahme einer „Normalisierung“ bei Respondern der Psychopathologie konnte in dieser Studie bei einem t-Test zwischen den Gruppen der Responder und der Nonresponder kein signifikanter Unterschied der Aktivierungen nachgewiesen werden. Da wir die Einteilung in Respondern und Nonrespondern anhand einer Grenze von mindestens 30% gebesselter Psychopathologie zwischen den beiden Messzeitpunkten festgelegt haben, befinden sich lediglich sechs Patienten in der Responder-Gruppe und 20 in der Nonresponder-Gruppe, wodurch ein signifikantes Ergebnis statistisch nur bei sehr starken Effekten zu erwarten wäre. Eine weitere Limitierung beruht auf der Festlegung der Grenze und der danach erfolgten Aufteilung auf die Gruppen. Vor diesem Hintergrund wiesen einige Probanden knapp unter 30 % gebesserte PANSS-Gesamtwerte auf. In der Responder-Gruppe gibt es allerdings auch Probanden, die lediglich eine Besserung des PANSS-Gesamtwertes leicht über 30 % aufwiesen. Hier gilt ebenfalls, dass nur bei sehr ausgeprägten Effekten eine Signifikanz dieser Analyse deshalb zu erwarten wäre. Demnach wäre wiederum eine größere Fallzahl oder ein längerer Behandlungszeitraum notwendig, um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen.

Man kann anhand der hier gefundenen Ergebnisse davon ausgehen, dass Probanden mit einer besseren Psychopathologie eine stärkere Aktivierung in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen aufweisen als Probanden mit einer weniger ausgeprägten Steigerung der

Psychopathologie. Dies konnte jedoch durch die hier erfolgte Analyse zwischen so genannten Respondern und Nonrespondern nicht bestätigt werden, was wiederum auf einen sehr komplexen Zusammenhang von Aktivierung und Psychopathologie hinweist. Es bedarf aufgrund dessen noch weiterer Studien, um dieses Abhängigkeitsverhältnis besser zu erfassen.

5.6 Einfluss der Testleistung

Weder in der Gruppe der Patienten noch in der Gruppe der Kontrollen konnte eine Korrelation der Testleistung mit den differenziellen Voxel-Werten aus den vier anatomisch a priori festgelegten Arealen nachgewiesen werden. Das selbe Ergebnis ergab sich aus der Analyse der Untergruppen, wobei die Einteilung nach Messungen mit besserer und schlechterer Testleistung erfolgte. Es konnte zwischen diesen Untergruppen der Patienten als auch der Kontrollen kein Unterschied der Aktivierung ausgemacht werden. Dieses Ergebnis steht damit nicht im Einklang mit der Literatur. So gilt es als fast gesichert, dass ein Abhängigkeitsverhältnis von Testleistung und Aktivierung besteht. In einer Vielzahl von Studien wurde bei schizophrenen Patienten mit schlechter Testleistung eine Minderaktivierung und bei denen mit guter Testleistung eine Mehraktivierung gefunden (Callicott et al., 2000; Perlstein et al., 2001; Karlsgodt et al., 2009). Aufbauend auf entsprechende Ergebnisse wurde die Hypothese eines nichtlinearen Zusammenhangs, die von der jeweiligen, defizitären Kapazitätsauslastung abhinge, postuliert (Callicott et al., 2003; Manoach, 2003). Nach dieser wäre bei einer Änderung der Testleistung von einer Verschiebung entlang der „Aktivierungskurve“ auszugehen (Callicott et al., 2003; Manoach, 2003).

Möglicherweise kann durch die Methoden, die in dieser Arbeit gewählt wurden, der Zusammenhang von Testleistung und Aktivierung nicht nachgewiesen werden. So wurde zum einen eine Korrelation, wodurch lineare Zusammenhänge untersucht werden, von Testleistung und Aktivierung berechnet. Der in der Literatur angenommene Zusammenhang ist jedoch ein nichtlinearer (Callicott et al., 2003; Manoach, 2003). Zum anderen wurden Messungen mit besserer und schlechterer Testleistung in Untergruppen eingeteilt und daraufhin auf deren Gleichheit hin untersucht. Auch hiermit kann ein solcher nichtlinearer Zusammenhang nicht eindeutig aufgeklärt werden. Eine bessere Testleistung kann in den einzelnen Individuen nach dem angenommenen nichtlinearen Abhängigkeitsverhältnis, bei maximaler Kapazitätsauslastung oder auch bei noch geringer Anforderung, ganz unterschiedliche Aktivierungen erforderlich machen. Deshalb ist es nötig, die individuellen Aktivierungen und deren Änderungen zu

betrachten. Ein Ansatz hierzu erfolgte von Karlsgodt et al., die einen Zusammenhang von Testleistung und Aktivierung nachwies, indem sie für jeden einzelnen Probanden die Aktivierungen bei der Arbeitsgedächtnisaufgabe bezogen auf bestehende Grundaktivierungen berechnete und die Ergebnisse daraus mit den Testleistungen auf deren Abhängigkeit untersuchte (Karlsgodt et al., 2009). Auch in einer anderen Arbeit, in der zwar ein Zusammenhang von Testleistung und Aktivierung beobachtet wurde, wird jedoch ebenfalls auf die zwischen den Probanden unterschiedlichen neuronalen Strategien verwiesen (Scheuerecker et al., 2008). Deshalb sei, nach Meinung von Scheuerecker, eine Untersuchung des Abhängigkeitsverhältnisses mit alleiniger Betrachtung der Gesamtestleistung nicht ausreichend (Scheuerecker et al., 2008).

Hierbei ist auch auf die mögliche Beeinflussung unserer Ergebnisse durch den Genotyp der Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) zu verweisen. Denn das Enzym COMT ist für den Abbau des Dopamins vor allem im präfrontalen Kortex verantwortlich. Es existiert ein Polymorphismus des COMT-Gens mit den Allelen Guanin und Adenin, welche eine Aminosäuresubstitution von Valin (Val) zu Methionin (Met) zur Folge hat. Dabei besitzt das Val-Allel eine drei- bis vierfach höhere Enzymaktivität und wird auf Grund dessen mit einem höheren Dopaminabbau als das Met-Allel assoziiert (Lachman et al., 1996). Die Allele sind kodominant, weshalb die COMT-Aktivität von Individuen mit einem Val/Met Genotyp zwischen den von homozygoten Individuen liegt (Lotta et al., 1995). Daraus können unterschiedlich hohe Dopaminlevel im PFC resultieren, wodurch die kognitive Leistung beeinflusst wird (Heinz und Smolka, 2006). So konnte in einer Studie von Bertolino et al. bei schizophrenen Patienten mit einem homozygoten Met/Met-Genotyp unter einer Behandlung mit Olanzapin eine signifikante Besserung der Testleistung und dabei eine Abnahme der Aktivierung beobachtet werden. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit einem homozygoten Val/Val-Genotyp oder mit einem Val/Met-Genotyp eine weniger ausgeprägte Besserung der Testleistung, bei einer Steigerung der Aktivierung, gefunden (Bertolino et al., 2004). Da in unserer Studie solch eine Genotypbestimmung nicht erfolgte, ist eine Berücksichtigung dieser unterschiedlichen neuronalen Strategien nicht möglich. Es ist dabei jedoch auch zu berücksichtigen, dass ein solcher Effekt erst nach achtwöchiger Pharmakotherapie mit Olanzapin zu beobachten war. In der vorliegenden Arbeit erfolgte allerdings die durchschnittliche Therapie mit den Atypika nur für ungefähr drei Wochen. Inwiefern eine Beeinflussung durch den Genotyp der COMT in den Daten besteht, ist abschließend jedoch nicht zu klären.

Des Weiteren ist festzuhalten, dass in einer Studie Areale nachgewiesen wurden, die bei einer Besserung der Testleistung weniger Aktivierung aufzeigten, als auch Areale, die mehr

Aktivierung aufzeigten (Jansma et al., 2001). Auch wenn die von uns betrachteten Areale in der Arbeit von Jansma et al. eine positive Korrelation aufwiesen, weist diese Arbeit zusätzlich auf die sehr komplexen Zusammenhänge hin, die noch nicht vollständig verstanden sind und anscheinend auch durch einen nichtlinearen Zusammenhang unzureichend beschrieben werden (Jansma et al., 2001).

Abschließend lässt sich nur feststellen, dass mit den in dieser Arbeit verwendeten Methoden kein Zusammenhang von Testleistung und Aktivierung in den Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen DLPFC und PPC nachgewiesen werden konnte. Zur weiteren Untersuchung dieses möglichen Zusammenhangs sollten individuelle, neuronale Strategien berücksichtigt werden.

5.7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie konnte eine Minderaktivierung unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei dem 2-back > 0-back Kontrast in Arealen des PFC und PPC bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen replizieren. Solche Minderaktivierungen, welche durch die dopaminerge Hypoaktivität im mesokortikalen System verursacht werden, gelten als wesentliches neuropsychologisches Merkmal von Kognitionsstörungen in der Schizophrenie. Passend hierzu konnten bei den Patienten schlechtere Testleistungen gefunden werden.

Dabei zeigten sich die Testleistungen der Patienten, nach Umstellung der Medikation, zum zweiten Messzeitpunkt gebessert. Ebenfalls konnte eine bessere Wirkung der drei atypischen gegenüber den typischen Neuroleptika, gemessen an klinischer Symptomatik (PANSS, CGI), nachgewiesen werden. Ausgehend von der Literatur und gebesserten Verhaltensdaten sowie klinischen Daten sollte auch in der vorliegenden Arbeit von einer Steigerung der Aktivierung ausgegangen werden. Solch eine Zunahme konnte allerdings zum zweiten Messzeitpunkt nicht nachgewiesen werden. Die drei atypischen Neuroleptika bewirken demnach zusammengenommen keine Änderung der Aktivierung nach einer Umstellung von einem typischen Antipsychotikum.

Für das Ausbleiben des angenommenen Aktivierungsanstiegs ist eventuell zum einen ein differenzieller Effekt der unterschiedlichen Atypika ursächlich. So gibt es in dieser Arbeit Hinweise, dass Aripiprazol tendenziell die Aktivierung steigere und Risperidon und Olanzapin diese senke oder im selben Maße wie klassische Neuroleptika beeinflusse. Ein solcher Effekt

könnte möglicherweise auf die besondere Stellung des atypischen Neuroleptikums Aripiprazol zurückgeführt werden. Ausgehend von der Literatur sollte demnach unter Annahme einer Aktivitätssteigerung durch Aripiprazol eine ausgeprägte Besserung der kognitiven Defizite erfolgen. Solch eine „Überlegenheit“ von Aripiprazol im Vergleich zu Risperidon und Olanzapin wird jedoch nicht durch die Verhaltensdaten gestützt, da zwischen den Neuroleptikagruppen weder ein Unterschied in der Testleistung noch in den klinischen Daten nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der prognostischen Wichtigkeit der kognitiven Defizite wäre trotz des schwachen Effektes einer „Überlegenheit“ von Aripiprazol dieser von Forschungsinteresse.

Zum anderen kann möglicherweise das Ausbleiben des angenommenen Aktivierungsanstiegs auf die relativ kurze Behandlungsdauer zurückgeführt werden. Durch eine längere Pharmakotherapie mit den drei atypischen Neuroleptika Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol wäre ausgehend von der Literatur eine ausgeprägtere Besserung der Kognition und der Psychopathologie zu erwarten. Somit wäre bei einer wie hier gezeigten negativen Korrelation von Psychopathologie und Aktivierung im DLPFC und PPC mit einem Anstieg der Aktivierung hierin zu rechnen.

Ausgehend von dieser Datenlage erscheint es sinnvoll durch eine Folgestudie mit größerer Fallzahl und längerer Behandlungsdauer die gefundenen Ergebnisse näher zu beleuchten. Bei solch einer Studie scheint es wichtig, die weiteren Abhängigkeitsverhältnisse bei der Betrachtung der Aktivierung zu berücksichtigen. So konnte hier zwar zwischen der Testleistung und der Aktivierung in Arbeitsgedächtnis assoziierten Arealen kein Zusammenhang nachgewiesen werden, um jedoch eindeutige Ergebnisse bezüglich dieses Zusammenhanges zu erhalten, wäre eine individuelle Berücksichtigung der Grundaktivierungen hilfreich.

Insgesamt betonen diese Ergebnisse die Wichtigkeit der Betrachtung komplexer und für die Therapieforschung wichtiger Zusammenhänge und Abhängigkeitsverhältnisse der zerebralen Aktivierungen. Hierdurch kann der Wirkmechanismus der klinisch wichtigen atypischen Neuroleptika und deren Weiterentwicklung besser verstanden werden, um neurobiologische Erklärungen für eine optimierte Therapie von kognitiven Störungen in der Therapie der Schizophrenie ableiten zu können.

5.8 Limitation

Im Folgenden soll auf Limitierungen dieser Arbeit hingewiesen werden.

1) Obgleich im Vergleich zu anderen fMRT-Studien eine relativ große ($N = 26$) beziehungsweise vergleichbare ($N = 10$, $N = 10$, $N = 6$) Fallzahl vorlag, bedarf es zur Absicherung der hier gefundenen Ergebnisse aufgrund interindividueller Varianzen, trotz der Verwendung eines Test-Retest-Designs, einer weiteren Studie mit größerer Fallzahl. Es soll dennoch auf die Validität der Ergebnisse, welche in dieser Arbeit erzielt wurden, hingewiesen werden. So konnten Aktivierungsmuster, die in zahlreichen Studien nachgewiesen wurden, trotz der statistisch gesehen geringen Fallzahl in allen Gruppen erfolgreich repliziert werden.

2) Des Weiteren war die Fallzahl für eine Analyse der Aktivierungen in Abhängigkeit des Genotyps zu gering. In einer Studie von Bertolino et al. konnte gezeigt werden, dass schizophrene Patienten mit einem homozygoten Met/Met-Genotyp der COMT, welche zum ersten Messzeitpunkt unmediziert waren, unter einer Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin eine signifikant bessere Arbeitsgedächtnisleistung und eine Zunahme der DA-Konzentration im PFC aufwiesen (Bertolino et al., 2004). Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse könnte daher aufgrund ungleichmäßiger Verteilung dieses Genotyps innerhalb der schizophrenen Patientengruppe bestehen. Für eine Analyse der Aktivierung in Abhängigkeit vom Genotyp bei einer Umstellung von typischen Neuroleptika auf atypische Neuroleptika bedarf es daher weiterer Studien mit einer größeren Fallzahl.

3) Die fMRT-Messung stellt ein indirektes Verfahren, basierend auf der Annahme der neurovaskulären Kopplung, zur Ermittlung funktioneller Aktivierungen von Hirnregionen dar. Daher sind keine sicheren Aussagen über den genauen Wirkmechanismus der hier untersuchten Medikamente möglich. Zur spezifischen Aufklärung der gefundenen Effekte wäre eine Kombination der fMRT-Messungen mit anderen Untersuchungsverfahren, wie PET oder Glutaminspektroskopie (multimodale Bildgebungsstudien) notwendig (Siessmeier et al., 2006).

4) Durch den alleinigen Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe können zum einen mögliche Einflüsse auf die Aktivierung durch andere Therapieverfahren, wie zum Beispiel Psychotherapie, zum anderen eventuell vorhandene Lerneffekte von schizophrenen Patienten, nicht berücksichtigt werden. Um diese Effekte gesondert betrachten zu können, wäre deshalb eine Patientengruppe, die durchgängig Haloperidol erhielt und zu zwei korrespondierenden Zeitpunkten gemessen wird („Typika-Kontrollgruppe“), notwendig.

5) In dieser Studie wurden die unterschiedlichen Wirkungsprofile, Pharmakokinetik und –dynamik der jeweiligen konventionellen Neuroleptika nicht explizit berücksichtigt. Mögliche Änderungen der Effekte sind bei einer unterschiedlichen Ausgangssituation denkbar. Allerdings konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied der zerebralen Aktivierung als auch der Testleistung zum ersten Messzeitpunkt zwischen den drei Neuroleptikagruppen nachgewiesen werden. Dies weist darauf hin, dass die Ausgangssituation für alle eingeschlossenen Probanden hinsichtlich zerebraler Aktivierung und Testleistung ähnlich war. Dennoch wären zur genaueren Untersuchung der Umstellung von einem Typikum auf eines der Atypika - Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol - weitere Studien notwendig, bei denen die schizophrenen Patienten zum ersten Messzeitpunkt ein einheitliches typisches Neuroleptikum als Monotherapie erhielten.

6) Es wurden hier die Therapieeffekte von den atypischen Neuroleptika bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von ungefähr drei Wochen untersucht. Da einige Studien keine Besserung der defizitären Kognition bei solch kurzen Zeiträumen fanden (Sergi et al., 2007; Gonzalez-Blanch et al., 2008) und Studien, die Besserungen hierin zeigten, meist nach wesentlich längeren Behandlungszeiträumen ihre Daten erhoben (Meltzer und McGurk, 1999), können möglicherweise durch die Wahl der Messzeitpunkte wichtige Änderungen der Aktivierung nicht beobachtet werden. Es wäre eine Studie mit wesentlich längeren Behandlungszeiträumen notwendig, um Aussagen über sich langsam aufbauende Wirkungen der atypischen Neuroleptika zu erhalten.

7) Mögliche unterschiedliche Effekte der atypischen Medikation auf die verschiedenen Prozesse während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe - Phase der Präsentation der Zahlen, der folgenden Pause und der Phase der Rückmeldung (Wolf und Walter, 2005) - wären durchaus denkbar. Hierdurch könnten sich aufgrund des in dieser Studie verwendeten Block-Designs differenzielle Effekte der einzelnen Phasen nicht darstellen lassen. Für eventuell vorhandene differenzielle Effekte dieser verschiedenen Phasen unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe wäre eine Umstellungsstudie mit „event-related“ Design nötig (Josephs und Henson, 1999).

8) Durch die alleinige Betrachtung des 2-back > 0-back Kontrastes in dieser Arbeit können, wie in einer Studie von Schlagenhaut et al. gefundene (Schlagenhaut et al., 2008), möglicherweise bestehende Steigerungen der Baseline-Kontraste nicht untersucht werden. Daher wäre eine weitere Arbeit notwendig, welche ebenfalls Baseline-Effekte untersucht.

9) Die Erhebung der Psychopathologie erfolgte in dieser Studie zwischen den Patienten durch unterschiedliche Untersucher, wodurch eine relativ niedrige Reliabilität dieser Daten anzunehmen ist. Es wäre aus diesem Grund vorteilhaft, in einer Folgestudie nur einen Untersucher die Psychopathologie erheben zu lassen.

10) Die Auswahl und die Aufteilung der Patienten auf die Neuroleptikagruppen erfolgten in dieser Studie nach medizinischen Gesichtspunkten, womit ein Selection Bias in dieser Arbeit vorhanden ist. Zur Verhinderung eines solchen Bias wäre eine randomisierte doppel-blind Studie notwendig. Dies wäre, angesichts doch angenommener Wirkungsunterschiede und einer unzureichenden Steuerung der Therapie, ethisch nicht zu vertreten. Dennoch sollte hieran bei der Betrachtung der Ergebnisse gedacht werden.

11) Durch die Messung von makroskopischen Hirnaktivierungen sind nur stark vereinfachte Aussagen bezüglich komplexen Funktionen des Menschen, wie zum Beispiel die Kognition, möglich. An sich müssten zumindest andere Ebenen, wie beispielsweise Gene, Vorgänge und Beschaffenheiten von Synapsen sowie die klinische Symptomatik mit in eine solche Betrachtung eingeschlossen werden.

6 Zusammenfassung

In einer Vielzahl von bildgebenden Studien wurde eine Dysfunktion des dorsolateralen präfrontal Kortex (DLPFC) und des posterioren parietal Kortex (PPC) unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei schizophrenen Patienten nachgewiesen. Allerdings ist bisher noch sehr wenig über den Einfluss von Medikamenten zur Therapie der Schizophrenie auf die Aktivierung in diesen Arealen bekannt. Das Ziel dieser Studie ist es deshalb, die Beeinflussung der Aktivierung im DLPFC und im PPC bei schizophrenen Patienten durch die atypischen Antipsychotika Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol aufzuklären. Des Weiteren wird mit dieser Studie das Ziel verfolgt, die Abhängigkeit der Aktivierung von der Psychopathologie und von der Testleistung zu beleuchten.

Wir verwendeten die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), um die Aktivierungen im DLPFC und im PPC unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (n-back) zu bestimmen. Hierbei wurden 26 schizophrene Patienten und 26 gesunde Kontrollen, die bezüglich Alter, Händigkeit und Geschlecht angepasst wurden, zu zwei separaten Zeitpunkten gemessen. Dabei erhielten die schizophrenen Patienten vor dem ersten Messzeitpunkt für ungefähr zwei Wochen ein konventionelles (typisches) Antipsychotikum. Anschließend wurden sie auf eines der atypischen Antipsychotika Risperidon (zehn Patienten), Olanzapin (zehn Patienten) oder Aripiprazol (sechs Patienten) umgestellt, welche vor dem zweiten Messzeitpunkt ebenfalls für ungefähr drei Wochen eingenommen wurden. Wir analysierten, unter Verwendung des 2-back > 0-back Kontrastes, die fMRT-Daten mittels eines 2 x 2 Designs (Gruppe x Messzeitpunkt) mit „Rauchverhalten“ als Einflussvariable beim Vergleich von schizophrenen Patienten mit den gesunden Kontrollen und mittels eines 3 x 2 Designs (Gruppe x Messzeitpunkt) erfolgte der Vergleich der Neuroleptikagruppen untereinander. Des Weiteren wurde eine Korrelation der Psychopathologie als auch der Testleistung bezüglich der Aktivierungen im DLPFC und im PPC berechnet. Und mittels t-Tests wurden die Aktivierungen dieser Areale zum einen von Respondern (Abfall des PANSS-Gesamtwertes von > 30%) und Nonrespondern und zum anderen von Probanden mit besserer (> 70% richtiger Antworten in der 2-back Bedingung) und schlechterer Testleistung verglichen.

Die fMRT-Daten wiesen unter dem 2-back > 0-back Kontrast eine signifikante Minderaktivierung in der Patientengruppe sowohl im DLPFC als auch im PPC beidseits auf. Die Umstellung der Medikamente auf Risperidon, Olanzapin oder Aripiprazol ergab weder im DLPFC noch im PPC eine signifikante Änderung der Aktivierung. Jedoch konnte in der

Patientengruppe, welche Aripiprazol erhielt, eine signifikante Mehraktivierung im DLPFC und im PPC zum zweiten Messzeitpunkt, im Vergleich zu den Patientengruppen, welche Risperidon oder Olanzapin erhielten, nachgewiesen werden. Dabei lag zum ersten Messzeitpunkt kein signifikanter Unterschied der Aktivität zwischen den Neuroleptikagruppen vor. Des Weiteren konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen Psychopathologie und Aktivierung nachgewiesen werden, jedoch keine Abhängigkeit der Testleistung von der Aktivierung.

Diese Studie weist eine signifikante Minderaktivierung unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei dem 2-back > 0-back Kontrast im DLPFC und im PPC bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nach. Des Weiteren zeigt diese Arbeit, dass sich die frontalen und parietalen Aktivierungen durch die Umstellung der Medikation von einem typischen auf ein atypisches Neuroleptikum (Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol) nicht signifikant ändern. Allerdings liegen Hinweise vor, dass Risperidon und Olanzapin die Aktivierung vermindern und Aripiprazol die Aktivierung steigert. Weiter scheint ein Zusammenhang zwischen Psychopathologie und der Aktivierung zu bestehen. Dieser lässt darauf schließen, dass bei einer klinischen Besserung der schizophrenen Symptomatik eine „Normalisierung“ im Sinne einer Zunahme der Aktivierung der minderaktivierten Areale (DLPFC und PPC) unter einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zu erwarten ist. Ein Zusammenhang zwischen Testleistung und Aktivierung konnte nicht nachgewiesen werden.

7 Literaturverzeichnis

- Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, et al. Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex." *J Neurochem* 1989; 52(5): 1655-8.
- Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 Suppl 1: 1-5.
- Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22(9): 3708-19.
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(14): 8104-9.
- Addington J. und Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25(1): 173-82.
- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1358-66.
- Alves Fda S, Figuee M, Vamelsvoort T, et al. The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. *Psychopharmacol Bull* 2008; 41(1): 121-32.
- American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV). 4 Auflage 1994
- Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(7): 784-8.
- Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, et al. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999; 46(7): 908-20.
- Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS, et al. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24(2): 203-18.
- Antonova E, Sharma T, Morris R, et al. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 2004; 70(2-3): 117-45.
- Arolt V, Dilling H, Reimer C. *Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie*, 5. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg NewYork. 2004; 101
- Baddeley A. und Della Sala S. Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351(1346): 1397-403; discussion 1403-4.
- Barch DM. und Csernansky JG. Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *Am J Psychiatry* 2007; 164(7): 1090-8.
- Bertolino A, Blasi G, Caforio G, et al. Functional lateralization of the sensorimotor cortex in patients with schizophrenia: effects of treatment with olanzapine. *Biol Psychiatry* 2004; 56(3): 190-7.
- Bortolozzi A, Diaz-Mataix L, Scorza MC, et al. The activation of 5-HT receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *J Neurochem* 2005; 95(6): 1597-607.
- Bozikas VP, Kosmidis MH, Kioperlidou K, et al. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2004; 45(5): 392-400.
- Braus DF und Brassens S. [Functional magnetic resonance imaging and antipsychotics. Overview and own data]. *Radiologe* 2005; 45(2): 178-85.
- Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, et al. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 1997; 5(1): 49-62.

- Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM et al. Optimizing limbic selective D2/D3 receptor occupancy by risperidone: a [¹²³I]-epidepride SPET study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(1): 5-14.
- Bunney BS. Clozapine: a hypothesised mechanism for its unique clinical profile. *Br J Psychiatry Suppl* 1992; (17): 17-21.
- Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, et al. Antagonism by olanzapine of dopamine D1, serotonin₂, muscarinic, histamine H1 and alpha 1-adrenergic receptors in vitro. *Schizophr Res* 1999; 37(1): 107-22.
- Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 2000; 10(11): 1078-92.
- Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, et al. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 1999; 9(1): 20-6.
- Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, et al. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 2003; 160(12): 2209-15.
- Carlsson A. und Carlsson ML. A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8(1): 137-42.
- Carlsson A. und Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963; 20: 140-4.
- Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM, et al. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145(5): 578-83.
- Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML et al. Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 85(3): 329-32.
- Chen JP, Paredes W, Gardner EL. Chronic treatment with clozapine selectively decreases basal dopamine release in nucleus accumbens but not in caudate-putamen as measured by in vivo brain microdialysis: further evidence for depolarization block. *Neurosci Lett* 1991; 122(1): 127-31.
- Cohen JD, Braver TS, O'Reilly RC, et al. A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351(1346): 1515-27.
- Cohen MS. Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage* 1997; 6(2): 93-103.
- Crismon ML, DeLeon A, Miller AL. Aripiprazole: does partial dopaminergic agonism translate into clinical benefits? *Ann Pharmacother* 2003; 37(5): 738-40.
- Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980; 280(6207): 66-8.
- D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, et al. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn* 1999; 41(1): 66-86.
- Davis CE, Jeste DV, Eyler LT. Review of longitudinal functional neuroimaging studies of drug treatments in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 78(1): 45-60.
- Delini-Stula A. Neuroanatomical, neuropharmacological and neurobiochemical target systems for antipsychotic activity of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19(4): 134-9.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt M, et al. (2004). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10. Klinisch-diagnostische Leitlinien. Göttingen Toronto Seattle. Kap. V(F).
- Dolan RJ, Fletcher P, Firth CD, et al. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* 1995; 378(6553): 180-2.
- Ereshefsky L und Lacombe S. Pharmacological profile of risperidone. *Can J Psychiatry* 1993; 38 Suppl 3: S80-8.

- Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A, et al. Differential hemodynamic brain activity in schizophrenia patients with blunted affect during quetiapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(4): 367-71.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(7): 538-44.
- Farde L, Wiesel FA, Halldin C, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(1): 71-6.
- First M, Spitzer R, Gibbon M, et al. User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV personality disorders (SCID-II). Washington D.C.: American Psychiatric Press, 1996
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition With Psychotic Screen (SCID-I/P W/ PSY SCREEN). Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, NY. 2002
- Fischer B, Davids E, Gastpar M. [Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004; 72(9): 497-502.
- Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, et al. Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. *J Neurosci* 1996; 16(21): 7055-62.
- Fox PT, and Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(4): 1140-4.
- Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, et al. *Human Brain Function Introduction: Experimental design and statistical parametric mapping*. Academic Press, 2nd edition. 2003
- Friedman HR und Goldman-Rakic PS. Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1994; 14(5 Pt 1): 2775-88.
- Friston KJ. und Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995; 3(2): 89-97.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210.
- Fuster JM. Prefrontal cortex and the bridging of temporal gaps in the perception-action cycle. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 608: 318-29; discussion 330-6.
- Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005; 25(1): 60-9.
- Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, et al. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(11): 1066-72.
- Goldberg TE und Weinberger DR. Thought disorder, working memory and attention: interrelationships and the effects of neuroleptic medications. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 Suppl 3: 99-104.
- Goldman-Rakic PS. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci* 1988; 11: 137-56.
- Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6(4): 348-57.
- Goldman-Rakic PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 769: 71-83.
- Goldman-Rakic PS. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(24): 13473-80.
- Goldman-Rakic PS. The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46(5): 650-61.

- Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jimenez M, et al. Lack of association between clinical and cognitive change in first-episode psychosis: the first 6 weeks of treatment. *Can J Psychiatry* 2008; 53(12): 839-47.
- Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991; 41(1): 1-24.
- Grace AA, Floresco SB, Goto Y, et al. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci* 2007; 30(5): 220-7.
- Grady MA, Gasperoni TL, Kirkpatrick P, et al. Aripiprazole. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(6): 427-8.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153(3): 321-30.
- Green MF. Interventions for neurocognitive deficits: editor's introduction. *Schizophr Bull* 1999; 25(2): 197-200.
- Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154(6): 799-804.
- Gross G. und Huber G. [Psychopathology of schizophrenia and brain imaging]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008; 76 Suppl 1: S49-56.
- Gruber O, Gruber E., Falkai P. [Neural correlates of working memory deficits in schizophrenic patients. Ways to establish neurocognitive endophenotypes of psychiatric disorders]. *Radiologe* 2005; 45(2): 153-60.
- Grunder G, Vernaleken I, Benkert O. [Which properties make a neuroleptic "atypical"?]. *Nervenarzt* 2001; 72(11): 833-43.
- Grunder G. und Wong DF. [The next generation of "atypical" antipsychotics: the role of positron emission tomography]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003; 71(8): 415-20.
- Guy W. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD. 1976
- Hagger C, Buckley P, Kenny JT, et al. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993; 34(10): 702-12.
- Han M, Huang XF, Deng C. Aripiprazole differentially affects mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic transmission: implications for long-term drug efficacy and low extrapyramidal side-effects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 1-12.
- Harris MS, Wiseman CL, Reilly JL, et al. Effects of risperidone on procedural learning in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(2): 468-76.
- Heinz A. und Smolka M. The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Reviews in the neurosciences* 2006; 17(3): 359-67.
- Hietala J, Syvalahti E, Vilkmann H, et al. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naïve schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35(1): 41-50.
- Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL, et al. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53(12): 1075-85.
- Hogarty GE, Goldberg SC, Schooler NR, et al. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31(5): 603-8.
- Honey GD, Bullmore ET, Soni W, et al. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(23): 13432-7.

- Honey GD, Fu CH, Kim J, et al. Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage* 2002; 17(2): 573-82.
- Honey GD, Sharma T, Suckling J, et al. The functional neuroanatomy of schizophrenic subsyndromes. *Psychol Med* 2003; 33(6): 1007-18.
- Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20(5): 389-409.
- Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, et al. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001; 76(5): 1521-31.
- Jaeggi SM, Seewer R, Nirikko AC, et al. Does excessive memory load attenuate activation in the prefrontal cortex? Load-dependent processing in single and dual tasks: functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2003; 19(2 Pt 1): 210-25.
- Jakob H. und Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986; 65(3-4): 303-26.
- Jansma JM, Ramsey NF, Slagter HA, et al. Functional anatomical correlates of controlled and automatic processing. *J Cogn Neurosci* 2001; 13(6): 730-43.
- Jansma JM, Ramsey NF, van der Wee NJ, et al. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr Res* 2004; 68(2-3): 159-71.
- Johnson MR, Morris NA, Astur RS, et al. A functional magnetic resonance imaging study of working memory abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60(1): 11-21.
- Jones HM, Brammer MJ, O'Toole M, et al. Cortical effects of quetiapine in first-episode schizophrenia: a preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2004; 56(12): 938-42.
- Josephs O. und Henson RN. Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354(1387): 1215-28.
- Kapur S. und Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 2001; 50(11): 873-83.
- Kapur S. und Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3): 360-9.
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G, et al. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156(2): 286-93.
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G, et al. 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 1998; 155(7): 921-8.
- Karlsgodt KH, Sanz J, van Erp TG, et al. Re-evaluating dorsolateral prefrontal cortex activation during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 108(1-3): 143-50.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA, et al. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2): 261-76.
- Keefe RS, Eesley CE, Poe MP, et al. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57(6): 688-91.
- Keefe RS, Roitman SE, Harvey PD, et al. A pen-and-paper human analogue of a monkey prefrontal cortex activation task: spatial working memory in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 17(1): 25-33.
- Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-

- blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004; 161(6): 985-95.
- Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, et al. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25(2): 201-22.
- Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187(3): 312-20.
- Kim SG, und Ugurbil K. Comparison of blood oxygenation and cerebral blood flow effects in fMRI: estimation of relative oxygen consumption change. *Magn Reson Med* 1997; 38(1): 59-65.
- Kinon BJ, und Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124(1-2): 2-34.
- Knable MB, Heinz A, Raedler T, et al. Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Res* 1997; 75(2): 91-101.
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250.
- Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA, et al. Functional effects of antipsychotic drugs: comparing clozapine with haloperidol. *Biol Psychiatry* 2003; 53(7): 601-8.
- Lahti AC, Weiler MA, Medoff DR, et al. Functional effects of single dose first- and second-generation antipsychotic administration in subjects with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 139(1): 19-30.
- Lambert M, Symptomatik und klinische Subtypisierung. In: Braus D, eds. *Schizophrenie Bildgebung, Neurobiologie, Pharmakotherapie*. Stuttgart: Schattauer, 2005; 3-9.
- Lancaster JL, Summerlin JL, Rainey L, et al. The Talairach Daemon, a database server for Talairach Atlas Labels. *NeuroImage* 1997; 5 S633.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000; 10(3): 120-31.
- Lawrence NS, Ross TJ, Stein EA. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron* 2002; 36(3): 539-48.
- Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl B: 82-7.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31-41.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35(1): 51-68.
- Leyba L, Mayer AR, Gollub RL, et al. Smoking status as a potential confound in the BOLD response of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 104(1-3): 79-84.
- Leysen JE, Janssen PMF, Heylenet L, al. Receptor interactions of new antipsychotics: Relation to pharmacodynamic and clinical effects. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1998; 2(SUPPL. 1): 3-17.
- Li Z, Ichikawa J, Dai J, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2004; 493(1-3): 75-83.
- Liddle PF. Functional imaging--schizophrenia. *Br Med Bull* 1996; 52(3): 486-94.
- Liddle PF, Friston KJ, Firth CD, et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 179-86.

- Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, et al. Kinetics of human soluble and membrane bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995; 34: 4202-4210.
- Lui S, Deng W, Huang X, et al. Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. *Am J Psychiatry* 2009; 166(2): 196-205.
- Lund A, Kroken R, Thomsen T, et al. "Normalization" of brain activation in schizophrenia. An fMRI study. *Schizophr Res* 2002; 58(2-3): 333-5.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Brudette JH. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *Neuroimage* 2004; 21(1): 450-5.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, et al. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003; 19(3): 1233-9.
- Mamo D, Graff A, Mizrahi R, et al. Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry* 2007; 164(9): 1411-7.
- Manes F, Sahakian B, Clark L, et al. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 2002; 125(Pt 3): 624-39.
- Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 2003; 60(2-3): 285-98.
- Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, et al. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 2000; 48(2): 99-109.
- Manoach DS, Halpern EF, Kramer TS, et al. Test-retest reliability of a functional MRI working memory paradigm in normal and schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 2001; 158(6): 955-8.
- Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, et al. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* 1999; 45(9): 1128-37.
- Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics* 1977; 10: L55-L58.
- McCarthy G, Puce A, Constable RT, et al. Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cereb Cortex* 1996; 6(4): 600-11.
- McGowan S, Lawrence AD, Sales T, et al. Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(2): 134-42.
- McGurk SR, Lee MA, Jayathilake K, et al. Cognitive effects of olanzapine treatment in schizophrenia. *MedGenMed* 2004; 6(2): 27.
- McGurk SR, Green MF, Wirshing WC, et al. The effects of risperidone vs. haloperidol on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenia: The Trail Making Test. *CNS Spectrums* 1997; 2: 60-64.
- Meisenzahl EM, Scheuerecker J, Zipse M, et al. Effects of treatment with the atypical neuroleptic quetiapine on working memory function: a functional MRI follow-up investigation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256(8): 522-31.
- Meltzer HY, und McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25(2): 233-55.
- Meltzer HY, und Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* 2008; 195(1): 98-102.

- Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, et al. Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14(3 Suppl): 27S-33S.
- Mendrek A, Laurens KR, Kiehl KA, et al. Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 205-14.
- Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, et al. Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage* 2001; 13(3): 433-46.
- Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(Suppl 2): 3-7.
- Miller DD, Andreasen NC, O'Leary DS, et al. Comparison of the effects of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49(8): 704-15.
- Molina V, Gispert JD, Reig S, et al. Cerebral metabolic changes induced by clozapine in schizophrenia and related to clinical improvement. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 178(1): 17-26.
- Molina V, Gispert JD, Reig S, et al. Cerebral metabolism and risperidone treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 60(1): 1-7.
- Molina V, Sanz J, Sarramea F, et al. Marked hypofrontality in clozapine-responsive patients. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40(4): 157-62.
- Möller, H.-J., G. Laux, H.-P. Kapfhammer In: *Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin: Springer: 2003; 1051-149.
- Moller HJ, Gagliano CA, Addington DE, et al. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: an open-label, multicenter study of 386 patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13(3): 99-106.
- Moritz S, Kognitive Störungen. In: Braus D, *Schizophrenie Bildgebung, Neurobiologie, Pharmakotherapie*. Stuttgart: Schattauer 2005; 15-17.
- Murphy BP, Chung YC, Park TW, et al. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2006; 88(1-3): 5-25.
- Ngan ET, Lane CJ, Ruth TJ, et al. Immediate and delayed effects of risperidone on cerebral metabolism in neuroleptic naive schizophrenic patients: correlations with symptom change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(1): 106-10.
- Niswender CM, Herrick-Davis K, Dilley GE, et al. RNA editing of the human serotonin 5-HT_{2C} receptor. alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(5): 478-91.
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Green MF. Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 384: 71-9.
- Ogawa S, Menon RS, Kim SG, et al. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1998; 27: 447-74.
- Ogawa S, Tank DW, Menon RS, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(13): 5951-5.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9(1): 97-113.
- Owen AM, McMillan KM, Laird AR, et al. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005; 25(1): 46-59.
- Park S. und Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(12): 975-82.

- Payk, T. Psychologische Testverfahren. In: Checkliste Psychiatrie." Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003; 58-59.
- Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, et al. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158(7): 1105-13.
- Petrides M. Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci* 1995; 15(1 Pt 1): 359-75.
- Pierri JN, Volk CL, Auh S, et al. Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(5): 466-73.
- Quintana J, Wong T, Oritz-Portillo E, et al. Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. *Biol Psychiatry* 2003; 53(1): 12-24.
- Raichle ME, Grubb RL Jr, Gado MH, et al. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch Neurol* 1976; 33(8): 523-6.
- Raine A, Lencz T, Reynolds GP, et al. An evaluation of structural and functional prefrontal deficits in schizophrenia: MRI and neuropsychological measures. *Psychiatry Res* 1992; 45(2): 123-37.
- Ramsey NF, van den Brink JS, van Muiswinkel AM, et al. Phase navigator correction in 3D fMRI improves detection of brain activation: quantitative assessment with a graded motor activation procedure. *Neuroimage* 1998; 8(3): 240-8.
- Richtand NM, Welge JA, Logue AD, et al. Role of serotonin and dopamine receptor binding in antipsychotic efficacy. *Prog Brain Res* 2008; 172: 155-75.
- Ross CA. und Pearlson GD. Schizophrenia, the heteromodal association neocortex and development: potential for a neurogenetic approach. *Trends Neurosci* 1996; 19(5): 171-6.
- Sachs G. und Katschnig H. [Cognitive dysfunction in schizophrenic psychoses. Drug and psychological treatment choices]. *Psychiatr Prax* 2001; 28(2): 60-8.
- Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, et al. Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Res* 2002; 116(1-2): 1-23.
- Satterlee W, Dellva MA, Beasley C, et al. Effectiveness of olanzapine in long-term continuation treatment. *Psychopharmacology Bulletin* 1996; 32.
- Scheuerecker J, Ufer S, Zipse M, et al. Cerebral changes and cognitive dysfunctions in medication-free schizophrenia - an fMRI study. *J Psychiatr Res* 2008; 42(6): 469-76.
- Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, et al. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151(6): 842-8.
- Schlagenhauf F, Wustenberg T, Schmack K, et al. Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: effects on BOLD response during attention and working memory. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(8): 589-99.
- Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124(1-2): 57-73.
- Seamans JK. und Yang CR The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 2004; 74(1): 1-58.
- Seeman P. und Tallerico T. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 1999; 156(6): 876-84.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(10): 805-18; discussion 819-20.

- Sergi MJ, Green MF, Widmark C, et al. Social cognition [corrected] and neurocognition: effects of risperidone, olanzapine, and haloperidol. *Am J Psychiatry* 2007; 164(10): 1585-92.
- Shenton ME, Dickey CC, Furmin M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia." *Schizophr Res* 2001; 49(1-2): 1-52.
- Siessmeier T, Kienast T, Wrase J, et al. Net influx of plasma 6-[18F]fluoro-L-DOPA (FDOPA) to the ventral striatum correlates with prefrontal processing of affective stimuli. *Eur J Neurosci* 2006; 24(1): 305-13.
- Siewert B, Bly BM, Schlaug G, et al. Comparison of the BOLD- and EPSTAR-technique for functional brain imaging by using signal detection theory. *Magn Reson Med* 1996; 36(2): 249-55.
- Silver H, Feldman P, Bilker W, et al. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(10): 1809-16.
- Singer W. The formation of cooperative cell assemblies in the visual cortex. *J Exp Biol* 1990; 153: 177-97.
- Slotnick SD, Moo LR, Kraut MA, et al. Interactions between thalamic and cortical rhythms during semantic memory recall in human. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(9): 6440-3.
- Smith SM. Overview of fMRI analysis. *Br J Radiol* 2004; 77 Spec No 2: 167-75.
- Spitzer M, Kammer T, Bellemann ME, et al. [Functional magnetic resonance tomography in psychopathological research]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 66(6): 241-58.
- Stip E. [Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics]. *Encephale* 2006; 32(3 Pt 1): 341-50.
- Surguladze SA, Chu EM, Evans A, et al. The effect of long-acting risperidone on working memory in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(6): 560-70.
- Swainston Harrison T. und Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64(15): 1715-36.
- Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, et al. Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D3 receptors. *Eur J Pharmacol* 2008; 597(1-3): 27-33.
- Talairach J. und Tournoux P. In: *Referentially Oriented Cerebral MRI Anatomy*. Thieme Verlag, Stuttgart. 1993
- Tamminga CA. und Carlsson A. Partial dopamine agonists and dopaminergic stabilizers, in the treatment of psychosis. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002; 1(2): 141-7.
- Tölle, R., K. Windgassen, R. Lemp et al.. *Psychiatrie*, 14. Auflage. Springer-Verlag. 2006; 203.
- Tootell RB, Mendola JD, Hadjikhani NK, et al. Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J Neurosci* 1997; 17(18): 7060-78.
- Tost H, Meyer-Lindenberg A, Ruf M, et al. [One decade of functional imaging in schizophrenia research. From visualisation of basic information processing steps to molecular-genetic oriented imaging]. *Radiologe* 2005; 45(2): 113-8, 120-3.
- Turner R, Jezzard P, Wen H, et al. Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 1993; 29(2): 277-9.
- Volz HP, Gaser C, Hager F, et al. Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test--a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res* 1997; 75(3): 145-57.
- Walter H. und Wolf RC. [Working memory and the psychopathology of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008; 76 Suppl 1: S16-23.
- Walter H, Wunderlich AP, Blankenhorn M, et al. No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia." *Schizophr Res* 2003; 61(2-3): 175-84.
- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(7): 660-9.

- Weinberger DR. und Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351(1346): 1495-503.
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(2): 114-24.
- Weinberger DR. und Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 1995; 16(2): 87-110.
- Westerink BH, Lejeune B, Korf J, et al. On the significance of regional dopamine metabolism in the rat brain for the classification of centrally acting drugs. *Eur J Pharmacol* 1977; 42(2): 179-90.
- Windmüller, C. In: *Fremdes Ich: Ein Leben mit Schizophrenie*. Books on Demand .GmbH 2008; 6-7
- Wing JK. Standardization of psychiatric classification. *Proc R Soc Med* 1971; 64(6): 673-5.
- Winocur G. A comparison of normal old rats and young adult rats with lesions to the hippocampus or prefrontal cortex on a test of matching-to-sample. *Neuropsychologia* 1992; 30(9): 769-81.
- Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. SKID - Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (Test komplett mit: Handanweisung; Achse I: Psychische Störungen; Achse II: Persönlichkeitsstörungen, Fragebogen, Ergebnisblatt). Göttingen: Hogrefe 1997
- Wolf RC, Vasic N, Hose A, et al. Changes over time in frontotemporal activation during a working memory task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 91(1-3): 141-50.
- Wolf RC, Vasic N, Walter H. [The concept of working memory in schizophrenia: current evidence and future perspectives]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74(8): 449-68.
- Wolf RC. und Walter H. Evaluation of a novel event-related parametric fMRI paradigm investigating prefrontal function. *Psychiatry Res* 2005; 140(1): 73-83.
- Zubin J. Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? *Schizophr Bull* 1985; 11(3): 461-70.

8 Anhang

8.1 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Martin Jörg Dinges , erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Eine Arbeitsgedächtnisstudie zur Untersuchung des Einflusses von typischen und atypischen Neuroleptika bei schizophrenen Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

8.2 Lebenslauf

8.3 Publikationen

Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Schmack K, Dinges M, Wrase J, Koslowski M, Kienast T, Bauer M, Gallinat J, Juckel G, Heinz A:

Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: effects on BOLD response during attention and working memory.

Eur Neuropsychopharmacol. 2008 Aug;18(8):589-99. Epub 2008 Jun 12.

8.4 Danksagung

Mein herzlicher Dank richtet sich vor allem an die zahlreichen Patientinnen und Patienten, ohne deren Bereitschaft, an den teils anstrengenden Untersuchungen teilzunehmen, diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. J. Gallinat für die zahlreichen inhaltlichen und methodischen Diskussionen und Anregungen. An dieser Stelle möchte ich mich auch ganz herzlich bei Herrn Dr. F. Schlagenhaut für die kritische und lehrreiche Begleitung und den konstruktiven Austausch bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei den vielen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der „AG Emotional Neuroscience“, insbesondere Frau Dr. J. Wrase, Frau M. Stoy, Frau A. Beck, Herrn M. Koslowski, Herrn D. Filonov, Herrn Dr. U. Dalanay, Frau C. Hägele, Frau M. Feeser und Frau T. Dembler. Sie haben durch ihre unermüdliche Organisation von Probanden, großzügige Bereitstellung der technischen Voraussetzungen, Messzeiten und der Unterstützung während den Untersuchungen maßgeblich an der Entstehung dieser Dissertation beigetragen.

Zu guter Letzt möchte ich mich ganz besonders bei Frau C. Dambacher, Herrn T. Herchenbach, Frau M. Stoppe, Herrn M. Rubulotta, Herrn H. Dinges und Herrn C. Tabeling bedanken, die mich durch ihre unvoreingenommene Sichtweise motivierten und mir neue Anregungen zu diesem Thema gaben.