

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

## **DISSERTATION**

Quantitative Metaanalyse zur zerebralen, arbeitsgedächtnis–  
bezogenen Aktivierung bei Schizophrenie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lukas Benedikt Müller  
aus Bergisch Gladbach

Datum der Promotion: 10.03.2017

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract .....	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Die Erkrankung Schizophrenie .....	8
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	8
1.1.2 Klinik, Symptomatik und Subtypen.....	9
1.1.3 Therapieprinzipien und Prognose .....	11
1.2 Das Arbeitsgedächtnis .....	12
1.2.1 Definition und Eingrenzung .....	12
1.2.2 Paradigmen zur Erfassung der Arbeitsgedächtniskapazität.....	14
1.2.3 Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses für die Alltagsfunktionalität des Menschen und Dysfunktion bei Schizophrenie .....	17
1.3 Funktionelle Bildgebung des Gehirns.....	19
1.3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie und Positronenemissionstomographie.....	19
1.3.2 Die Erforschung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie mittels Positronenemissionstomographie und funktioneller Magnetresonanztomographie	21
1.3.3 Quantitative Metaanalysen mittels Activation Likelihood Estimation (ALE)....	25
1.3.4 Der Einsatz von ALE in der Erforschung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie .....	26
1.4 Hypothesen und Fragestellungen.....	28
1.4.1 Zu DLPFC-Defizit und Netzwerkstörung .....	28
1.4.2 Zu den klinischen Charakteristika der Patienten .....	29
1.4.3 Neue Möglichkeiten.....	29
2 Methodik.....	30
2.1 Studienauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
2.1.1 Literaturrecherche .....	30
2.1.2 Literaturauswahl.....	30
2.2 Erhebung der Studieninhalte - Aktivierungsfoci, Aufgabentypen, klinische Charakteristika und weitere Merkmale .....	32

2.3 Erstellung der ALE-maps der differentiellen Hirnaktivierung bei Patienten mit Schizophrenie und Gesunden .....	33
2.3.1 Zusammenstellung von Studien und Experimenten für die Berechnung mit ALE .....	33
2.3.2 Anwendung statistischer Verfahren mit dem Programm „Brainmap GingerALE“ .....	35
2.3.3 Ergebnisdarstellung und Erstellung des Bildmaterials .....	35
3 Ergebnisse.....	37
3.1 Eingeschlossene Studien .....	37
3.2 Klinische Charakteristika und weitere Inhalte der Studien.....	47
3.3 ALE-maps zur differentiellen Hirnaktivierung bei Gesunden und Patienten mit Schizophrenie .....	49
3.3.1 Differentielle Hirnaktivierung über alle Arbeitsgedächtnistests hinweg .....	49
3.3.2 Differenzielle Hirnaktivierung bei Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen Delayed-match-to-sample-Aufgaben. ....	51
3.3.3 Differentielle Hirnaktivierung bei N-back-Aufgaben.....	53
4 Diskussion .....	55
4.1 Zu der angewendeten Methodik .....	55
4.2 Zur Rolle der differentiell aktivierten Hirnareale.....	56
4.2.1 Zur Rolle des präfrontalen Kortex und des anterioren Gyrus cingulum.....	56
4.2.2 Zur Rolle der Nuclei caudati .....	60
4.2.3 Zur Rolle der inferioren frontalen Gyri .....	61
4.2.4 Zur Rolle der Amygdala .....	62
4.3 Unterschiede zu ähnlichen Vorgängerstudien .....	62
4.4 Weitere Forschungsansätze.....	66
Literaturverzeichnis: .....	68
Lebenslauf.....	75
Eidesstattliche Versicherung .....	77
Danksagung .....	78

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACC – anteriorer Gyrus cingulum

AG – Arbeitsgedächtnis

ALE – activation likelihood estimation

CTRL – gesunde Kontrollpersonen

DLPFC – dorsolateraler präfrontaler Kortex

DMTS – delayed-match-to-sample

fMRT – funktionelle Magnetresonanztomographie

IFG – inferiorer frontaler Gyrus

MNI – Koordinaten nach dem Montreal Neurological Institute

PET - Positronenemissionstomographie

PFC – präfrontaler Kortex

ROI – region of interest

SCZ – Probanden mit Schizophrenie

Tal – Koordinaten nach Talairach und Tournoux

## **Zusammenfassung**

### *Einleitung*

Das Arbeitsgedächtnis beinhaltet Mechanismen, die helfen, Inhalte des Kurzzeitgedächtnisses zu nutzen und unterstützt dadurch Denkprozesse. Bei Schizophrenie wird ein Arbeitsgedächtnisdefizit in Zusammenhang mit den formalen Denkstörungen gebracht. Von der Erforschung der neuralen Grundlagen des Arbeitsgedächtnisdefizits erhofft man sich daher ein besseres ätiopathogenetisches Verständnis der Erkrankung selbst. Bisherige fMRI- oder PET-Studien mit Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisparadigmen nannten wiederholt eine Dysfunktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) als zentrales neurales Korrelat der Defizite. Diese Methoden sind jedoch durch viele hierin spielende Einflussfaktoren und oftmals relativ wenige Versuchsteilnehmer limitiert. Deshalb fasst unsere Studie die Ergebnisse vorangegangener Bildgebungsstudien metaanalytisch zusammen und zwar mittels des Programms ‚Brainmap GingerALE‘, das die Koordinaten der Aktivierungsmaxima der einzelnen Studien im stereotaktischen Raum zur Berechnung der Aktivierungswahrscheinlichkeit einzelner Hirnregionen nutzt und dadurch die Ungenauigkeiten vermeidet, die durch die wörtliche/ bildliche Beschreibung und Interpretation von anatomischen Hirnregionen entstehen können.

### *Methodik*

Als Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiena Auswahl wurde u.a. festgelegt: Die Studien mussten funktionell-bildgebend einen Kontrast Probanden mit Schizophrenie vs. Gesunde unter Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisparadigmen darstellen, und zwar auf whole-brain-Ebene mit Nennung der Aktivierungsmaxima im stereotaktischen Raum. Es durften keine emotionalen Komponenten in den Aufgaben enthalten sein und keine Kontraste höherer Ordnung verwendet werden. Mit den Programmen ‚GingerALE‘ und ‚micron‘ wurde die differentielle Hirnaktivierung zwischen Patienten und Gesunden über alle eingeschlossenen Studien hinweg ermittelt und dargestellt.

### *Ergebnisse*

Insgesamt wurden 39 Studien eingeschlossen. Über alle Paradigmen hinweg zeigten Gesunde stärkere Aktivierung u.a. in den Ncl. caudati, dem anterioren Gyrus cingulum (ACC) und im Bereich des inferioren frontalen Gyrus (IFG) und der Insula links. Patienten zeigten stärkere Aktivierung u.a. in der rechten Amygdala und dem rechten inferioren/ mittleren frontalen Gyrus. Bei separater Berücksichtigung von ‚Sternberg‘-Paradigmen und ‚N-back‘-Paradigmen fällt auf, dass an Schizophrenie Erkrankte bei

ersterem den ACC schwächer aktivieren und bei letzterem nicht, dafür jedoch bei ‚N-back‘ im Bereich des rechten DLPFC eine schwächere Aktivierung zeigen, die bei ‚Sternberg‘ nicht auftritt. Außerdem ist eine aufgabenabhängige schwächere Aktivierung des rechten bzw. linken IFG festzustellen.

### *Schlussfolgerung*

Die Ergebnisse sind gut vereinbar mit einem übergeordneten Defizit der Top-Down-Kontrolle von Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Schizophrenie durch den ACC und den DLPFC. Dieses scheint jedoch aufgabenabhängig betont zu sein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der DLPFC nicht obligatorisch dysfunktional ist, wie es die Literatur gewissermaßen suggeriert, zumindest nicht in durch Bildgebung robust darstellbarer Weise. Dieser Befund und auch die aufgabenabhängig unterschiedliche Aktivierung des IFG machen deutlich, wie wichtig die Verwendung möglichst vieler unterschiedlicher Arbeitsgedächtnisparadigmen zur Ableitung von Globalaussagen zu Arbeitsgedächtnisfunktionen und –defiziten bei Schizophrenie in Zukunft ist.

## **Abstract**

### *Introduction*

Working memory contains mechanisms that help in making use of short-term-memory contents as well as supporting thought processes. Working memory deficits are considered to underlie formal thought disorders in schizophrenia. Therefore, a deeper understanding of the disease is sought by investigating the neural basis of working memory deficits. fMRI and PET studies using working memory paradigms have repeatedly underlined a central role of an altered dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) as the neural basis of working memory deficits. However, these methods are limited by many influential parameters as well as commonly limited participant numbers. Hence, we investigate prior published studies meta-analytically using the program 'Brainmap GingerALE' which uses the coordinates of activation foci in stereotactic space for calculating the overall probability of activation of brain regions. This prevents the inaccuracy that literal/ pictorial descriptions and interpretations of neuro-anatomical regions are prone to.

### *Methods*

Inclusion/ exclusion criteria were: Studies had to contrast patients and healthy controls using functional imaging and a working memory paradigm. Only whole-brain studies could be included and activation foci had to be indicated in stereotactic space. Emotional components were not allowed in the tasks and higher-order contrasts could not be included. Differential brain activity between patients and controls across the included studies was identified and displayed using the programs 'GingerALE' and 'mricron'.

### *Results*

39 studies were included. Across all paradigms controls showed stronger activation in the bilateral caudate nucleus, in the anterior cingulate cortex (ACC) and in the left inferior frontal gyrus (IFG)/ insula. Patients showed stronger activation in the right Amygdala and in the right inferior/ middle frontal gyrus. Separate consideration of the 'Sternberg'-paradigm and the 'N-back'-paradigm showed weaker activation of the ACC in schizophrenia in the first, but not the latter, whereas the 'N-back'-paradigm showed weaker activation of the right DLPFC, which the 'Sternberg'-paradigm did not. Furthermore, a task-dependent hypoactivation of the right respectively left IFG was shown.

### *Conclusion*

The results are compatible with a superordinate deficit of top-down-control of working memory functions by the ACC and DLPFC. However, their roles seem to be emphasized task-dependently. Furthermore, a DLPFC-dysfunction seems not to be mandatory for every working memory deficit, as the literature implies, at least not as far as detectable with functional imaging. This and the task-dependently varying activation of the IFG underline the importance of future application of many different working memory paradigms in order to deduct more general conclusions on the neural basis of working memory function in schizophrenia.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Die Erkrankung Schizophrenie**

### **1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie**

Nach gegenwärtigem Stand der Forschung handelt es sich bei der Schizophrenie um eine Erkrankung multifaktorieller Genese. Hierbei werden genetische und exogene Faktoren als führend angesehen, die prä- und perinatal zu Veränderungen des Gehirns führen, welche eine erhöhte Vulnerabilität für die Erkrankung bedingen. Bei Aktivierung relevanter Gene im späteren Verlauf der Hirnentwicklung sowie Vorhandensein von exogenen Faktoren wie Drogen oder ungünstigen psychosozialen Stressoren erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von psychotischer Symptomatik. Inwiefern im Verlauf der Erkrankung Veränderungen des Gehirns auftreten wird gegenwärtig diskutiert. Eine familiäre Häufung der Erkrankung, insbesondere bei Zunahme des Verwandtschaftsgrades, wurde festgestellt, was eine genetische Komponente der Ätiopathogenese nahelegt. Es wird dabei von einem polygenen Erbgang ausgegangen. Hirnmorphologisch wurden erweiterte Hirnventrikel und erweiterte äußere Liquorräume, sowie Verkleinerungen von Frontalhirn, Temporallappen, Hippokampus, Kleinhirn und anderen Regionen beschrieben, darüber hinaus veränderte Zellanordnungen in limbischen Strukturen des Temporallappens. Weitere bei der Schizophrenie als verändert beschriebene Strukturen umfassen Thalamus, Corpus callosum, Pallidum, Substantia nigra und Locus coeruleus. [1] Diese komplexen Befunde legen eine Netzwerkstörung nahe. Die verschiedenen morphologischen Befunde unterscheiden sich jedoch teils deutlich voneinander und die Überschneidungen mit den hirnstrukturellen Messwerten von Gesunden sind erheblich. Eine Hypothese, die besagt, dass hirnstrukturelle Veränderungen bei der Schizophrenie im Verlauf der Erkrankung zunehmen und dass diese mit bestimmten Krankheitsmerkmalen korrelieren, ist gegenwärtig umstritten. Auf biochemischer Ebene ist vor allem die Dopaminhypothese von besonderer Bedeutung. Im Rahmen von mesolimbisch-mesokortikalen dopaminergen Hypo- und Hyperaktivierungen könne es demnach zum Auftreten von Positiv- und Negativsymptomatik der Schizophrenie kommen. Es wird jedoch nicht von einem rein dopaminergen Defizit ausgegangen, sondern von einer komplexen Interaktion verschiedener Neurotransmittersysteme, insbesondere auch der von Glutamat und Serotonin. Darüber hinaus finden sich Hinweise für immunologische

und den Sexualhormonhaushalt betreffende Veränderungen bei Schizophrenie. Neuropsychologisch stehen Defizite der Aufmerksamkeit, der Reizfilterfunktion und der Informationsverarbeitung im Fokus der Erforschung der Ätiologie dieser Erkrankung. Als psychosozialer Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven gilt vor allem das Level von „expressed emotions“ innerhalb von Familien, also der Auslebung emotionaler Anteile insbesondere bei Kritik seitens Familienangehöriger gegenüber der an Schizophrenie erkrankten Person. [1] Befunde funktioneller Bildgebung und deren Einordnung in die Pathogenese von Schizophrenie werden im Rahmen dieser Arbeit noch ausführlicher behandelt.

Die Prävalenzrate der schizophrenen Psychosen liegt zwischen 0,5 und 1% und die jährliche Inzidenz bei 0,05% [1]. Generell sind diesbezügliche Angaben zur Schizophrenie im internationalen Vergleich erstaunlich konstant. Die Mehrheit aller anderen Erkrankungen variiert bei klimatischen, landesspezifischen und kulturellen Unterschieden deutlich stärker. Möglicherweise ist das breite ätiopathologische Spektrum der Erkrankung für diesen Befund maßgebend. Das Risiko für eine Ersterkrankung liegt bei Männern zwischen 15 und 25 Jahren, bei Frauen zwischen 25 und 35 Jahren am höchsten, insgesamt tritt die Schizophrenie bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich häufig auf. [2]

### **1.1.2 Klinik, Symptomatik und Subtypen**

Die Schizophrenie äußert sich anhand von komplexer psychopathologischer Symptomatik, die sich in akuten und chronischen Phasen der Erkrankung unterschiedlich darstellt. Charakteristische Psychopathologien sind hierbei:

Formale Denkstörungen, die sich insbesondere in der Sprache des Patienten äußern, z.B. durch Denkzerfahrenheit, Paralogik, Paragrammatismus, Neologismen, Danebenreden, Gedankenabreißen und beschleunigten bzw. gehemmten Gedankenablauf. Bei den inhaltlichen Denkstörungen steht v.a. das Symptom Wahn im Vordergrund mit besonderer Bedeutung der Wahnstimmung, der Wahnwahrnehmung und des Wahneinfalls. Dabei gibt es unterschiedliche Themen, z.B. Verfolgungswahn und Größenideen. [2]

Im Bereich der Affektivität findet sich ein breites psychopathologisches Spektrum. Affektverflachung und inadäquater Affekt bzw. Parathymie, die sich oft durch Paramimie äußert, gehören hierzu wie auch Anhedonie, depressive und maniforme

Verstimmungen. Halluzinationen unterschiedlicher Modalität, insbesondere akustische Halluzinationen mit Stimmenhören und hierbei v.a. dialogische und kommentierende Stimmen sind von besonderer Bedeutung bei Schizophrenie. Ich-Störungen bzw. Störungen der Meinhaftigkeit des Erlebens wie Gedankeneingebung, -entzug und -ausbreitung sind ebenfalls von diagnostisch großer Bedeutung. Psychomotorisch zeigen sich häufig katatone Symptome wie Stereotypien, Stupor, Negativismus, Echopraxie, Manierismen und Erregungszustände. Neuropsychologisch präsentieren sich bei der Schizophrenie oft Einschränkungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der exekutiven Funktionen sowie ein tendenziell niedrigerer IQ. [2]

Auf Veränderungen des Arbeitsgedächtnisses wird in dieser Untersuchung detailliert eingegangen.

Neben diesen Psychopathologien werden auch viele somatische Symptome bei Schizophrenie beobachtet, von neurological soft signs wie veränderter Propriozeption und Diadochokinese über neurophysiologische Marker wie einer reduzierten P-300-Amplitude hin zu vegetativen Imbalancen, bspw. Tachy- und Bradykardie, Hyper- und Hyposalivation oder Obstipation und Diarrhoe sowie zu einer veränderten Schlaf-Wach-Regulation. [2] Zur Definition der psychopathologischen Begriffe siehe das AMDP-System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie [3].

Historisch wurden verschiedene Klassifikationssysteme zur Diagnose der Erkrankung Schizophrenie entwickelt. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die Einteilung in Grundsymptome und akzessorische Symptome nach E. Bleuler und die in Symptome ersten und zweiten Ranges nach K. Schneider. Gegenwärtig haben international die ICD-10 Klassifikation sowie in den USA und in vielen wissenschaftlichen Publikationen die DSM-IV-TR Klassifikation als operationalisierte Diagnosekriterien eine herausragende Bedeutung. Im Wesentlichen stimmen sie überein. [1, 2] 2013 wurde die DSM-V Klassifikation veröffentlicht [4]. Die in dieser Arbeit berücksichtigten Studien verwenden diese jedoch noch nicht.

Subtypen der Schizophrenie, die in beiden Systemen unterschieden werden, sind die paranoide, die hebephrene bzw. desorganisierte, die katatone und die undifferenzierte Form, wobei es noch weitere Subtypisierungen gibt. Die paranoide Form beispielsweise ist die häufigste und bei ihr sind Wahnideen und Halluzinationen von besonderer

Bedeutung. Neben diesen Subtypisierungen gibt es auch bspw. das Positiv-Negativkonzept, bei dem unter Positivsymptomatik das Vorhandensein von Symptomen bei Erkrankten verstanden wird, die bei Gesunden nicht auftreten (z.B. Halluzinationen, Wahn, desorganisiertes Verhalten) während Negativsymptomatik das Fehlen von psychischen Phänomenen Gesunder meint (z.B. Sprachverarmung, Affektverflachung, Anhedonie). [1]

### **1.1.3 Therapieprinzipien und Prognose**

Eine derart multifaktorielle und vielgestaltige Erkrankung legt die Anwendung einer multimodalen Therapie nahe. Zu den wichtigsten therapeutischen Prinzipien gehören die Kombination aus Pharmako- und psychosozialer Therapie. Letztere soll vor allem der Verhinderung bzw. Minimierung von sozialer Beeinträchtigung dienen, für die ein hohes Risiko bei Schizophrenie vorliegt. Die Psychoedukation hat wesentliche Bedeutung innerhalb moderner therapeutischer Strategien erlangt. [1] In der Pharmakotherapie kommt den Antipsychotika in Akut- und Langzeittherapie die größte Bedeutung zu, wobei die Hauptwirkung einzelner Präparate in einem Kontinuum zwischen antipsychotischer und sedierender Wirkung liegt. Anhand der Hauptnebenwirkungen wird zwischen klassischen bzw. typischen Antipsychotika mit vorwiegend extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen und atypischen Antipsychotika mit metabolischen Störungen unterschieden. [5] Die Auswahl von Medikamenten in der Behandlung der Schizophrenie ist komplex und bedarf psychiatrischer Expertise unter Berücksichtigung verschiedener individueller Merkmale des Patienten.

Entscheidend für die Prognose des Patienten hinsichtlich Remission der Erkrankung und Rezidivfreiheit sowie sozialer Integration ist eine möglichst kurze duration of untreated psychosis (DUP), also die schnellstmögliche Behandlung schizophrener Symptomatik. Tendenziell als prognostisch günstig angesehen werden außerdem eine sichere prämorbid Persönlichkeit mit guter sozialer Anpassung bei leerer Familienanamnese, feste partnerschaftliche Verbindungen, höheres Erstmanifestationsalter mit akutem Krankheitsbeginn und Vorhandensein eines situativen Auslösers desselben. Vollremissionen sind eher selten. [1]

## 1.2 Das Arbeitsgedächtnis

### 1.2.1 Definition und Eingrenzung

Das Arbeitsgedächtnis (AG) bzw. ‚working memory‘ wird in der gegenwärtigen Forschung gegenüber dem Kurzzeitgedächtnis („short-term memory“) und dem Langzeitgedächtnis („long-term memory“) abgegrenzt. In der Geschichte der Gedächtnisforschung wurden unterschiedliche Begriffe für verschiedene Gedächtnisphänomene verwendet, was den modellhaften Charakter dieser Begriffe verdeutlicht. [6] Eine kurze Darstellung der üblichen Begrifflichkeiten verschiedener Gedächtnisanteile an dieser Stelle soll bei der funktionellen Einordnung des AGs in diesem Zusammenhang helfen.

Innerhalb des Langzeitgedächtnisses wird zwischen prozeduralem (Verhaltens-) Gedächtnis und deklarativem (Wissens-) Gedächtnis unterschieden. Bei ersterem, auch implizites Gedächtnis genannt, ist der Zugriff auf erlernte Fähigkeiten und Gewohnheiten, also auf erlerntes Verhalten, ohne Bewusstseinsbeteiligung möglich. Das deklarative bzw. auch explizite Gedächtnis erlaubt die bewusste Wiedergabe von Fakten und Ereignissen mittels aktiven Suchprozesses. Unter sensorischem Gedächtnis versteht man die Speicherung sensorischer Reize für wenige hundert Millisekunden. Diese können dann selektiert werden und letztlich in das Kurz- und Langzeitgedächtnis übergehen. Das Kurzzeitgedächtnis als Teil des deklarativen Gedächtnisses speichert verbale Inhalte für Sekunden oder höchstens Minuten, wobei 7 +/- 2 Informationseinheiten bzw. chunks gespeichert werden können. Durch Üben und Wiederholen können solche Inhalte ins Langzeitgedächtnis als dauerhaftem Gedächtnisanteil überführt werden und dort durch weitere Wiederholungsprozesse konsolidiert, d.h. gefestigt werden. [7]

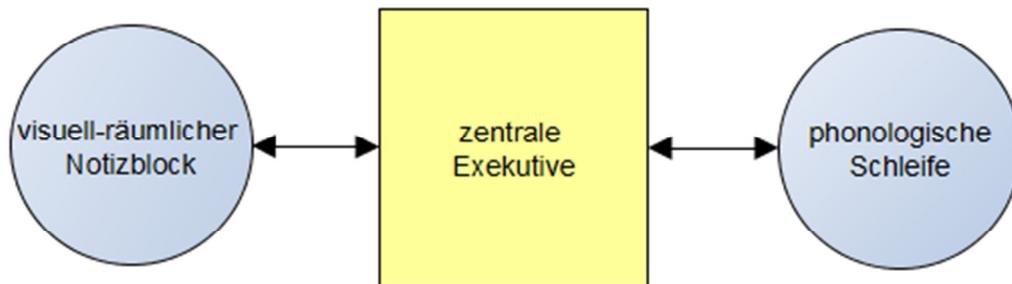
Das AG bzw. working memory wiederum ist ein Teil des Kurzzeitgedächtnisses, bei dem Information für Sekunden bis Minuten ohne Wiederholung bis zur ihrer Wiedergabe aufrechterhalten werden kann [7].

Cowan [6] beschreibt, dass das Arbeitsgedächtnis Mechanismen beinhaltet, die helfen, Inhalte des Kurzzeitgedächtnisses zu nutzen. Wenn man sich beispielsweise Zwischenergebnisse einer mathematischen Aufgabe vorübergehend merkt, um die gesamte Aufgabe lösen zu können, so ist dies eine Arbeitsgedächtnisleistung, ebenso das Merken von Inhalten eines Satzes, das erst ein Gesamtverständnis des Satzes

ermöglicht. Inwiefern darüber hinaus ein gut funktionierendes AG mit kognitiven Fähigkeiten korreliert, ist Gegenstand aktueller Diskussion.

In einer weiteren Übersichtsarbeit führt Cowan [8] aus, dass eine exakte Definition des AGs schwierig und kontrovers ist. Grundsätzlich ließe sich sagen, dass das AG eine kleine Menge von Informationen darstellt, die zu einem gegebenen Zeitpunkt leicht abrufbar sind und dass es entscheidend für eine erfolgreiche Kognition sei. Sprachverständnis erfordere das gleichzeitige Aufrechterhalten verschiedener Punkte ebenso wie Problemlösung und Handlungsplanung. Der Autor geht dabei von einem „eingebetteten Prozess“ (embedded process) der Informationsverarbeitung im AG aus, bei dem Speicher mit bspw. sensorischen, semantischen und phonologischen Inhalten als zeitlich begrenzte Aktivierung von Langzeitgedächtnisinformation betrachtet werden. Zu dem „eingebetteten Prozess“ dieses Modells gehöre auch, dass Teile der aktivierten Gedächtnisinformation im Fokus von Aufmerksamkeitsleistung stünden. Diese Teile würden dann ausführlicher verarbeitet mit einer detaillierteren Interpretation der Information basierend auf der aktivierten Langzeitgedächtnisinformation. Anteile, die unter einem solchen Aufmerksamkeitsfokus stünden, könnten zu neuen Informationseinheiten oder chunks kombiniert werden, die dann als neue Inhalte in das Langzeitgedächtnis übergehen könnten. Wichtig seien hierbei auch Prozesse einer zentralen Exekutive, die Langzeitgedächtnisinhalte durchsuchen und diese dann als neue Information in den Fokus der Aufmerksamkeit überführen. Zusammengefasst bezeichne das AG also ein Funktionsniveau, bei dem ein aktiviertes Langzeitgedächtnis in Kombination mit einem Aufmerksamkeitsfokus und einer zentralen Exekutive zusammenarbeiten, um Inhalte zwischenzeitlich für die Bearbeitung unterschiedlicher kognitiver Aufgaben bereit zu stellen. Baddeley [9] hingegen postuliert ein Mehrkomponentenmodell, innerhalb dessen Arbeitsgedächtnisaufgaben von einem Kontrollsystem mit einer begrenzten Aufmerksamkeitskapazität (central executive) mit Hilfe zweier Speichersysteme erfüllt werden: der sogenannten phonologischen Schleife für Klänge und Sprache (phonological loop) und dem räumlich-visuellen Notizblock (visuospatial sketch-pad) (siehe Abb.1). Es ist naheliegend, dass auch dieses Modell eines so komplexen Konstrukts in weitere Details aufgegliedert ist, deren Erläuterung an dieser Stelle jedoch zu weit führen würde. Entscheidend ist auch hier die funktionelle Bedeutung des AGs, die Baddeley, ähnlich der bei Cowan, folgendermaßen beschreibt: Ein System begrenzter Kapazität, das zwischenzeitlich Information aufrecht erhält,

speichert und das Denkprozesse unterstützt durch das Zusammenführen von Wahrnehmung, Langzeitgedächtnis und Handlungen.



**Abbildung 1: Vereinfachtes Schema des Baddeley'schen Mehrkomponentenmodells des Arbeitsgedächtnisses**

Die zentrale Exekutive kontrolliert die beiden Speichersysteme der phonologischen Schleife und des räumlich-visuellen Notizblocks. (modifiziert nach Baddeley [9])

An dieser Stelle noch ein Wort zur Aufmerksamkeit. Diesen im Alltag häufig auftretenden Begriff kann man gut mit dem Begriff Informationsselektion anschaulicher machen. Es geht darum, relevante Anteile aus einer großen Zahl von Information zu selektieren und so höheren Verarbeitungsprozessen zuzuführen und eine Voraussetzung für gesteuerte Handlungen zu erfüllen. Diese Mechanismen heißen selektive Aufmerksamkeit. Man kann unterscheiden zwischen perzeptiver und handlungsbezogener Selektion. [10]

### 1.2.2 Paradigmen zur Erfassung der Arbeitsgedächtniskapazität

Trotz kleinerer Unterschiede in der Definition des Konstrukts "Arbeitsgedächtnis" gibt es einige Paradigmen zur Testung des AGs am Menschen, die hierfür anerkannt sind und immer wieder in der Forschung verwendet werden. Teilweise werden bei diesen neben Arbeitsgedächtnisleistungen auch verschiedene kognitive Komponenten geprüft, z.B. Aufmerksamkeitsleistungen und maximale Speicherfunktionen. [11] Besonders häufig sind beispielsweise:

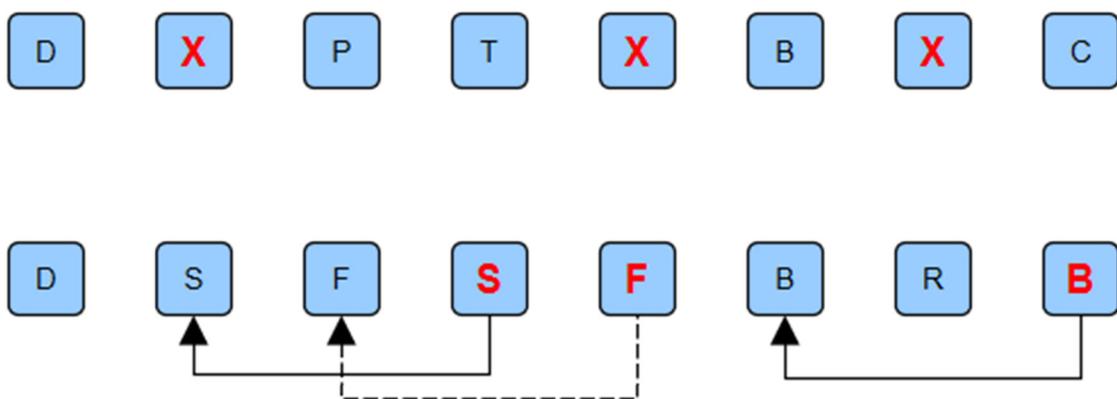
*Delayed-response/ delayed-match-to-sample Tests:* Bei ersteren müssen die Versuchsteilnehmer Informationen für einen gewissen Zeitraum während einer Verzögerungsperiode aufrechterhalten, um nach Ablauf dieser Periode mit dem aufrecht erhaltenen Material eine Aufgabenstellung lösen zu können. Ein typisches Beispiel ist die Sternberg-task (s.u.). Eine Unterform von Aufgaben mit verzögerten Antworten sind die Delayed-match-to-sample Aufgaben (DMTS). Oftmals visuellen Charakters, müssen die Probanden einen Teststimulus in bestimmter Hinsicht einem Ausgangsstimulus zuordnen, nachdem eine gewisse Wartezeit vergangen ist. Eine solche Aufgabe kann z.B. folgendermaßen aussehen: Zunächst wird ein schwarzes Rechteck gezeigt. Nach einer Verzögerungsphase wird erneut ein schwarzes Rechteck gezeigt, diesmal entweder räumlich höher, auf gleicher Höhe oder niedriger angeordnet. Der Proband muss nun entscheiden, ob der Teststimulus gegenüber dem ersten ähnlich oder verändert ist. [12]

Die *Sternberg-task*: Dem Testteilnehmer wird eine kurze Serie von Stimuli präsentiert, beispielsweise eine Reihe von Großbuchstaben. Danach wird ihm ein Teststimulus auf andere Art präsentiert, z.B. Kleinbuchstaben, und er muss entscheiden, ob dieser zuvor schon präsentiert worden war oder nicht. Je mehr Stimuli präsentiert werden, desto höher ist die Gedächtnislast bzw. -anforderung und desto länger die Antwortlatenz. [13] (siehe Abb. 2)



**Abbildung 2.: Prinzip der Sternberg-task:** Zunächst werden Stimuli unterschiedlicher Zahl präsentiert. (In diesem Fall drei Großbuchstaben.) Während einer Verzögerungsphase von unterschiedlicher möglicher Dauer, veranschaulicht durch den Pfeil, muss das Material ohne visuelle Präsentation vom Probanden aufrechterhalten werden. In der Probe-Phase wird ein Zielreiz auf neue Weise präsentiert (in diesem Fall Kleinbuchstaben) und der Proband muss entscheiden, ob dieser zuvor unter den Stimuli vorkam. (modifiziert nach Wolf et al. [11])

Die *N-back-task*: Bei dieser Aufgabe wird die kontinuierliche Wiedererkennung von Stimuli getestet, die sequentiell, beispielweise in Form von Buchstaben oder Bildern, präsentiert werden. Bei jedem dargebotenen Stimulus überprüft der Proband, ob dieser schon einmal *n* Stimuli zuvor präsentiert wurde. Bei einer *1-back* Aufgabe zeigt der Proband an, wenn ein Stimulus mit dem unmittelbar zuvor präsentierten Stimulus übereinstimmt. *3-back* Aufgaben erfordern hingegen das Aufzeigen von Stimuli, die jeweils dem zu vor-vorletzt dargebotenen Stimulus entsprechen. Bei jedem neuen Stimulus gibt der Versuchsteilnehmer die entsprechende Übereinstimmung bzw. Nicht-Übereinstimmung an. Er muss Information aus einem dynamischen Set von Stimuli sowohl aufrechterhalten als auch kontinuierlich erneuern. [14] (siehe Abb. 3)



**Abbildung 3.: N-back-task:** In der 0-back Bedingung (1. Zeile) sind Stimulus und Zielreiz derselbe. Der Proband muss in diesem Fall bei Erscheinen des Buchstaben ‚X‘ positiv reagieren, hier zur Verdeutlichung angezeigt in rot und fettgedruckt. In der 2-back Bedingung (2. Zeile) muss der Teilnehmer dann positiv antworten, wenn ein präsentierter Stimulus mit dem vorletzten Stimulus übereinstimmt. Hier trifft dies für die Buchstaben ‚S‘, ‚F‘ und ‚B‘ zu, wieder zur Verdeutlichung angezeigt. Die Pfeile zeigen auf den Stimulus, auf den sich jeweils der positiv zu beantwortende Zielreiz bezieht. Für die Probanden werden alle Buchstaben auf gleiche Weise präsentiert. (modifiziert nach Wolf et al. [11])

Weitere Beispiele von Arbeitsgedächtnistests sind der *Wisconsin-Card-sorting-Test* oder der *Stroop-Test* [11]. Allerdings gilt es hierbei zu berücksichtigen, dass ein Arbeitsgedächtnistest nicht zwangsläufig *ausschließlich* das AG testet. Beispielsweise wird dem Wisconsin-Card-Sorting-Test eine ‚multifaktorielle Natur‘ beigemessen. Der Stroop-Test wiederum wird als Aufgabe bewertet, die die Unterdrückung bestimmter

Antworten getestet. Beide Tests werden den Arbeitsgedächtnisaufgaben *N-back* und *Sternberg* gegenübergestellt. [15] Es ist also bei Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses immer darauf zu achten, ob ein Test nicht auch andere Exekutivfunktionen als Einflussfaktoren beinhaltet und falls ja, in welchem Ausmaß.

Teils werden Arbeitsgedächtnistests von Autoren abgewandelt. Es sei im Rahmen dieser Arbeit deshalb auch immer auf die Versuchsbeschreibungen der Primärquellen hingewiesen.

### **1.2.3 Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses für die Alltagsfunktionalität des Menschen und Dysfunktion bei Schizophrenie**

Alleine die funktionelle Bedeutung des AGs für das Verstehen von Sprache (siehe 1.2.1) lässt erahnen, von welcher großen Bedeutung das AG im Alltag von Menschen ist. Problemlösungen komplexerer Art bedürfen zwangsläufig eines funktionierenden AGs, jeder ist also in den größeren und kleineren Herausforderungen des Alltages auf eben jenes angewiesen. Welche Implikationen hat das nun für den Alltag von Patienten mit Schizophrenie? Und lassen sich über ein defizitäres AG Schizophrenie-typische Symptome erklären? Haben Abweichungen des AGs therapeutische Konsequenzen und prognostische Aussagekraft? In ihrer Übersichtsarbeit zum Arbeitsgedächtniskonzept in der Schizophrenie weisen Wolf et al. [11] auf ein allgemeines, supramodales AG-Defizit bei dieser Erkrankung hin. Das heißt, dass z.B. sowohl Defizite bei verbalen und nicht-verbalen auditorischen als auch visuell-räumlichen AG-Tests gezeigt werden konnten sowie bei Tests für Objekte (komplexe Muster, Figuren, Gesichter). Neben Modalitäten konnten auch in verschiedenen Prozessen von Arbeitsgedächtnisleistung Veränderungen gezeigt werden, nämlich bei der Enkodierung und Manipulation von Inhalten und bezogen auf Speicherkapazitäten. Einem dysfunktionalem AG wird dabei ein Hauptgewicht innerhalb der gestörten kognitiven Funktionen bei Schizophrenie beigemessen. Über reine Arbeitsgedächtnisdefizite hinaus konnten auch eine verringerte kognitive Flexibilität gezeigt werden, also Einschränkungen der Abstraktions- und Problemlösefähigkeit sowie bei Strategiewechseln zum Lösen von Aufgaben.

Weitere Defizite betreffen die Gedächtnisfunktionen von Lang- und Kurzzeitgedächtnis, außerdem globale kognitive Funktionen gemessen am IQ, verbale und

Sprachfunktionen (z.B. verbal fluency tasks, Benennungsaufgaben u.a.) und Aufmerksamkeitsleistungen [16]. Globale kognitive Defizite wurden auch bei nicht-medizierten Patienten festgestellt und auch bei diesen insbesondere bezogen auf das AG, sowie auf das verbale Gedächtnis und auf Verarbeitungsgeschwindigkeiten [17].

Wolf et al. [11] beschreiben weiterhin, dass in direkten Zusammenhang mit Arbeitsgedächtnisdefiziten auf symptomatischer Ebene die formalen Denkstörungen gebracht werden. Hierbei könnten Phänomene wie Spracharmut oder auch Schizophasie durch ein vermindertes Sprachverständnis erklärt werden. Da Assoziationen zwischen Sprachverständnisdefiziten und AG-Leistung gezeigt werden konnten, komme diesem eine wichtige Rolle bei der Erklärung dieser Erkrankungssymptome zu. Ein Zusammenhang zwischen verminderter visuell-räumlicher AG-Leistung und formalen Denkstörungen habe gezeigt werden können, ebenso zwischen AG-Leistung und formaler Desorganisation (z.B. Gedankenentgleisen, umständliches Denken und Inkohärenz). Ein weiteres psychopathologisches Merkmal, bei dem eine Assoziation zu AG-Einbußen dargestellt werden konnte, seien die Negativsymptome. Diese sind jedoch auch mit den meisten kognitiven Einschränkungen bei Schizophrenie assoziiert [18].

Der Zusammenhang mit Positivsymptomen sei laut Wolf et al. [11] allerdings weniger klar. Ein verändertes AG als wesentliches Merkmal von Kognitionsstörungen bei Schizophrenie könnte somit als (mit-)ursächlich für psychopathologische Phänomene betrachtet werden, wobei die Assoziationen von AG-Defiziten mit Psychopathologien noch keine Kausalität bewiesen. Auf Grundlagenebene sei die Erforschung des AG zu einem besseren Verständnis der Ätiologie von Schizophrenie demnach naheliegend. Doch nicht nur das, auch prognostisch habe die AG-Funktion Relevanz, da sie Hinweise auf psychosoziale Rehabilitationsfähigkeit gebe und als ein Prädiktor für die Dauer von Angestelltenverhältnissen und das allgemeine soziale Funktionsniveau gälte.

Arbeitsgedächtnisdefiziten wird noch vor Defiziten bei neuro- und sozialkognitiven Aufgaben die Hauptkorrelation für Schwierigkeiten von an Schizophrenie Erkrankten bezogen auf die Fähigkeit zum Lösen interpersoneller/ sozialer Probleme beigemessen [19]. Auch für den mit der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie betrauten Kliniker ist somit die AG-Funktion der Patienten von großem Interesse, könnte sie doch eine der Schlüsselstellen für die Entstehung schizophrener Symptomatik sein.

## 1.3 Funktionelle Bildgebung des Gehirns

### 1.3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie und Positronenemissionstomographie

Im weiteren Sinne umfasst funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) verschiedene Untersuchungen, die Zusammensetzungen von Geweben, Stoffwechselfvorgänge und vaskuläre Verhältnisse darstellen. Dazu dienen Techniken wie Spektroskopie, Chemical Shift Imaging, Diffusionsbildgebung und Magnetresonanztomographie mit für einzelne Gewebe spezifischen Kontrastmitteln. Bei bildgebenden Untersuchungen des Nervensystems wird dabei vor allem die kortikale Reaktion auf externe Reize nicht-invasiv gemessen. Als Kontraste dienen hierfür Blutvolumen- und Blutflussänderungen sowie BOLD- Kontraste. [20] Beim BOLD-Kontrast (blood-oxygen-level-depend) wird eine erhöhte lokale Homogenität des magnetischen Feldes in aktivierten Hirnarealen mit dem Magnetotomographen gemessen. Dies kommt folgendermaßen zustande: Erhöhte lokale neuronale Aktivität bringt einen erhöhten lokalen Blutfluss mit einer Latenz von 2- 4 Sekunden mit sich. Dieser Effekt wird als hämodynamische Antwort bezeichnet. Hierbei kommt es zu einem Überangebot an oxygeniertem Hämoglobin in den aktivierten Arealen. Dieses bewirkt aufgrund seines Ladungszustands eine höhere Homogenität des lokalen magnetischen Feldes als desoxygeniertes Hämoglobin und somit ein stärkeres MRI-Signal. Mittels dieses Kontrastes lassen sich aktivierte von nicht-aktivierten Zuständen unterscheiden. Der Einfluss von Artefakten ist hierbei groß, weshalb mehrere sogenannte Präprozessierungsschritte und statistische Analysen notwendig sind um die „signal-to-noise ratio“ zu erhöhen, d.h. die Kontraste, die sich aus der Hirnaktivierung ergeben möglichst genau von Artefakten abzugrenzen. [21] Für detailliertere Erklärungen dieser hochkomplexen technischen Methoden sei auf die zitierte Fachliteratur hingewiesen.

Die hämodynamische Antwort findet bezogen auf die Lokalisation im Gewebe recht spezifisch in diesen neuronal aktiven Bereichen statt. Eine hohe räumliche Auflösung der aktivierten Bereiche ist somit gut möglich, während eine hohe zeitliche Auflösung aufgrund der Antwortlatenz (s.o.) schwieriger ist. Durch Anwendung von mehreren Experimenten mit unterschiedlichen Stimulus-Intervallen oder von unterschiedlicher Dauer lässt sich die zeitliche Auflösung jedoch deutlich erhöhen. [22]

Kognitive Neurowissenschaften wollen diejenigen neuronalen Mechanismen untersuchen, auf denen kognitive Prozesse beruhen. Dem Konzept der *funktionellen*

*Spezialisierung* liegt dabei die Vorstellung zugrunde, dass bestimmte Hirnregionen für spezifische kognitive Prozesse spezialisiert sind während im Rahmen der *funktionellen Integration* von dem Hervorgehen kognitiver Prozesse aus einem Netzwerk von Hirnregionen ausgegangen wird. Hier kann eine Hirnregion unterschiedliche Aufgaben in verschiedenen Netzwerken erfüllen. fMRI ermöglicht die Messung regionaler Hirnaktivität während Probanden behaviorale Aufgaben lösen und somit die Zuordnung regionaler Hirnaktivierung mit bestimmten Verhaltensweisen. Sie ist ein Mittel der kognitiven Neurowissenschaften, um Beziehungen zwischen Hirnaktivitäten und Verhalten zu untersuchen. Es ermöglicht die Untersuchung dieser Zusammenhänge insbesondere an gesunden Probanden ohne fokale Läsionen. Dabei ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass es sich um eine observative Methode handelt, die Korrelationen zwischen Bild und Verhalten herstellt. Es kann nie mit Sicherheit festgestellt werden, ob den regionalen Aktivierungen nicht noch andere kognitive Prozesse zugrunde liegen als dem untersuchten Prozess. Auf praktischer Ebene ist an der Bildgebung mit fMRT für die Untersuchung kognitiver Prozesse erschwerend, dass es in den Geräten sehr laut und eng ist und die Probanden auf dem Rücken liegen müssen und sich nicht bewegen dürfen. Dennoch ist die fMRI zur Hauptuntersuchungsmethode in der funktionalen Neurobildgebung avanciert. Als ihren Vorgänger kann man die Positronenemissionstomographie (PET) betrachten. [23]

Bei der PET handelt es sich um eine nuklearmedizinische Bildgebungstechnik, bei der die Positronenemission im Rahmen des Zerfalls von Radionukliden gemessen und als Bild dargestellt wird. Die Radionuklide wiederum markieren biologische Stoffe von Interesse und werden, in der Regel intravenös, in den Körper appliziert und verteilen sich dort gewebespezifisch. [24] Zu den Details der PET-Technik siehe Zitat. Es ist auch möglich, Wasser mit einem Radionuklid zu markieren ( $\text{H}_2\text{-}^{15}\text{O}$ ). Das markierte Wasser verteilt sich im Blut des Probanden und macht bei einer regionalen Erhöhung des zerebralen Blutflusses diesen sichtbar, bspw. im Rahmen von Aktivierungen bei der Lösung kognitiver Aufgaben. Durch Überlagern der so gewonnenen Bilder der zerebralen Aktivierungen mit einer MRI-Aufnahme des Probanden lässt sich eine genauere Lokalisation des Aktivierungsgeschehens durchführen. [25] Aufgrund der Halbwertszeit der Radioisotope lässt sich oftmals nur die Summierung der neuralen Grundlagen behavioraler Ereignisse, also die Summierung hämodynamischer Antworten, im Bild darstellen. Während fMRI Hirnaktivitätsereignisse im

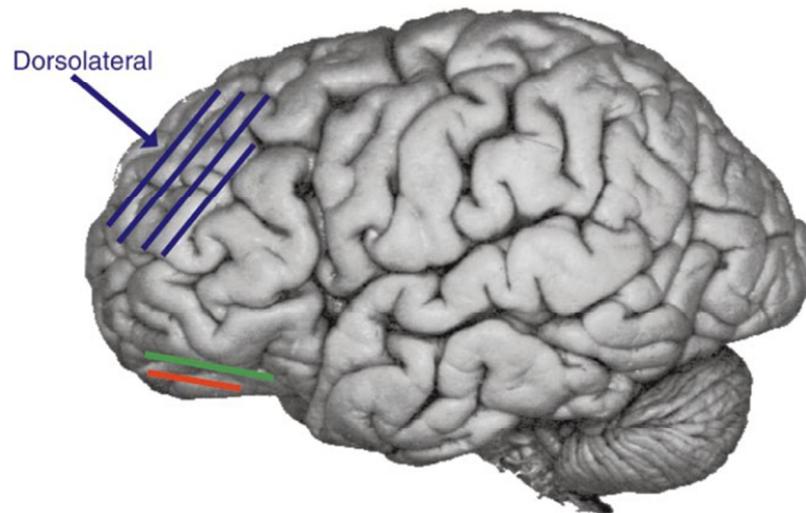
Sekundenbereich wieder gibt, stellt PET solche eher im Bereich von Zehnhundertstel Sekundenabschnitten dar. Darüber hinaus sind auch die höheren Kosten und der invasive Charakter von PET-Untersuchungen zu berücksichtigen. [23]

Trotz der genannten Nachteile sind PET- und vor allem fMRT- Untersuchungen als Methoden der kognitiven Neurowissenschaften etabliert und hochinteressant. Sie bieten neurobiologische Korrelate neuropsychologischer Paradigmen und helfen bei der Untersuchung von Abweichungen bei psychischen Erkrankungen in diesem Zusammenhang. Auch für das Verständnis der neuralen Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses sind sie dementsprechend von Belang und wurden hierfür oft verwendet.

### **1.3.2 Die Erforschung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie mittels Positronenemissionstomographie und funktioneller Magnetresonanztomographie**

Honey et al. [26] fassen die Erforschungsgeschichte der neuralen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses zusammen und führen dabei aus, dass sich zunächst bei Primaten eine Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) im Rahmen von DMTS- Aufgaben erkennen ließ. Andere Studien, bei denen diese Struktur durch Dopamin-D1-Rezeptorblockade oder andere neurochemische bzw. chirurgische Blockaden in ihrer normalen Aktivität unterdrückt wurde, hätten eine damit einhergehende beeinträchtigte Arbeitsgedächtnisleistung gezeigt. Beim Menschen habe in mehreren fMRT- bzw. PET- Studien die Beteiligung homologer Strukturen im Zusammenhang mit dem AG bestätigt werden können. Bei ersten funktionellen Bildgebungsstudien an Patienten mit Schizophrenie sei unter der Bearbeitung komplexer kognitiver Aufgaben mit mehreren Exekutivprozessen eine Minderaktivierung frontaler Hirnareale, eine sogenannte Hypofrontalität festgestellt worden, ebenso auch bei spezifischeren Arbeitsgedächtnisaufgaben. Die Arbeitsgedächtnisleistung der Patienten habe dabei Ähnlichkeiten gezeigt mit derjenigen bei den oben genannten Läsionsstudien. Eine mögliche Schlussfolgerung aus diesen Befunden sei, dass eine Aktivierung des DLPFC eine notwendige Bedingung für das Funktionieren des AGs ist und dass bei Patienten mit eingeschränkter präfrontaler Funktion eine verminderte Arbeitsgedächtnisleistung resultiert.

Zur Lokalisation des DLPFC siehe Abb. 4.

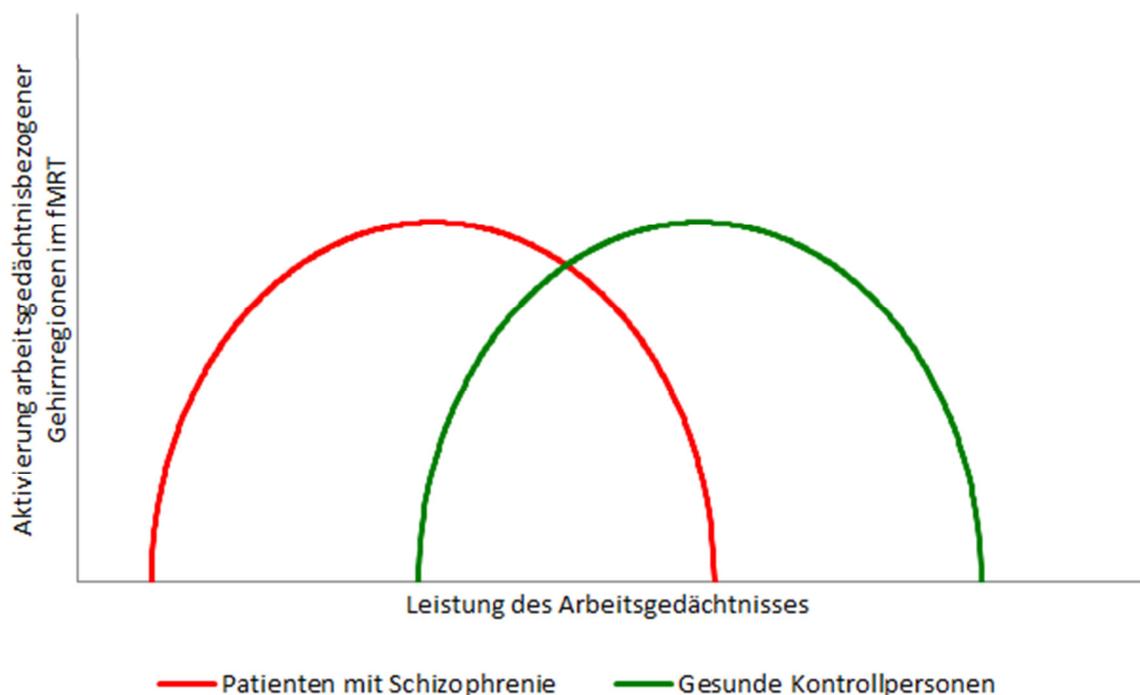


**Abbildung 4: Anatomische Lokalisation des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC).** Die DLPFC-Region ist blau schraffiert. Ansicht von lateral. (aus Davidson et al. [27])

Ein verändertes Aktivierungsmuster im DLPFC im Sinne einer Hypofrontalität wird auch in anderen Reviews und Analysen zum AG bei Schizophrenie immer wieder als Hauptbefund hervorgehoben. Genau genommen ist die Studienlage jedoch schon bezüglich der Aktivierungen des DLPFC komplexer. Neben der oft beobachteten Aufgaben-bezogenen relativen Hypofrontalität bei Patienten mit Schizophrenie zeigten andere Studien im Gegenteil eine relativ stärkere Aktivierung verglichen mit Gesunden. [11, 28-30] Darüber hinaus werden noch viele zusätzliche Befunde genannt, die Wolf et al. [11] anschaulich zusammenfassen: Neben Interpretationen von PET-Studien im Sinne einer lokalen Dysfunktion des DLPFC zeigten andere PET-Studien Hinweise auf den präfrontalen Kortex als Teil eines möglicherweise dysfunktionalen präfrontoparietalen oder auch cinguloparietalen Netzwerkes. Weitere beschriebene Befunde aus fMRT-Studien seien beispielsweise eine rechtsseitig ausgeprägtere Minderaktivierung des DLPFC, eine bilateral schwächere Aktivierung oder auch eine solche im medialen frontalen Kortex. Außerdem eine fehlende temporale Deaktivierung bei Aktivierung von lateralen, präfrontalen Bereichen bei Patienten im Gegensatz zu Gesunden. Weitere spannende Studienergebnisse, die das Thema gleichzeitig nicht vereinfachen, seien Assoziationen zwischen Psychopathologien wie Desorganisation, Positiv- und Negativsymptomatik und verschiedenen kortikalen Aktivierungsmustern, welche unterschiedliche Studien gezeigt hätten.

Zurück zu den relativ stärkeren bzw. schwächeren Aktivierungen des DLPFC. Hierfür gibt es interessante Erklärungsansätze. Vor dem Hintergrund der Annahme, dass die präfrontale Aktivierung während AG-Testungen kapazitätsabhängig stattfindet, kann man sich diese als Funktion in Form eines umgedrehten ‚U‘ vorstellen: Mit zunehmender Testanforderung findet eine verstärkte Aktivierung im präfrontalen Kortex statt, die dann nach Überschreitung der Kapazitätsgrenze wieder abnimmt. Bei Schizophrenie könnte diese kapazitätsabhängige Aktivierungskurve eine Linksverschiebung aufweisen, d.h. Aktivierungen treten schon bei niedrigeren Anforderungen auf und brechen dann früher wieder ein als bei Gesunden. [11, 30]

Van Snellenberg et al. [29] bestätigten mit ihrer Metaanalyse diese Hypothese und zeigten eine Abhängigkeit von zerebralen Aktivierungsunterschieden zwischen Probanden mit Schizophrenie und Gesunden von der Größe des Performance-Unterschieds der beiden Gruppen bei AG-Aufgaben und nicht als Ausdruck einer einfachen generalisierten Hypofrontalität bei den Patienten. Eine graphische Darstellung dieses Zusammenhangs bietet Abb. 5.



**Abbildung 5: Die Load-Abhängigkeit der zerebralen Aktivierung im Zusammenhang mit AG-Leistungen** stellt sich in Form eines ‚umgedrehten U‘ dar. Bei Patienten beginnt die Aktivierung bei einer niedrigeren Arbeitsgedächtnislast als bei Gesunden und nimmt auch bei einer relativ niedrigeren Last wieder ab. (modifiziert nach Furtner et al. [31])

Wichtige Einblicke in methodische Herausforderungen von Bildgebungsstudien zum AG bei Schizophrenie fasst Manoach [30] zusammen und gibt dabei auch mögliche Erklärungen für die genannte Hypo-/ Hyperfrontalitätsdiskrepanz:

1.: Technische Probleme und group averaging: Die räumliche Verteilung der Aktivierungsmuster ist bei Probanden mit Schizophrenie heterogener als bei Gesunden. Aktivierungsmuster von Erkrankten überlappen also weniger wahrscheinlich mit dem Verteilungsmuster des Durchschnitts der Gruppe, als dies bei Gesunden der Fall ist. Durch statistisches group-averaging der funktionellen Bilder kann es deshalb zu vermeintlich schwächeren Aktivierungen im DLPFC in der Gruppe der erkrankten Probanden kommen.

2. Testauswahl: Manche Tests überprüfen unterschiedliche kognitive Domänen, so getestet z.B. der komplexe Wisconsin Card Sorting Test exekutive Funktion, Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung, Konzepterstellung und Aufgabenwechsel. Auch das AG ist kein einheitliches Konstrukt. Es beinhaltet einerseits die Aufrechterhaltung von Information, die insbesondere bei DMTS- und Sternberg-Aufgaben getestet wird, und andererseits die Manipulation von Information, welche v.a. bei der N-back und Tower of London Aufgabe gefordert ist. Welche spezifischen Prozesse, Domänen und Komponenten des AGs mit ihren zugrunde liegenden Netzwerken bei Schizophrenie dysfunktional sind, ist noch nicht ausreichend geklärt. Sollte es eher spezifische als generalisierte AG-Defizite geben, könnten Studienergebnisse in Abhängigkeit vom Schwerpunkt der Tests unterschiedlich ausfallen.

3.: Leistungsunterschiede, Motivation und Kapazität: Kognitive Performance-Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden können möglicherweise auch auf einem Motivationsdefizit seitens der Patienten und nicht ausschließlich auf einem Informationsprozessierungsdefizit beruhen. Fehlende Motivation bei Tests ist somit ein weiterer möglicher Confounder.

Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle festhalten, dass die Literatur funktioneller Bildgebung des AG bei Schizophrenie eine funktionale Veränderung des DLPFC nahelegt, wobei selbst dieser Befund und vor allem sämtliche darüber hinausgehenden Befunde aufgrund der Fülle an methodischen Variablen und der Heterogenität der Erkrankung spezifische Rückschlüsse äußerst schwierig machen.

### **1.3.3 Quantitative Metaanalysen mittels Activation Likelihood Estimation (ALE)**

Eine Kritik nicht-quantitativer Metaanalysen funktioneller Bildgebungsstudien liefern Turkeltaub et al. [32] indem sie darauf hinweisen, dass diese Analysen die Ergebnisse unterschiedlicher Studien tabellarisch oder an Hand von manuell erstellten Abbildungen zusammenfassen und auf diese Art und Weise Aufgaben-bezogene Aktivierungsmuster beschreiben. Die Beurteilung von Übereinstimmungen und Diskrepanzen bezüglich der Aktivierungsareale basiere dabei auf anatomischen Beschreibungen und der visuellen Begutachtung von Bildmaterial und sei daher eher subjektiv. Deshalb seien diese Formen der Analyse, die zweifelsohne von wissenschaftlicher Bedeutung sind, einem Review sehr nahe. Bei der Bildgebung kognitiver Funktionen bestehe außerdem eine erhebliche Variabilität zwischen Individuen in den Aktivierungsmustern und gerade deshalb seien objektive, quantitative Ansätze zur Findung konstanter Aktivierungsareale von besonderem Interesse. Mithilfe von neuen Methoden der quantitativen Meta-Analyse ließe sich diese Subjektivität vermeiden. Eine solche neue Methode stellten die Autoren deshalb in der gleichen Veröffentlichung vor (Zitat s.o.): Mittels Activation Likelihood Estimation (ALE) werde die Automatisierung von metaanalytischen Prozessen, die Quantifizierung des Levels der Übereinstimmung zwischen den Studien zusätzlich zur Lokalisierung der Übereinstimmungen und außerdem der Gebrauch von Signifikanz-Schwellenwerten gleichzeitig möglich gemacht. Davon abweichende Areale in einzelnen Studien seien dadurch auch leichter auf spezifische Aufgabenparameter zurückzuführen. Weiter erörtern die Autoren von ALE, dass Aktivierungsfoci in Bildgebungsstudien als Punkte in einem Koordinatensystem angegeben werden. Unsicherheiten in der exakten Lokalisation ebendieser Foci ergäben sich allerdings aus den Limitationen und Variationen der Bildgewinnung und Bildanalysetechnik selbst, sowie aus der intra- und interindividuellen Variabilität der Probanden. Diese Unsicherheit in der örtlichen Festlegung einzelner Koordinaten ließe sich gut berücksichtigen, indem man jeden Fokus nicht einfach als einzelnen Punkt, sondern als eine Wahrscheinlichkeitsverteilung der Aktivierung mit dem Wahrscheinlichkeitsgipfel am genannten Punkt betrachtet. Durch die Evaluierung der Summe dieser Verteilungen in allen Arealen des Gehirns ließe sich demnach mittels ALE eine Karte des gesamten Gehirns erstellen, die die differentielle Aktivierungswahrscheinlichkeit an sämtlichen Orten darstellt. (Zu den Details der Anwendung der genannten Prinzipien siehe o.g. Zitat.)

ALE leitet die Wahrscheinlichkeit räumlicher Verteilungen für die Aktivierungsherde im Zentrum dreidimensionaler Gauss' scher Funktionen ab. Die Gauss' schen Verteilungen werden über die Experimente hinweg zusammengefasst und es wird eine Karte von Übereinstimmungen zwischen den Studien erstellt, die die Wahrscheinlichkeit der Aktivierung jedes einzelnen Voxels angibt. [33]

Diese Methodik wurde anschließend noch erweitert bzw. verbessert. Die Arbeitsgruppe um Laird et al. [34] führte zur Korrektur multipler Vergleiche („correcting for multiple comparisons“) eine Prozedur ein, die die „false discovery rate“ (FDR) kontrolliert. Eickhoff et al. [35] testeten „above-chance clustering“ zwischen Experimenten anstatt zwischen Aktivierungsherden und änderten so die „fixed-effects inference“ zu einer „random-effects inference“, wodurch die Ergebnisse auf die gesamte Population der Probanden in den analysierten Studien bezogen werden können.

#### **1.3.4 Der Einsatz von ALE in der Erforschung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie**

Es hat 430 Veröffentlichungen mit der ALE-Methode gegeben (abgerufen unter „BrainMap Publications“ am 29.10.2014 auf <http://www.brainmap.org/pubs/> ), wobei die deutliche Mehrheit der Studien Metaanalysen von funktionellen Bildgebungsstudien sind, während einige auch strukturelle Bildgebungsstudien metaanalytisch untersuchen. Für strukturelle Bildgebung kann ALE nämlich ebenfalls verwendet werden. Thematisch wird von diesen Studien ein breites Spektrum unterschiedlichster Fragestellungen bearbeitet, ein Blick in die oben genannte Publikationsliste ist interessant und lohnt sich. Zwei dieser Veröffentlichungen befassen sich mit neurokognitiver, funktioneller Bildgebung bei Schizophrenie mit einem Schwerpunkt auf Fragen zum AG bzw. zu typischen Arbeitsgedächtnisaufgaben.

2005 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Glahn et al. [36] eine ALE-Metaanalyse, die die Aktivierungsunterschiede zwischen Probanden mit Schizophrenie und gesunden Kontrollpersonen beim Lösen von N-back Aufgaben untersuchte. Hierbei fanden insgesamt zwölf Studien Berücksichtigung, jedoch nur sechs mit Kontrasten zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Der Frage nachgehend, ob neben den wiederholt berichteten relativ schwächeren Aktivierungen des DLPFC nicht auch andere Regionen abweichend aktiviert würden, machen ihre Ergebnisse Folgendes deutlich: Wie von den Autoren vermutet zeigt sich bei Gesunden eine relativ stärkere Aktivierung des

bilateralen DLPFC und außerdem des rostralen präfrontalen Kortex und des rechten ventrolateralen Kortex/ Insula. Lediglich vier Studien trugen zu diesem Kontrast „Gesunde > Patienten“ (im Folgenden „CTRL > SCZ“) bei. Aus sechs Studien mit dem Kontrast „Patienten > Gesunde“ (im Folgenden „SCZ > CTRL“) hingegen zeigten sie eine relativ stärkere Aktivierung des anterioren Zingulus sowie des linken Frontalpol und des rechten dorsomedialen präfrontalen Kortex im Gegensatz zu den Kontrollpersonen. Dies lege also eher eine Netzwerkstörung nahe als eine einfache Dysfunktion des DLPFC. Anhand der Aktivierungsmuster aus der Metaanalyse ließen sich demnach Hirnregionen identifizieren, anhand derer man in weiteren Studien Veränderungen der Konnektivität zwischen diesen Arealen untersuchen und auf diese Weise gegebenenfalls neue Hinweise auf die Ätiopathogenese der kognitiven Störungen bei der Schizophrenie finden könnte.

Diese Studie von Glahn et al. (s.o.) stellt einen spannenden und wichtigen Beitrag mit relevanten Implikationen für weitergehende Forschung dar. Betrachtet man jedoch die Anzahl an Studienteilnehmern bei den Studien, die direkte Kontraste zwischen Patienten und Kontrollpersonen berichten, so stellt man fest, dass die Metaanalyse für den Kontrast CTRL > SCZ lediglich die Daten von 69 Patienten analysiert und für den Kontrast SCZ > CTRL die von 96 Patienten.

Die Arbeitsgruppe um Minzenberg et al. [37], der auch Glahn angehört (s.o.), veröffentlichte eine ALE-Studie zu den Exekutivfunktionen und zugehörigen Aktivierungsmustern bei Schizophrenie. Auch hier wurden Arbeitsgedächtnisparadigmen berücksichtigt. Gruppenunterschiede mit dem Kontrast SCZ vs. CTRL werden bei dieser Studie jedoch ausschließlich unter Einschluss aller eingeschlossenen Paradigmen zu Exekutivfunktionen analysiert, also auch unter Einschluss beispielsweise von Stroop-tasks, die vorrangig eine inhibitorische Komponente haben (siehe auch Kap. 1.2.2). Für einzelne Aufgabentypen, die klassische Arbeitsgedächtnisaufgaben darstellen, gibt es nur Analysen für Patienten und Kontrollen ohne Gruppenkontrast. Hierbei wurden Veröffentlichungen bis Anfang 2007 analysiert. Minzenberg et al. (s.o.) sprechen in ihrem Diskussionsteil die erhebliche Variationsbreite von Studiendesigns und –Analysen und von klinischen Charakteristika der Probandenkollektive der eingeschlossenen Studien an, sowie die relativ niedrige Zahl von unterschiedlichen Aufgabentypen (außer N-back). Dies schließe demnach eine quantitative Auswertung dieser Einflussfaktoren aus. Gerade in

Anbetracht dessen sei aber eine gewisse Robustheit der Ergebnisse insgesamt erstaunlich.

Wenn man davon ausgeht, dass es seitdem weitere Veröffentlichungen funktioneller Bildgebungsstudien mit Testung des AG bei Schizophrenie gegeben hat, ergeben sich daraus folgende Implikationen: Zum einen ließe sich die statistische Aussagekraft einer quantitativen Metaanalyse erhöhen, wenn man (deutlich) mehr Studien in die Analyse einbezieht, als es bei Glahn et al. (s.o.) der Fall ist und ließen sich aufgabenspezifische Confounder minimieren, wenn man nicht ausschließlich N-back Aufgaben untersucht, sondern ein breiteres Spektrum von Aufgaben mit Arbeitsgedächtnisschwerpunkt, aber eben auch nur solche. Zum anderen könnte man bei ausreichender Studienlage nicht nur den Kontrast SCZ vs. CTRL quantitativ untersuchen, sondern auch die Rolle von potentiellen Einflussfaktoren auf das zerebrale Aktivierungsniveau, wie sie Minzenberg et al. (s.o.) ins Spiel bringen, bspw. von Medikation, Geschlecht, Erkrankungsstadium, Chronifizierung der Erkrankung, aber auch Tabak- und Drogenkonsum etc.

Es besteht also die Möglichkeit, eine neue Analyse zum zerebralen, arbeitsgedächtnisbezogenen Aktivierungsniveau bei Schizophrenie durchzuführen und dadurch das Potenzial von quantitativen Metaanalysen noch weitergehender auszuschöpfen.

## **1.4 Hypothesen und Fragestellungen**

### **1.4.1 Zu DLPFC-Defizit und Netzwerkstörung**

#### *Hypothese 1:*

Bei Schizophrenie zeigt sich über mehrere AG-Studien hinweg eine verminderte Aktivierung des DLPFC mindestens einer Gehirnhälfte. Darüber hinaus bringt die quantitativ-metaanalytische Untersuchung weitere schwächer bzw. stärker aktivierte Strukturen bei Schizophrenie zum Vorschein.

#### *Fragen:*

Lässt sich die DLPFC-Dysfunktion spezifizieren in stärkere und schwächere Aktivierungen von Subregionen?

Welche Strukturen sind an einer Netzwerkstörung beteiligt? Welche zeigen stärkere und welche schwächere Aktivierungen?

Spielen außerdem subkortikale Strukturen eine Rolle? Falls ja, welche?

#### **1.4.2 Zu den klinischen Charakteristika der Patienten**

*Hypothese 2:*

In Assoziation mit verschiedenen klinischen Charakteristika der Patienten treten jeweils unterschiedliche, stärkere oder schwächere Aktivierungen bei Schizophrenie auf.

*Frage:*

Welchen konkreten Einfluss auf das zerebrale Aktivierungsniveau haben diese Merkmale, bspw. Psychopathologie, Medikationsstatus, Erkrankungsstadium, Komorbiditäten etc.?

#### **1.4.3 Neue Möglichkeiten**

Welche Implikationen leiten sich aus einer quantitativen Metaanalyse für die zukünftige Forschung ab? Genauer: Lassen sich Standardisierungen für künftige Studien empfehlen in Anbetracht der sehr komplexen Methoden und der vielen Variablen, die eine funktionelle Bildgebungsstudie zur Arbeitsgedächtnisfunktion bei Schizophrenie notwendigerweise mit sich bringt?

## 2 Methodik

### 2.1 Studienauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien

#### 2.1.1 Literaturrecherche

Mit Hilfe von Medline („Pubmed“, abgerufen unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> vom 24.09.2011 bis zum 4.10.2012) wurde unter folgenden Suchbegriffen nach Studien gesucht: „schizophrenia fMRI executive“; „schizophrenia PET executive“; „schizophrenia fMRI memory“; „schizophrenia PET memory“, außerdem „schizophrenia fMRI working memory“ und „schizophrenia PET working memory“. Dabei wurden Veröffentlichungen bis zum 4.10.2012 berücksichtigt.

#### 2.1.2 Literaturauswahl

Glahn et al. [36] bringen einen wichtigen Forschungsgrundsatz auf den Punkt: „... a review can only be as good as the data being reviewed.“ Dasselbe gilt für quantitative Metaanalysen. Um die Qualität der Analyse zu gewährleisten, ist das sorgfältige Festlegen von Ein- und Ausschlusskriterien und deren konsequente Überprüfung bei allen durchsuchten Studien essentiell. Gerade bei der Komplexität der Themen, die von unserer Fragestellung berührt werden, gilt dies umso mehr.

Folgende *Ein- und Ausschlusskriterien* wurden für die Auswahl der durch die beschriebene Suche gefundenen Studien festgelegt:

Es müssen, wenigstens unter anderem, Paradigmen verwendet werden, die die Arbeitsgedächtniskapazität testen (siehe Kap. 1.2.1. und 1.2.2.). Dabei müssen Gruppenkontraste „Probanden mit Schizophrenie vs. gesunde Kontrollpersonen“ dargestellt werden. Reine Vergleiche von Ruhebedingungen bzw. Resting-state-Konditionen werden der Fragestellung nicht gerecht. Bei N-back-Paradigmen muss die Load höher als „1-back“ sein, da in dieser Bedingung sowohl Gedächtnislast, als auch exekutive Bearbeitung des Materials sehr niedrig sind.

Es können nur „whole-brain-Kontraste“, also solche, die das gesamte aufgezeichnete Gehirn beider Gruppen berücksichtigen, eingeschlossen werden. „Region-of-Interest“-Untersuchungen (ROI) können nicht im Rahmen von ALE-Analysen verwendet werden. Es ist hierbei darauf zu achten, dass oft Aktivierungsareale für die einzelnen Gruppen

als whole-brain-Daten angegeben und die Kontraste zwischen den Gruppen dann doch ROI-basiert errechnet werden. Dieser Unterschied wird in vielen Studien nur sehr diskret artikuliert.

Independent Component Analyses eignen sich nicht für quantitative Metaanalysen, genau wie die Methode des Dynamic Causal Modelling, da sie nicht orts-spezifisch oder eben ROI-basiert sind. Auch die Magnetencephalographie kann als Methode für die metaanalytische Untersuchung mittels ALE nicht berücksichtigt werden.

Die aktivierten Hirnareale müssen in einem standardisierten, stereotaktischen Raum angegeben werden, nämlich nach dem Montreal Neurological Institute (MNI) [38] oder nach Talairach und Tournoux (Tal) [39]. Die Untersuchungen dürfen sich nicht auf strukturell-anatomische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beziehen.

Bei PET-Studien können nur solche berücksichtigt werden, die die zerebrale Aktivität mit dem Marker  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  messen, also nicht solche, die mit markierten Neurotransmittern arbeiten.

Die verwendeten Aufgaben dürfen keine emotionalen Komponenten beinhalten. Ein N-back-Test bspw. mit der Präsentation von Gesichtern mit unterschiedlichen emotionalen Ausdrücken (traurig, fröhlich etc.) wäre demnach nicht zulässig, da die emotionale Verarbeitung eine zu große potenzielle Einflussgröße bzw. einen zu großen Confounder für das arbeitsgedächtnisbezogene Aktivierungsniveau darstellt.

Wenn Studien Interaktionsanalysen durchführen oder Kontraste höherer Ordnung berichten, so ist dies nicht mit der vorliegenden quantitativen Metaanalyse vereinbar. Solche sind letztlich zu spezifisch für den Vergleich und die metaanalytische Eingruppierung mit anderen Kontrasten. Lediglich die Interaktion „Gruppe x Aufgabe“ (group x task) macht Aussagen, die für die hier durchgeführte Analyse passend sind.

Die Gruppen der Probanden sollten nicht nach genetischen Kriterien, z.B. dem Vorhandensein von Kandidatengenen, vorausgewählt und zusammengestellt sein. Die Leitkriterien für die Gruppenzusammensetzung sollten eine diagnostizierte Schizophrenie bzw. das Fehlen psychiatrischer Erkrankungen sein.

Die Studien müssen auf Englisch oder ggf. auf Deutsch veröffentlicht worden sein.

## **2.2 Erhebung der Studieninhalte - Aktivierungsfoci, Aufgabentypen, klinische Charakteristika und weitere Merkmale**

Bei einer ausreichend hohen Anzahl von Angaben zu bestimmten klinischen Charakteristika der Patienten innerhalb der Studien ist es möglich, durch eine quantitative Metaanalyse den Einfluss dieser Merkmale auf die zerebrale Aktivierung unter Arbeitsgedächtnisbelastung zu untersuchen (vgl. Kap. 1.3.4). Wichtig ist dabei, dass man die Studien in Gruppen unterteilen kann, die durch die Unterschiedlichkeit bezüglich bestimmter Merkmale definiert sind. Wenn bspw. manche Studien ausschließlich mit Neuroleptika medizierte Patienten untersuchen und andere wiederum ausschließlich unmedizierte Patienten, so ermöglicht es ALE, die Aktivierungsniveaus beider Gruppen bezogen auf gesunde Kontrollpersonen zu berechnen und diese Ergebnisse miteinander zu vergleichen, um dann Rückschlüsse auf den Einfluss von Neuroleptika bzw. deren Abwesenheit zu ziehen. Das gleiche Prinzip funktioniert dementsprechend auch für die Untersuchung anderer Merkmale.

Wichtig ist es hierbei grundsätzlich, die Heterogenität der Erkrankung Schizophrenie im Allgemeinen und die vielen unterschiedlichen Merkmale, die die Studien angeben, im Besonderen zu berücksichtigen und darüber hinaus die Komplexität der die Fragestellung betreffenden Themen anzuerkennen. – Es gibt viele Confounder, die Rückschlüsse zu den Auswirkungen einzelner Merkmale erschweren und deshalb muss jeweils eine robuste Zahl von Studien mit sich unterscheidenden Ausprägungsgraden zu den einzelnen Merkmalen vorliegen. Nur so lassen sich speziellere Fragen zum Einfluss einzelner Merkmale untersuchen.

Diejenigen Studien, die nach der Überprüfung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen wurden, wurden anschließend systematisch auf das Vorhandensein von bestimmten pathologierelevanten Informationen und Bildgebungsparametern überprüft und diese wurden, sofern sie angegeben wurden, in Form einer Excel-Tabelle festgehalten.

Zu den Inhalten gehören im Einzelnen:

- Das verwendete Paradigma (z.B. N-back etc.), gegebenenfalls mit den dazu gehörenden Teilbereichen der Aufgabenstellungen, und die hierfür jeweils

angegebenen Gruppenkontraste (z.B. stärkere Aktivierung bei an Schizophrenie Erkrankten als bei gesunden Kontrollpersonen: SCZ > CTRL).

- Medikationsstatus des Patientenkollektivs, d.h. wie viele Patienten mit Neuroleptika mediziert waren, mit welchen Präparaten und welcher Dosierung, sofern angegeben, oder ob Probanden Neuroleptika-naiv waren oder eine Ausschleichphase vor dem Experiment stattgefunden hatte. Des Weiteren das Vorhandensein von Ko-Medikationen, z.B. Benzodiazepinen, Sedativa oder Anticholinergika.
- Angaben zum Tabak- und Alkoholkonsum von Probanden sowie zum Konsum illegaler Drogen.
- Angaben zum Erkrankungsstadium wie bspw. Erstmanifestation oder chronische Schizophrenie.
- Angaben zu diagnostischen Subtypen wie bspw. paranoide oder hebephrene Schizophrenie und darüber, ob auch Probanden mit schizoaffektiven Störungen in das Kollektiv aufgenommen wurden mit den jeweils zugrundeliegenden Diagnosekriterien, z.B. DSM-IV oder ICD-10.
- Angaben zum Ersterkrankungsalter, der Krankheitsdauer in Jahren und der Anzahl von Episoden.
- Das Vorhandensein von Positiv- und Negativsymptomatik.
- Angaben zu psychiatrischer und somatischer Komorbidität.
- Eckdaten zu den Kollektivzusammensetzungen, nämlich Anzahl der Probanden, Alter und Geschlechtsverteilung der Probandengruppen und zum Intelligenzquotienten.

## **2.3 Erstellung der ALE-maps der differentiellen Hirnaktivierung bei Patienten mit Schizophrenie und Gesunden**

### **2.3.1 Zusammenstellung von Studien und Experimenten für die Berechnung mit ALE**

Ziel quantitativer Metaanalysen ist es, im Hinblick auf unterschiedliche Fragestellungen aussagekräftige und objektive statistische Zusammenfassungen über mehrere Studien hinweg zu erstellen. Im Falle der Arbeitsgedächtniskapazität ist es allerdings so, dass

viele Studien nicht nur *ein* Paradigma durchführen und nicht nur *einen* Gruppenkontrast präsentieren, sondern mehrere. So können bei einer Sternberg-Aufgabe Gruppenkontraste sowohl für die Enkodierungsphase (encoding) als auch für die Phase der Informationsaufrechterhaltung (maintenance) und die Wiedergabephase (retrieval) erstellt werden und auch jeweils für unterschiedliche Schwierigkeitsgrade, d.h. verschiedene loads. ALE bietet die Flexibilität, einen oder mehrere solcher Kontraste, je nach Fragestellung und Ergebnislage der Studien, für das Probandenkollektiv der jeweiligen Studie mit einzubeziehen im Sinne einer spezifischeren oder allgemeineren Berücksichtigung von Aspekten der Arbeitsgedächtnisprüfung. Wichtig bei der Auswahl von Kontrasten ist es auch zu berücksichtigen, dass keine unterschiedlichen Modalitäten gegeneinander kontrastiert werden, dass also zum Beispiel nicht eine akustische Darbietung von Stimuli mit einer visuellen Präsentation gegenübergestellt wird. Es wäre schwer, nachzuvollziehen, welchem zerebralen Verarbeitungsprozess in einem solchen Fall eine signifikante Aktivierung zuzuschreiben ist.

Letztlich wird bei jeder Kontrastierung eine Subtraktion durchgeführt. Wenn ein 2-back-Experiment (visuell) mit einem 0-back-Experiment (visuell) bei einem Probanden verglichen wird, werden die Aktivierungsniveaudaten des 0-back-Experiments von denen des 2-back-Experiments subtrahiert. Auf diese Weise können zerebrale Aktivierungen, die auf visuelle Verarbeitungsprozesse zurückzuführen sind oder auch solche, die auf einem subjektiven Unbehagen des Probanden angesichts der Experimentsituation im MRT oder auf nicht-arbeitsgedächtnisbezogenen psychopathologischen Phänomenen beruhen, „heraus subtrahiert“ werden. Und nur solche Hirnregionen bleiben als Ergebnis bestehen, die aus der Prozessierung der erhöhten Arbeitsgedächtnislast im N-back-Experiment resultieren. In diesem Sinne ist bei der Auswahl von Kontrasten für die quantitative Metaanalyse immer darauf zu achten, dass nur solche eingeschlossen werden, die eine Arbeitsgedächtnisprozessierung im Gruppenvergleich gesunde vs. erkrankte Probanden wiedergeben.

### **2.3.2 Anwendung statistischer Verfahren mit dem Programm „Brainmap GingerALE“**

Zur Durchführung der Metaanalyse wurde das Programm „Brainmap GingerALE 2.1.1“ verwendet. (Das Programm war/ ist frei erhältlich unter <http://www.brainmap.org/ale/>, mittlerweile in höherer Version, Stand 8.1.2016.)

Aktivierungskordinaten, die im Talairach Raum berichtet wurden, wurden mit Hilfe der SPM-Variante des Programms GingerALE (s.o.) in MNI-Koordinaten konvertiert. (Diese Funktion findet man unter „tools“ > „convert foci“.) Die resultierenden MNI-Koordinaten wurden anschließend für die Metaanalyse verwendet.

Die False-discovery-rate-Methode wurde zur Korrektur multipler Vergleiche mit einem Signifikanz-Schwellenwert von  $p < 0.01$  und einem Clustergrößen-Schwellenwert von  $100 \text{ mm}^3$  angewandt. Dabei kam die Implementierung von „Eickhoff (HBM, 2009)“ [35] mit der Maskengröße „less conservative (larger)“ zum Einsatz.

Bezüglich der Erstellung der ALE-maps siehe auch zum Vergleich eines ähnlichen methodischen Vorgehens eine Studie von Kühn et al. [40] über einen Resting-state-Vergleich zwischen Patienten mit Schizophrenie und solchen mit Depression mittels ALE.

### **2.3.3 Ergebnisdarstellung und Erstellung des Bildmaterials**

Nach Durchführung der Rechnungen stellt ALE die Ergebnisse folgendermaßen in Schriftform als „.txt-Datei“ dar: Neben einer Zusammenfassung von Eckdaten der in die Rechnung einbezogenen Studien wie Anzahl der Foci, Experimente und Versuchsteilnehmer insgesamt werden Daten zu den resultierenden ALE-Clustern geliefert. Dies sind die Clustergröße in  $\text{mm}^3$ , die Koordinaten von Extrempunkten und Zentren der Cluster in MNI sowie die Namen der entsprechenden anatomischen Strukturen und gegebenenfalls der zugehörigen Brodmann-Areale. Diese Daten sind das Herzstück quantitativer Metaanalysen mittels ALE und machen den wesentlichen Unterschied zu qualitativ-deskriptiven Metaanalysen zu differenzieller Hirnaktivierung aus.

Darüber hinaus können die Ergebnisse auch als Bilddaten repräsentiert werden. In dieser Arbeit wurden sie mit Hilfe des Programms „mricron“ auf einem hirnanatomischen Bild sichtbar gemacht.

(Das Programm kann unter <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/> kostenlos heruntergeladen werden, Stand 6.1.2016)

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Eingeschlossene Studien

Unter Berücksichtigung der in 2.1.2. festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 39 Studien als für die vorliegende Analyse passend identifiziert.

Von diesen geben 30 Studien Arbeitsgedächtniskontraste mit stärkeren Aktivierungen bei gesunden Kontrollpersonen gegenüber Probanden mit Schizophrenie an. Von diesen wiederum verwendeten 15 Studien Sternberg-Paradigmen oder Sternberg-ähnliche DMTS-Paradigmen. Für die vorliegende Analyse wurden allerdings zwei dieser Studien zu einer zusammengefasst, da sie auf ein *identisches* Probandenkollektiv zurückgreifen und *jeweils dasselbe* Sternberg-Paradigma verwenden. Lediglich die in den beiden Studien angegebenen Kontraste unterscheiden sich voneinander (z.B. in der einen Studie bezogen auf das Abrufen von Information und in der anderen bezogen auf die Enkodierung) und wurden deshalb zu einem Datensatz zusammengefügt. Es handelt sich um Koch et al. 2008 [41] und Schlösser et al. 2008 [42]. 14 Studien verwendeten N-back-Paradigmen und machten Angaben zu einer relativ stärkeren Aktivierung bei Gesunden gegenüber Patienten, außerdem verwendete eine Studie ein Zahlengenerierungsparadigma.

Areale relativ stärkerer Aktivierung an Schizophrenie Erkrankter gegenüber gesunden Probanden mit den jeweiligen Kontrasten werden dagegen in 24 Studien benannt. Hiervon verwendeten 12 Studien Sternberg-Paradigmen oder Sternberg-ähnliche DMTS-Paradigmen und 12 Studien arbeiteten mit N-back-Paradigmen.

Studien mit anderen Aufgabentypen, die zu den Ein- und Ausschlusskriterien passen, wurden nicht gefunden. Diese und weitere Angaben zu den eingeschlossenen Studien wie Bildgebungsmethoden, Modalitäten der Stimuluspräsentation, verwendete Kontraste mit der jeweils zugehörigen Anzahl von Aktivierungsfoci, Anzahl der Probanden sowie dem Erkrankungsstadium der Patienten sowie deren Medikationsstatus sind in den Tabellen 1 und 2 zu finden.

**Tabelle 1: Eingeschlossene Studien für die Untersuchung „Stärkere Hirnaktivierung bei gesunden Kontrollpersonen gegenüber Patienten mit Schizophrenie unter Berücksichtigung verschiedener Arbeitsgedächtnisparadigmen“.**

Studie	Bildgebungs- methode	Paradigma, Modalität und Aufgenommene Kontraste	Foci	N (SCZ/ CTRL)	Erkrankungsstadium	Medikation
Anticevic et al. 2013 [43] (basierend auf in press version 12.11.2011, jeweils gleiche Angaben)	fMRI	Sternberg (modifiziert) mit komplexen geometrischen Figuren, visuell Aufrechterhaltungsphase (Maintenance)	3	28/24	keine Angabe	Medikation für mind. 2 Wochen
Artiges et al. 2000 [44]	PET	Willkürliche Generierung der Zahlen 1-10, wobei dieselben Zahlen nicht wiederholt werden dürfen vs. Zählen der Zahlen 1-10 als Baseline bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten; 1 Zahl/ 1 Sekunde 1 Zahl/ 2 Sekunden 1 Zahl/ 4 Sekunden	6 6 2	8/8	Chronisch, Negativsymptomatik	„stabilisiert mit neuroleptischer Behandlung“
Avsar et al. 2011 [12]	fMRI	DMTS-Aufgabe, räumlich-visuell (sensomotorische Kontrollaufgabe als Baseline) Encode Delay Decision	5 8 8	10/8	Chronisch, mittlere Erkrankungsdauer 13,3 Jahre	Alle mit atypischen Antipsychotika, zwei mit zusätzlichen klassischen Antipsychotika
Bertolino et al. 2009 [45]	fMRI	N-back, visuell mit Ziffern 2-back vs. 0-back	7	46/90	-	„stabile pharmakologische Behandlung mit Antipsychotika für mindestens vier Wochen“

Brahmbhatt et al. 2006 [46]	fMRI	N-back, visuell mit Worten und Gesichtern; 2-back> Fixierung, Gruppe x Bedingung (Aufgabe, Fixierung) Interaktionen CTRL=SIB>SCZ (SIB: nicht erkrankte Geschwister von Patienten; dieses Kollektiv nicht in die Analyse aufgenommen.)	1	19/72	„stabile Symptome für mindestens 2 Wochen“	„mit atypischen Medikamenten behandelt“
Broome et al. 2009 [47]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back vs. 0-back	11	10/15	Erste psychotische Episode	7 mit Atypika für durchschnittl. 10 Tage
Brown et al. 2009 [48]	fMRI	Sternberg, visuell mit Ziffern, Wiedergabephase; Lineare BOLD-Antwort auf steigende Gedächtnislast (memory scanning parameter); Quadratische BOLD-Antwort auf steigende Gedächtnislast (memory scanning parameter); Quadratische BOLD-Antwort auf steigende Gedächtnislast (memory search parameter)	6 2 2	102/103	SCZ oder schizoaffektive Störung (keine Verteilungsangabe), „klinisch stabil“ und „milde Formen von Negativsymptomatik“	„Keine Änderung der Medikation in den letzten zwei Monaten“, keine weiteren Angaben
Callicott et al. 2000 [49]	fMRI	N-back, visuell mit Ziffern 0-/1- und 2-back, dynamische Antwort zum ganzen Load-Umfang	14	13/18	SCZ n=12; schizoaffektive Störung n=1; „mild bis moderat erkrankt“	Keine Information
Cannon et al. 2005 [50]	fMRI	Delayed-response-task, räumlich-visuell (Sternberg-ähnlich) Höhere AG-last (5 und 7 Lokalisationen)	1	11/12	„klinisch stabil“	Alle mit atypischen Antipsychotika
Choi et al. 2012 [51] (basierend auf in press-Version 25.4.2011, jeweils gleiche Angaben)	fMRI	Delayed-response task, räumlich-visuell Encoding; Maintenance	10 1	15/16	„klinisch stabil“	Alle mit atypischen Antipsychotika
Hamilton et al. 2009 [52]	fMRI	visuelle Präsentation abstrakter Designs (Sternberg-ähnlich)	5	20/38	„vergleichbar stabil“	Alle mit atypischen Antipsychotika

Henseler et al. 2009 [53]	fMRI	Sternberg Visuell mit Buchstaben, nicht-artikulatorische phonologische Maintenance; Räumlich-visuelle Maintenance	3 4	12/12	„klinisch stabil“	Alle mit atypischen Antipsychotika
Honey et al. 2003 [54]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back vs. 0-back	3	30/27	-	„mittlere Dosis typischer Antipsychotika 327,3 (+-205,3) mg/d Chlorpromazinäquivalente“
Johnson et al. 2006 [55]	fMRI	Sternberg, visuell mit Buchstaben, mittlere Load, Enkodierung; hohe Load, Enkodierung; hohe Load, Abfrage (retrieval)	2 3 4	18/18	Chronische SCZ, 2 mit schizoaffektiver Störung	Alle mit „stabil dosierter antipsychotischer Medikation“
Karch et al. 2009 [56]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back vs.- 0-back	13	61/61	„klinisch stabil“	57 mit atypischen und/oder typischen Antipsychotika
Koch et al. 2008* [41]	fMRI	Sternberg (modifiziert) mit Buchstaben, visuell; korrektes Abrufen (retrieval), korrektes Abrufen (Matching der Antwortzeiten)	4 7	41/41	Remission nach akuter psychotischer Episode	Atypische Antipsychotika
Koch et al. 2009 [57]	fMRI	Sternberg (modifiziert) mit Buchstaben, visuell; Enkodierung falsch gemerkter Elemente; fehlerhaftes Abrufen (retrieval)	9 5	55/55	Remission nach akuter psychotischer Episode	Atypische Antipsychotika
Kumari et al. 2006 [58]	fMRI	N-back mit Lokalisierung von Punkten, visuell 2-back vs. 0-Back,	1	13/13	chronisch (Dauer der med. Behandlung im Durchschnitt 9,31y) explizit leere Anamnese für Gewalttätigkeit	10 mit atypischen und 3 mit typischen Antipsychotika
Meisenzahl et al. 2006 [59]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben, 2-back vs. 0-back; 2-back vs. 0-back (verschwommener Hintergrund)	8 6	12/12	Keine Angaben zur Erkrankungsphase	9 unmediziert, 3 mit vorheriger wash-out Phase

Ortiz-Gil et al. 2011 [60]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back vs. baseline,	1	18/34	Patienten mit gut erhaltener kognitiver Funktion. „relative klinische Stabilität“	typische und atypische Antipsychotika
Pae et al. 2008 [61]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back vs Resting-state	10	12/11	Keine Angabe	Alle mit atypischen Antipsychotika
Pomarol-Clotet et al. 2008 [62]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back vs. baseline	3	32/32	Chronische SCZ, „relativ stabil“	Alle mit atypischen und/oder typischen Antipsychotika
Scheuerecker et al. 2008 [63]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben, 2-back > 0-back (schwarzer Hintergrund) 2-back > 0-back (verschwommener Hintergrund)	3	23/23	Unbehandelte SCZ	Unmediziert n=20, 3-tägige wash-out Phase n=3
Schlösser et al. 2008* [42]	fMRI	Sternberg (modifiziert) mit Buchstaben, visuell; Enkodierung Verzögerung (delay) ‚forward‘, richtige Antworten	4	41/41	Remission nach akuter psychotischer Episode	Atypische Antipsychotika
Sugranyes et al. 2012 [64] (basierend auf in press-Version 2012, jeweils gleiche Angaben)	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back > 0-back	13	22/19	Patientenalter 12-19y Erkrankungsbeginn vor dem 18. Lebensjahr, „klinisch stabil“	Alle mit atypischen Antipsychotika
Tan et al. 2005 [65]	fMRI	Sternberg, visuell mit Buchstaben; Maintenance; Manipulation + Maintenance, d.h. die Probe musste mit im Alphabet den Stimuli-Buchstaben nachstehenden Buchstaben verglichen werden	3	11/11	Erste Episode, klinisch stabilisiert	Alle mit atypischen Antipsychotika
Walter et al. 2007 [66]	fMRI	Neue Aufgabe, ähnlich Sternberg, visuell mit Buchstaben. Nur alphabetisch auf präsentierte, hervorgehobene Buchstaben folgende Buchstaben als Stimulus-Set (Manipulation), Load 3, ausschließliche korrekte Tests	8	15/17	-	14 mit atypischen Antipsychotika, 1 ohne Medikation

White et al. 2011 (I) [67]	fMRI	Sternberg, räumlich-visuell; Enkodierung, hohe Load	3	22/24	Erkrankungsbeginn im Jugendalter, Altersdurchschnitt 15y	Bis auf 1 Pat. alle mit atypischen Antipsychotika
White et al. 2011 (II) [68]	fMRI	Sternberg, visuell mit Zahlen retrieval	1	14/14	Erkrankungsbeginn im Jugendalter, Altersdurchschnitt 13,4 Jahre	12 von 14 mit atypischen Antipsychotika
Wykes et al. 2002 [69]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back > 0-back	10	12/6 (alle männlich)	Chronisch, „kognitive Schwierigkeiten und soziale Funktionsprobleme“	Typische Antipsychotika n=9; atypische Antipsychotika n=3

**Anmerkung:** In blau hervorgehoben sind diejenigen Studien, die für die spezifischere Untersuchung „**Stärkere Hirnaktivierung bei gesunden Kontrollpersonen gegenüber Patienten mit Schizophrenie unter Berücksichtigung von N-back Aufgaben**“ einbezogen wurden, in weinrot hervorgehoben hingegen diejenigen Studien zur „**Stärkere Hirnaktivierung bei gesunden Kontrollpersonen gegenüber Patienten mit Schizophrenie unter Berücksichtigung von Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen Delayed-match-to-sample-Aufgaben (DMTS)**“. Neben der Angabe zur Studienreferenz, Bildgebungsmethode und Anzahl von Patienten mit Schizophrenie und Gesunden werden Eckpunkte zur medikamentösen Behandlung und dem Erkrankungsstadium dargestellt, teils mit wörtlichen Studiendaten. Zu den von den Studien verwendeten Paradigmen werden die Stimulusdarbietungsmodalitäten sowie die eingeschlossenen Kontraste angegeben und für jeden Kontrast die Anzahl von zugehörigen Aktivierungsfoci.

\*Koch et al 2008 und Schlösser et al 2008 wurden in der Rechnung als *eine* Studie betrachtet, da jeweils die gleiche Aufgabe und ein identisches Probandenkollektiv vorliegen. In den beiden Studien werden lediglich unterschiedliche Kontraste dargestellt.

**Tabelle 2: Eingeschlossene Studien für die Untersuchung „Stärkere Hirnaktivierung bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen unter Berücksichtigung verschiedener Arbeitsgedächtnisparadigmen“.**

Studie	Bildgebungs- methode	Paradigma, Modalität und Aufgenommene Kontraste	Foci	N (SCZ/ CTRL)	Erkrankungsstadium	Medikation
Anticevic et al. 2013 [43] (basierend auf in press-Version 12.11.2011, jeweils gleiche Angaben)	fMRI	Sternberg (modifiziert) mit komplexen geometrischen Figuren, visuell; Aufrechterhaltungsphase (Maintenance)	1	28/24	keine Angabe	Medikation für mind. 2 Wochen
Avsar et al. 2011 [12]	fMRI	DMTS-Aufgabe, räumlich-visuell (sensomotorische Kontrollaufgabe als Baseline) Encodierung Delay Decision	2 3 1	10/8	Chronisch, mittlere Erkrankungsdauer 13,3 Jahre	Alle mit atypischen Antipsychotika, zwei mit zusätzlichen typischen Antipsychotika
Bertolino et al. 2006 [70]	fMRI	N-back, (zur Modalität: Verweis auf Studie, die nicht verfügbar ist), 1-back > 0-back und 2-back > 0-back, ANCOVA über die verschiedenen Loads	1	25/25	Keine Angabe	Erstbehandlung mit Olanzapin für 8 Wochen
Bor et al. 2011 [71]	fMRI	N-back Visuell mit Buchstaben, 2-back > 0-back; Visuell-räumlich, 2-back > 0-back	1 3	22/15	- (Patienten erhielten zuvor Training)	Atypische Antipsychotika
Brahmbhatt et al. 2006 [46]	fMRI	N-back, visuell mit Worten und Gesichtern; 2-back > Fixierung, Gruppe x Bedingung (Aufgabe, Fixierung) Interaktionen SCZ = SIB > CTRL, SCZ > SIB = CTRL, SIB > SCZ > CTRL (SIB - nicht erkrankte Geschwister von Patienten; dieses Kollektiv nicht in die ALE-Analyse aufgenommen.)	3 4 1	19/72	„stabile Symptome für mindestens 2 Wochen“	„mit antipsychotischen Medikamenten behandelt“

Callcott et al. 2000 [49]	fMRI	N-back, visuell mit Ziffern 0-, 1- und 2-back, dynamische Antwort zum ganzen Load-Umfang	7	13/18	SCZ n=12; schizoaffektive Störung n=1; „mild bis moderat erkrankt“	Keine Information
Choi et al. 2012 [51] (basierend auf in press-Version 25.4.2011, jeweils gleiche Angaben)	fMRI	Delayed-response task, räumlich-visuell (Sternberg-ähnlich); Encoding Maintenance Retrieval	2 3 4	15/16	„klinisch stabil“	Alle mit atypischen Antipsychotika
Ettlinger et al. 2011 [72]	fMRI	N-back, räumlich-visuell (Lokalisationen von Punkten) Über 0-back-, 1-back-, 2-back-Load hinweg; Group-by-Load Interaktion	3 2	45/19	„stabile Symptome“ für mindestens 3 Monate	Atypische Antipsychotika n=38, typische Antipsychotika n=6, unmediziert n=1
Henseler et al. 2009 [53]	fMRI	DMTS (Sternberg-ähnlich) räumlich-visuelle Maintenance	2	12/12	„klinisch stabil“	Alle mit atypischen Antipsychotika
Johnson et al. 2006 [55]	fMRI	Sternberg, visuell mit Buchstaben, Retrieval, mittlere Load; Retrieval, mittlere Load, perfect epochs	12 2	18/18	Chronische SCZ, 2 mit schizoaffektiver Störung	Alle mit „stabil dosierter antipsychotischer Medikation“
Kim et al. 2010 [73]	fMRI	DMTS, visuell-phonologisch mit Präsentation von Nonsense-Wörtern, (Sternberg-ähnlich), Aufrechterhaltung (maintenance) von korrekten Versuchen	3	12/13	Chronisch; SCZ oder schizoaffektive Störung nach DSM-IV	Alle mit atypischen Antipsychotika
Koch et al. 2007 [74]	fMRI	DMTS, visuell mit Buchstabenpaaren (Sternberg-ähnlich); Erstes Viertel der Abruheinheiten (Retrieval periods), d.h. ohne Übungseffekte	9	13/13	„Partielle Remission“	Atypische Antipsychotika für mind 14 Tage n=12, unmediziert n=1
Koch et al. 2009 [57]	fMRI	Sternberg (modifiziert), visuell mit Buchstaben; Aktive Aufrechterhaltung falsch erinnelter Items	3	55/55	Remission nach akuter psychotischer Episode	Atypische Antipsychotika

Meisenzahl et al. 2006 [59]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben, verschwommener Hintergrund, vor Behandlung 2-back vs. 0-back	4	12/12	Keine Angaben zur Erkrankungsphase	9 unmediziert 3 mit vorheriger wash-out Phase
Pae et al. 2008 [61]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back vs. Resting-state	11	12/11	Keine Angabe	Alle mit atypischen Antipsychotika
Perstein et al. 2001 [75]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 0-, 1-, 2- und 3-back für CTRL, 0-, 1-, und 2-back für SCZ, SCZ > CTRL, Gruppenhaupteffect, Gruppe x Load –Interaktion; 2-back verglichen mit 0-back und 1-back	1 1	17/16	Klinisch stabil	Alle mit konventionellen, injizierbaren Neuroleptika für mind. 2 Monate
Royer et al. 2009 [76]	fMRI	N-back, visuell mit Ziffern 2-back > 0-back	4	19/12	„mindestens einen Monat stabil“	„antipsychotische Medikation ohne Veränderung im vorhergehenden Monat“
Sabri et al. 2003 [25]	PET	N-back, visuell mit Ziffern 2-back > 0-back	9	11/10	Chronisch, klinisch stabil	„medizierte, ambulante Patienten“
Scheuerecker et al. 2008 [63]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben, 2-back > 0-back (schwarzer Hintergrund); 2-back > 0-back (verschwommener Hintergrund)	1 1	23/23	Unbehandelte SCZ	Unmediziert n=20, 3-tägige wash-out Phase n=3
Schlösser et al. 2008 [42]	fMRI	Sternberg (modifiziert) visuell mit Buchstaben; Verzögerung (delay) "forward" (Aufrechterhaltung von 3 Buchstaben)	1	41/41	Remission nach akuter psychotischer Episode	Atypische Antipsychotika
Tan et al. 2005 [65]	fMRI	Sternberg, visuell mit Buchstaben; Maintenance; Manipulation + Maintenance, d.h. die Probe musste mit im Alphabet den Stimuli-Buchstaben nachstehenden Buchstaben verglichen werden	6 5	11/11	Erste Episode, klinisch stabilisiert	Alle mit atypischen Antipsychotika

Walter et al. 2003 [77]	fMRI	N-back, visuell mit Buchstaben 2-back > 0-back	1	15/15	Paranoide SCZ n=10, desorganisierte SCZ n=2, residuale SCZ n=2, schizoaffektive Störung n=1; nach DSM-IV	Atypische Antipsychotika n=13, Haloperidol n=1, unmediziert n=1
Walter et al. 2007 [66]	fMRI	Neue Aufgabe, ähnlich Sternberg, visuell mit Buchstaben. Nur alphabetisch auf präsentierte, hervorgehobene Buchstaben folgende Buchstaben als Stimulus-Set (Manipulation), Load 2, ausschließlich korrekte Tests; Load 3, ausschließlich korrekte Tests	6 1	15/17	-	14 mit atypischen Antipsychotika, 1 ohne Medikation
White et al. 2011 (I) [67]	fMRI	Sternberg, räumlich-visuell; Enkodierung, mittlere Load; Retrieval, mittlere Load; Retrieval, hohe Load	10 4 4	22/24	Erkrankungsbeginn im Jugendalter, Altersdurchschnitt 15y	Bis auf 1 Pat. alle mit atypischen Antipsychotika

**Anmerkung:** In blau hervorgehoben sind diejenigen Studien, die für die spezifischere Untersuchung „**Stärkere Hirnaktivierung bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen unter Berücksichtigung von N-back-Aufgaben**“ einbezogen wurden, in weinrot hervorgehoben hingegen diejenigen Studien zur „**Stärkeren Hirnaktivierung bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen unter Berücksichtigung von Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen Delayed-match-to-sample-Aufgaben (DMTS)**“. Neben der Angabe zur Studienreferenz, Bildgebungsstadium dargestellt, teils mit wörtlichen Studienzitaten. Zu den von den Studien verwendeten Paradigmen Behandlung und dem Erkrankungsstadium dargestellt, teils mit wörtlichen Studienzitaten. Zu den von den Studien verwendeten Paradigmen werden die Stimulusdarbietungsmodalitäten sowie die eingeschlossenen Kontraste angegeben und für jeden Kontrast die Anzahl von zugehörigen Aktivierungsfoci.

Darüber hinaus sei darauf hingewiesen, dass es manche Studien aus bestimmten Arbeitsgruppen gibt, die ähnliche, aber nicht identische Probandenkollektive in ihre Studien eingeschlossen haben. Diese Studien können metaanalytisch nicht zu einer Studie zusammengefasst werden und auch nicht eine zugunsten einer anderen aus der Analyse ausgeschlossen werden, weshalb in solchen Fällen alle Studien separat für die quantitative Metaanalyse verwendet wurden.

Bezüglich der stärkeren Aktivierungen bei Gesunden ähneln sich die Probandenkollektive von White et al. 2011 (I) [67] mit denen von White et al. 2011 (II) [68] sowie die von Schlösser et al. 2008 [42] mit denen von Koch et al. 2009 [57]. Bezüglich der stärkeren Aktivierung bei Patienten sind die Probandenkollektive von Walter et al. 2003 [77] denen von Walter et al. 2007 [66] ähnlich sowie die von Schlösser et al. 2008 [42] denen von Koch et al. 2009 [57] und auch denen von Koch et al. 2007 [74].

### **3.2 Klinische Charakteristika und weitere Inhalte der Studien**

Fast alle eingeschlossenen Studien machen Angaben bezüglich des Medikationsstatus der Patienten, wobei diese sehr unterschiedlich ausfallen. Während teilweise die genaue Häufigkeit der Verwendung bestimmter Wirkstoffe, Dosierungen und durchschnittliche Chlorpromazinäquivalente der Verschreibungen genannt werden, teilen andere Studien lediglich mit, dass es sich bei den Probanden um medizierte Patienten handelte. Innerhalb der Ein- und Ausschlusskriterien gab es zwei Studien, die Probandengruppen bestehend aus nicht-medizierten Patienten oder solchen mit einer dem Experiment vorangehenden wash-out-Phase hatten, nämlich von Meisenzahl et al. [59] und Scheuerecker et al. [63]. Diese Anzahl der Studien ist nicht ausreichend, um metaanalytisch tragbare Ergebnisse für die Frage nach dem Einfluss der Medikation zu berechnen.

Es gibt lediglich eine (!) Studie, die Angaben zum Tabakkonsum der Probanden macht, nämlich von White et al. [67]. Die eingeschlossenen Studien geben regelmäßig an, dass keine Alkoholabhängigkeit bzw. kein Alkoholmissbrauch bei den Probanden vorliegt. Eine quantitative Metaanalyse bzgl. dieser Themen ist daher nicht möglich.

Die meisten eingeschlossenen Studien geben Daten zu bei ihnen verwendeten klinischen Scores an, z.B. PANSS [78], SANS und SAPS [79, 80] oder anderen standardisierten Tests zur Erhebung von Psychopathologie. In einer Studie überwiegt seitens der Patienten eine mittels des PANSS-Score erhobene Positivsymptomatik deutlich gegenüber der Negativsymptomatik [47], während bei zwei anderen Studien die Negativsymptomatik anhand des Scores deutlich ausgeprägter ist [58, 65]. Eine andere Studie nennt eine „ausgeprägte negative“ Symptomatik unter Angabe des SANS und SAPS-Scores [44]. Solange die Autoren die Probanden ihrer Studien nicht explizit einer bestimmten Psychopathologie zuordnen, ist es schwierig, allein anhand der Scores ein eindeutiges Überwiegen von Positiv- oder Negativsymptomatik abzuleiten. (Liegt ein solches vor, ist es auch naheliegend für die Autoren, dies zu erwähnen.) Aufgrund der seltenen Angaben von expliziter Positiv- oder Negativsymptomatik in den eingeschlossenen Studien wird im Rahmen dieser Dissertation der Einfluss von Positiv- oder Negativsymptomatik auf das AG-bezogene Aktivierungsniveau bei Schizophrenie nicht untersucht.

Bei den meisten Studien nahmen mehr männliche als weibliche Probanden teil. In drei Studien wurden ausschließlich Männer mit Schizophrenie untersucht, in vier Studien waren mindestens 85 % der Probanden mit Schizophrenie Männer. Meistens wurde ein Matching bezüglich der Geschlechtsverteilung bei den Kontrollgruppen durchgeführt. Keine der eingeschlossenen Studien untersuchte ausschließlich Frauen. Deshalb fehlen, insbesondere in Anbetracht der generellen Mehrheit männlicher Probanden in den Studien, Kontraststudien, um einen eventuellen Geschlechtseinfluss auf das zerebrale Aktivierungsniveau des AGs bei Schizophrenie metaanalytisch zu untersuchen.

Spezifizierungen zum klinischen Erkrankungsstadium der Probanden mit Schizophrenie werden oftmals nicht gemacht (13 Studien) oder beinhalten häufig lediglich „klinische Stabilität“ als Angabe (12 Studien). Probanden im Stadium einer expliziten Remission finden sich bei Schlösser et al. 2008 [42], Koch et al. 2008 [41] und Koch et al. 2009 [57], wobei die ähnliche bzw. gleiche Zusammensetzung der Probandenkollektive aus diesen Arbeitsgruppen zu beachten ist (siehe Kap. 3.1). Ein möglicher Einfluss des Remissionsstadiums auf das zerebrale Aktivierungsniveau lässt sich daher nicht metaanalytisch untersuchen. Vereinzelt nennen Studien klinische Charakteristika wie erste Krankheitsepisode, früher Erkrankungsbeginn, partielle Remission oder auch

unbehandelte Schizophrenie und vier Studien geben eine chronische Schizophrenie an. Diese wenig umfangreiche Datenlage lässt einen sinnvollen Gebrauch einer ALE-Analyse mit einem Fokus auf das klinische Stadium von Schizophrenie nicht zu.

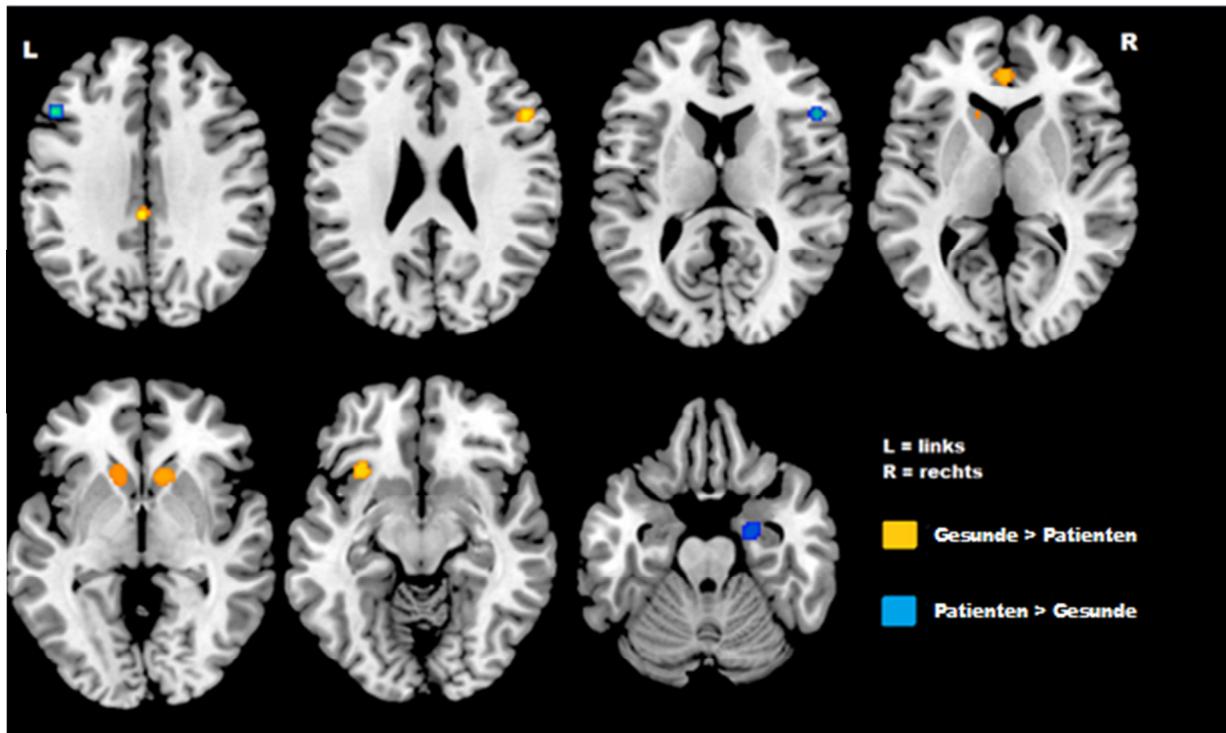
### **3.3 ALE-maps zur differentiellen Hirnaktivierung bei Gesunden und Patienten mit Schizophrenie**

#### **3.3.1 Differentielle Hirnaktivierung über alle Arbeitsgedächtnistests hinweg**

Über alle eingeschlossenen Arbeitsgedächtnisparadigmen hinweg zeigt die vorliegende ALE-Analyse für den Kontrast gesunde Kontrollpersonen vs. Patienten bei einem Clustergrößen-Schwellenwert von 100mm<sup>3</sup> verschiedene zerebrale Areale, in denen auf Seiten der Kontrollpersonen relativ stärkere zerebrale Aktivierungen gegenüber den Patienten auftreten. Insgesamt greifen die eingeschlossenen Studien auf Daten von 1576 Probanden zurück und liefern 237 Aktivierungsfoci. Das größte Volumen eines solchen Areals liegt hierbei in der Region des linken Nucleus caudatus vor, wobei sich auch im rechten Nucleus caudatus eine relativ stärkere Aktivierung zeigt. Am anterioren Gyrus cingulum zeigt sich, vor allem linksbetont, aber auch rechts, eine weitere stärkere Aktivierung. Darüber hinaus stellt sich ein zusätzliches Areal dar, das sowohl den linken inferioren frontalen Gyrus und die linke Insula, als auch das linke Claustrum beinhaltet. Relativ stärkere Aktivierungen finden sich im Gebiet des mittleren und inferioren frontalen Gyrus rechts und außerdem im Gyrus cingulum links.

Für die Gesamtheit der eingeschlossenen AG-Tests zeigen auch Probanden mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollpersonen Hirnareale mit relativ stärkerer Aktivierung. (1023 Probanden und 142 Aktivierungsfoci). Drei Areale stärkerer Aktivierung liegen für diesen Kontrast vor: Zum einen im Bereich der rechten Amygdala und des rechten parahippocampalen Gyrus, zum anderen im inferioren und mittleren frontalen Gyrus rechts und schließlich im mittleren frontalen und präzentralen Gyrus links.

Eine visuelle Veranschaulichung der genannten Areale gibt Abb. 6 und zusätzliche Spezifizierungen wie Brodmann-Areale, Clustergrößen und vor allem MNI-Koordinaten der Cluster-Zentren zeigt Tab. 3.



**Abbildung 6:** ALE-maps der differentiellen Hirnaktivierung zwischen Patienten mit Schizophrenie und Gesunden über alle eingeschlossenen Arbeitsgedächtnisparadigmen hinweg, dargestellt in Transversalschnitten.

**Tabelle 3:** ALE-Cluster der differentiellen Hirnaktivierung zwischen Patienten mit Schizophrenie und Gesunden über alle eingeschlossenen Arbeitsgedächtnisparadigmen hinweg (Clustergrößen-Schwellenwert: 100mm<sup>3</sup>)

Anatomische Region	Brodmann-Areal	Koordinaten in MNI			Volumen in mm <sup>3</sup>
		x	y	z	
<b>Kontrollen &gt; Patienten</b>					
Nucleus caudatus links	-	-13	20	-2	520
Nucleus caudatus rechts	-	12	19	-2	280
Anteriores cingulum links, teils auch rechts	32/24	0	42	6	240
Inferiorer frontaler Gyrus links, Insula links, Claustrum links	13/47	-32	21	-10	232
Mittlerer u. inferiorer frontaler Gyrus rechts	9/46	49	20	26	192
Gyrus cingulum links	23/31	-3	-33	32	112
<b>Patienten &gt; Kontrollen</b>					
Amygdala u. parahippocampaler Gyrus rechts	34	23	-7	-21	352
Inferiorer u. mittlerer frontaler Gyrus rechts	45/ 46/ 44	51	22	12	152
Mittlerer frontaler u. präzentraler Gyrus links	9	-48	22	34	128

### **3.3.2 Differenzielle Hirnaktivierung bei Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen Delayed-match-to-sample-Aufgaben.**

Zur genaueren Betrachtung von AG-Test-Subtypen und ihrem Einfluss auf die differentielle Hirnaktivierung bei Patienten und Gesunden zeigen unsere quantitativen Metaanalysen für den Kontrast gesunde Kontrollpersonen vs. Patienten mit Schizophrenie bei der Bearbeitung von Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen DMTS-Aufgaben relativ stärkere Aktivierungen bei den Kontrollpersonen in folgenden Arealen: Linker Nucleus caudatus, linker, teils auch rechter anteriorer Gyrus cingulum, rechter Nucleus caudatus sowie in einem Gebiet, das sich aus dem linken inferioren frontalen Gyrus, der linken Insula und dem linken Claustrum zusammensetzt. Ein weiteres Areal stärkerer Aktivierung zeigt sich im linken Gyrus cingulum. (805 Probanden und 118 Foci)

Probanden mit Schizophrenie hingegen zeigen bei Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen DMTS-Aufgaben stärkere Aktivierungen in einem Areal in der rechten Amygdala und dem rechten parahippocampalen Gyrus, außerdem in einem Areal im linken inferioren parietalen Lobulus und darüber hinaus in einem Areal, das im linken superioren und mittleren temporalen Gyrus gelegen ist. (542 Probanden und 84 Foci.)

Zur Visualisierung und für weitere Cluster-Daten siehe Abb. 7 und Tab. 4.

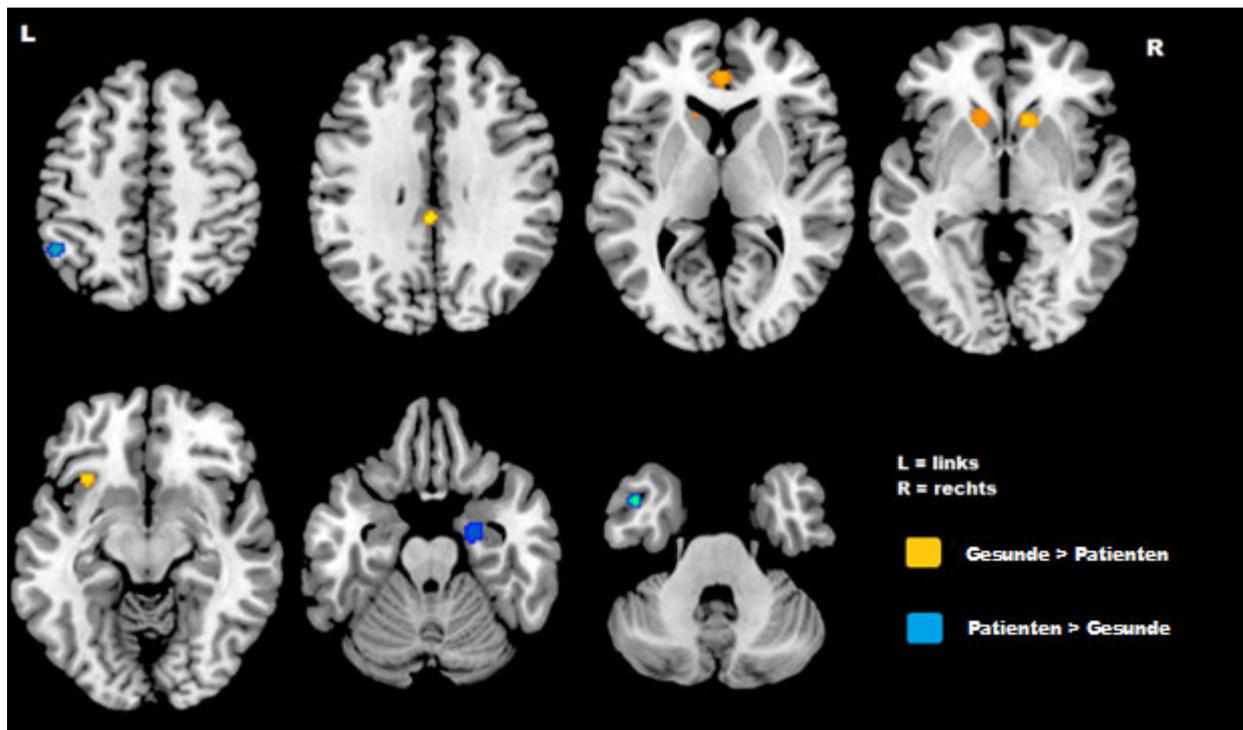


Abbildung 7: ALE-maps der differentiellen Hirnaktivierung zwischen Patienten mit Schizophrenie und Gesunden bei Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen Delayed-match-to-sample-Aufgaben, dargestellt in Transversalschnitten.

Tabelle 4: ALE-Cluster der differentiellen Hirnaktivierung zwischen Patienten mit Schizophrenie und Gesunden bei Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen Delayed-match-to-sample-Aufgaben (Clustergrößen-Schwellexwert: 100mm<sup>3</sup>)

Anatomische Region	Brodmann-Areal	Koordinaten in MNI			Volumen in mm <sup>3</sup>
		x	y	z	
<b>Gesunde &gt; Patienten</b>					
Nucleus caudatus links	-	-13	21	-2	384
Anteriores Cingulum links, teils auch rechts	32/ 24	0	42	6	240
Nucleus caudatus rechts	-	12	20	-3	208
Inferiorer frontaler Gyrus links, Insula links, Claustrum links	47/ 13	-32	21	-9	112
Gyrus cingulum links	23/ 31	-3	-33	32	112
<b>Patienten &gt; Gesunde</b>					
Amygdala u. parahippocampaler Gyrus rechts	34	23	-7	-21	368
Inferiorer parietaler Lobulus links	40	-48	-50	51	152
Superiorer u. mittlerer temporaler Gyrus links	38/ 21	-43	8	-35	112

### 3.3.3 Differentielle Hirnaktivierung bei N-back-Aufgaben

Bezüglich der N-back-Paradigmen zeigt die durchgeführte ALE-Analyse relativ stärkere Aktivierungen bei Gesunden gegenüber Patienten zum einen in der rechten Insula und dem rechten inferioren frontalen Gyrus und zum anderen im linken Thalamus, dem linken Nucleus lentiformis sowie dem linken medialen und lateralen Globus pallidus. Des Weiteren findet sich eine stärkere Aktivierung im rechten mittleren frontalen Gyrus und eine weitere in der rechten Insula und schließlich im rechten superioren und medialen frontalen Gyrus. (755 Probanden, 105 Foci.)

Zwei Areale relativ stärkerer Aktivierung von Patienten gegenüber Gesunden finden sich: Einmal im rechten inferioren und mittleren frontalen Gyrus und außerdem im linken mittleren frontalen Gyrus und linken präzentralen Gyrus (481 Probanden, 58 Foci).

Zur Visualisierung und für weitere Cluster-Daten siehe Abb. 8 und Tab. 5.

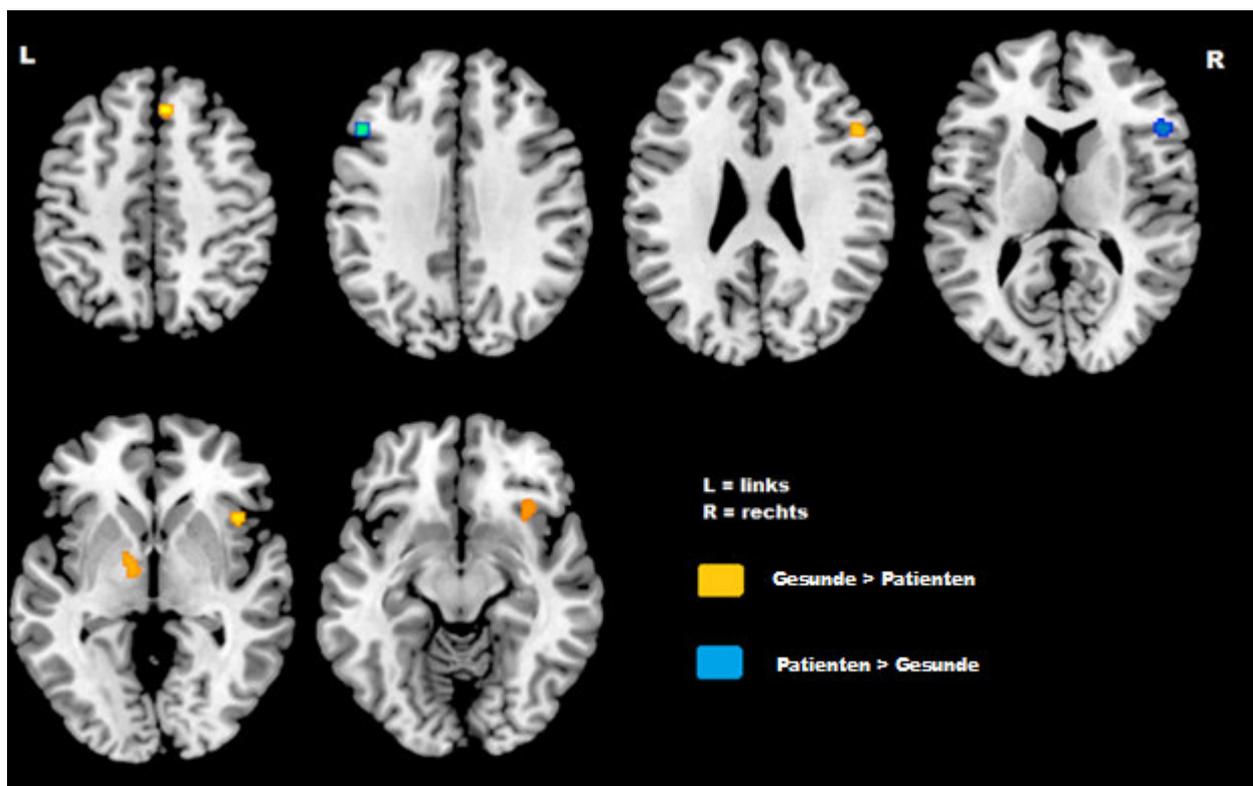


Abbildung 8: ALE-maps der differentiellen Hirnaktivierung zwischen Patienten mit Schizophrenie und Gesunden bei N-back-Aufgaben, dargestellt in Transversalschnitten.

**Tabelle 5: ALE-Cluster der differentiellen Hirnaktivierung zwischen Patienten mit Schizophrenie und Gesunden bei N-back-Aufgaben** (Clustergrößenschwellenwert: 100mm<sup>3</sup>)

Anatomische Region	Brodmann-Areal	Koordinaten in MNI			Volumen in mm <sup>3</sup>
		x	y	z	
<b>Kontrollen &gt; Patienten</b>					
Insula rechts, inferiorer frontaler Gyrus rechts	47/ 13	33	23	-11	176
Thalamus links, Nucleus lentiformis links, medialer u. lateraler Globus pallidus links	-	-11	-6	-2	176
Mittlerer frontaler Gyrus rechts	9/ 46	50	22	26	160
Insula rechts	13	42	19	-3	128
Superiorer u. medialer frontaler Gyrus rechts	8	6	31	47	128
<b>Patienten &gt; Kontrollen</b>					
Inferiorer u. mittlerer frontaler Gyrus rechts	45/ 46/ 44	51	23	12	176
Mittlerer frontaler Gyrus links u. präzentraler Gyrus links	9	-48	22	34	176

## **4 Diskussion**

Zunächst soll in diesem Kapitel die in dieser Arbeit verwendete Methodik diskutiert werden. Zur Interpretation und Diskussion der gefundenen Areale mit differentieller Hirnaktivierung zwischen Patienten mit Schizophrenie und Gesunden sollen außerdem die physiologischen Funktionen dieser Areale beleuchtet werden. Davon ausgehend werden dann Implikationen von möglichen Dysfunktionen dieser Areale im Kontext des Arbeitsgedächtnisdefizits und der Psychopathologie bei Schizophrenie erörtert. Anschließend folgt ein Vergleich der Ergebnisse mit denen ähnlicher Vorgängerstudien. Zuletzt werden weitere Forschungsfragen anhand der Diskussion gestellt und Limitationen der hier vorgelegten Studie diskutiert.

### **4.1 Zu der angewendeten Methodik**

Wie in Kap. 1.3.4 dargelegt, stellen quantitative Metaanalysen mittels ALE eine etablierte Methode dar. Von zentraler Bedeutung bei Metaanalysen ist vor allem eine klare Definition von Ein- und Ausschlusskriterien. Dies ist nach Meinung des Autors in der vorliegenden Studie gegeben (siehe Kap. 2.1.2). Außerdem sind die eingeschlossenen Studien umfangreich zusammengefasst und dargestellt und damit möglichst nachvollziehbar gemacht (siehe Kap. 3.1). Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Metaanalyse muss jedoch immer berücksichtigt werden, wie viele Variablen in die Analysen eingehen. Die Schizophrenie ist eine komplexe Erkrankung (siehe Kap. 1.1), das Arbeitsgedächtnis ist ebenfalls ein komplexes Konstrukt (siehe Kap. 1.2) und die Methoden funktioneller Bildgebung an sich sind zusätzlich ebenfalls sehr vielschichtig (vgl. Kap. 1.3). Es gibt also grundsätzlich viele Faktoren, die die Ergebnisse in dieser Studie beeinflussen und ihr jeweiliger Einfluss ist nicht immer eindeutig nachvollziehbar.

Bei den Ein- und Ausschlusskriterien wurde zwar ein hohes Maß an Genauigkeit angestrebt, dennoch gibt es Faktoren, die nicht berücksichtigt wurden. Zum Beispiel wird in der hier vorgelegten Studie nicht berücksichtigt, ob die gesunden und erkrankten Probandengruppen der eingeschlossenen Studien einander anhand ihrer Testleistungen angepasst wurden. Der Einfluss von Testleistungsunterschieden kann deshalb hier nicht beurteilt werden. Wie in Kapitel 1.3.2. beschrieben, gibt es mit der „umgedreht U-förmig“ verschobenen Aktivierungskurve zwischen Patienten und

Gesunden in Abhängigkeit von der Arbeitsgedächtnislast bereits eine fachlich-diskursive Auseinandersetzung mit dem Einfluss von Performance-Unterschieden. Diese Studie konzentriert sich stattdessen auf für das AG relevante dysfunktionale zerebrale Schlüsselregionen und Netzwerke bei Schizophrenie, die sich metaanalytisch robust darstellen lassen. (Zur möglichen zukünftigen methodischen Herangehensweise an die Performance-Unterschiede, siehe Kap. 4.4.)

## **4.2 Zur Rolle der differentiell aktivierten Hirnareale**

### **4.2.1 Zur Rolle des präfrontalen Kortex und des anterioren Gyrus cingulum**

Smith et al. [81] stellten 1999 ein mögliches zerebrales Netzwerk der physiologischen Verarbeitung von Arbeitsgedächtnisanforderungen vor. Danach aktiviere die Speicherung von verbalem Material das Broca-Areal gemeinsam mit dem linken supplementärmotorischen Kortex und prämotorischen Arealen. Die Speicherung von räumlicher Information aktiviere den rechten prämotorischen Kortex und die von Objekt-Informationen weitere präfrontale Areale. Die *übergeordneten* fundamentalen exekutiven Funktionen der selektiven Aufmerksamkeit und des Task-Managements, die im Sinne des Arbeitsgedächtniskonzepts die o.g. Informationen bearbeiten und modifizieren, würden jedoch den ACC und den DLPFC aktivieren. Ein prinzipiell ähnliches Verteilungsmuster übergeordneter exekutiver Funktion schlugen Aron et al. [82] vor mit der Aufrechterhaltung von Zielen durch den linken lateralen präfrontalen Kortex (PFC), dem Detektieren von Konflikten durch den ACC und der Suppression irrelevanter Antworten durch den rechten inferioren frontalen Kortex. So könne man die Inhibition durch den PFC als eine Top-Down-Kontrolle subkortikaler und posteriorer Strukturen betrachten. Gegenwärtig bleibt die Idee vom PFC als Lokalisation zentraler Exekutivfunktionen hochaktuell. Funahashi et al. [83] zeigen anhand einer Zusammenfassung von Läsionsstudien des PFC ein unverändertes Langzeitgedächtnis und unveränderte motorische und perzeptive Funktionen auf und weisen gleichzeitig auf das Vorhandensein von Dysexekutivsyndromen im Falle solcher Läsionen hin. Auch funktionelle Bildgebungsstudien hätten demnach gezeigt, dass der PFC verschiedene neurale Systeme in anderen kortikalen und subkortikalen Regionen koordiniere und kontrolliere, d.h., dass er Top-Down-Kontrolle durchführe. Bezogen auf das AG sei der PFC als Ort der zentralen Exekutive des Baddeley'schen Arbeitsgedächtnismodells

denkbar (siehe Kap. 1.2.1). Das Arbeitsgedächtnissystem des PFC könne als „general-purpose information processing-system“ verstanden werden und kontrolliere andere *modalitätsspezifische* Arbeitsgedächtnissysteme, die in den jeweiligen modalitätsspezifischen Hirnarealen lokalisiert seien. Diese würden wiederum mit dem General-purpose-System, also Strukturen des PFC interagieren.

In welchem Verhältnis stehen nun diese Konzepte vom PFC (bzw. genauer vom DLPFC und ACC) als neurale Korrelate einer Top-Down-Kontrolle von Arbeitsgedächtnisfunktionen zu den Ergebnissen der hier vorgelegten Studie?

Über die AG-Paradigmen hinweg und bei den Sternberg-Aufgaben und ähnlichen DMTS-Aufgaben fällt bei Patienten eine relativ schwächere Aktivierung des linken und teils auch des rechten ACC auf, nicht jedoch bei den N-back-Aufgaben. Dem ACC werden – neben den weiter oben schon grob beschriebenen Funktionen - Aufgaben in weitreichenden und auch sehr unterschiedlichen Funktionsgebieten zugeschrieben, z.B. bei Exekutivfunktionen, viszeromotorischer Kontrolle und im Rahmen von emotionalen Modulationen [84, 85]. Weston [86] ordnet dem ACC bezogen auf derart unterschiedliche Funktionsbereiche die *übergeordnete Funktion* der Repräsentation von „active requirements“ zu, d.h. von akuten Zuständen mit Reaktionsbedarf wie z.B. der Veränderung der Homöostase, Schmerz, Lust, Abhängigkeit und Kognition. Die ACC-Aktivierung beginne dabei zu einem frühen Zeitpunkt der Prozessierung und beeinflusse proaktiv die weitere Prozessierung in Effektorregionen. Was die Exekutivfunktionen des ACC betrifft, zählt Gasquoine [84] hierzu u.a.: Aufmerksamkeit, kognitive Kontrolle, AG und Ziel-gerichtetes Verhalten.

Diese Auflistung von kognitiven Funktionen ist als solche noch wenig spezifisch. Es gibt jedoch verschiedene Erklärungsansätze - u.a. von Gasquoine (s.o.) selbst - welche die Rolle des ACC in solch unterschiedlichen kognitiven Funktionsbereichen genauer charakterisieren und die sich gegenseitig ergänzen und untermauern. So sprechen Shenhav et al. [87] von einer generellen Übereinkunft der wissenschaftlichen Gemeinschaft bezüglich der Beteiligung des ACC, genauer des dorsalen anterioren Gyrus cingulum, an kognitiver Kontrolle. Diese definieren sie als einen Satz von Mechanismen, die notwendig sind zur Verfolgung eines Ziels, insbesondere in Anbetracht von ablenkenden Faktoren und konkurrierenden Antwortmöglichkeiten. Kognitive Kontrolle grenzen die Autoren dabei ab von automatisierten Prozessen. Der Bedarf nach kognitiver Kontrollsteigerung werde erhöht durch (Antwort-) Konflikte,

Antwortverzögerungen, Fehler, negatives Feedback und das Empfinden von Schmerz, welche allesamt als Parameter von task-performance genannt werden. Die Rolle des ACC bestehe in diesem Rahmen vor allem in einer Art Kosten-Nutzen-Analyse der kognitiven Kontrolle. Van Veen und Carter [88] schreiben dem ACC ebenfalls eine *übergeordnete kognitive Funktion* zu und unterlegen eine so genannte Konflikt-Theorie, die eine ACC-Aktivierung als Antwort auf einen Konflikt zwischen „incompatible streams of information processing“ postuliert. Der ACC zeige Konflikte während der Prozessierung von Informationen auf und alarmiere andere Systeme der Top-Down-Kontrolle zur Lösung der Konflikte. Im Rahmen der „Conflict-monitoring-hypothesis“ schreiben auch Botvinick et al. [89] dem ACC eine Rolle bei der Verstärkung von Top-Down-Monitoring zu. Der ACC zeige insbesondere eine ausgeprägte Antwort auf das Vorhandensein von Fehlern bei kognitiven Anforderungen. Eine höhere Aktivierung gebe es besonders im Zusammenhang mit der Verlangsamung von Reaktionszeiten bei kognitiven Aufgaben. Diese Verlangsamung zum Zwecke der Fehlerminimierung könne als Konsequenz des Konflikt-Monitorings des ACC betrachtet werden und dessen Aktivität könnte mit einer darauf folgenden Verschiebung der kognitiven Kontrolle verbunden sein. Eine ACC-Aktivierung trete vor allem bei kognitiv schwierigen Aufgaben auf. Holroyd et al. [90] schreiben dem ACC ebenfalls eine Erhöhung der Top-Down-Kontrolle bei Antwort-Konflikten zu.

Die hier beschriebene übergeordnete Funktion des ACC bezogen auf kognitive Funktionen, aber auch bezogen auf die anderen o.g. Funktionsbereiche lassen sich gut mit Gasquoines' [84] Fazit zusammenfassen: „In summary, ACC contributes to behavior by modifying responses especially in reaction to challenging cognitive and physical states that require additional effortful cognitive control.“

Im Rahmen der hier vorgelegten quantitativen Metaanalyse lässt sich die relative zerebrale Minderaktivierung des ACC auf Seiten von Probanden mit Schizophrenie im AG-Zusammenhang gut als Dysfunktion dieses Hirnareals interpretieren. In diesem Sinne könnte die Erhöhung kognitiver Kontrolle, d.h. der Top-Down-Kontrolle zur Bearbeitung von AG-Paradigmen misslingen, insbesondere bei steigendem Schwierigkeitsgrad der Aufgaben. So schreiben auch Van Veen und Carter [88] vom vielfachen Nachweis verminderter ACC-Aktivität bei an Schizophrenie Erkrankten durch PET und fMRI-Studien und diskutieren einen Zusammenhang von ACC-Dysfunktion und einer verminderten kognitiven Kontrolle bei Schizophrenie.

Wenn man die Schizophrenie generell als „challenging cognitive (...) states“ betrachtet (s.o., Zitat Gasquoine), so könnte eine mangelnde ACC-Aktivierung als unzureichende Reaktion auf diesen Gesamtzustand möglicherweise auch eine veränderte Kognition und Arbeitsgedächtnisdefizite mit sich bringen. Dadurch ließen sich diese zentralen Aspekte schizophrener Psychopathologie zumindest in Teilen erklären. (Zum Beispiel formale Denkstörungen und ein verändertes Sprachverständnis, siehe Kap. 1.2.3.) Interessant wäre es in diesem Zusammenhang zu untersuchen, ob ACC-Dysfunktionen auch im Rahmen von Halluzinationen, Wahnstimmung oder anderen Psychopathologien der Schizophrenie auftreten und möglicherweise eine eingeschränkte Bewertung solchen Erlebens bedingen. Ein dysfunktionaler ACC könnte neben einer verminderten Arbeitsgedächtniskapazität auch eingeschränkte Bewältigungsstrategien solcher Psychopathologien mit sich bringen.

Von der eingangs dieses Kapitels beschriebenen Koaktivierung von ACC und DLPFC wird auch in anderen ACC-Reviews berichtet. So schreibt Weston [86], dass der ACC zusammen mit dem DLPFC Prozessierungen in anderen Hirnarealen einleitet und Gasquoine [84] nennt Koaktivierungen mit dem DLPFC vor allem bei kognitiven Aufgaben. In diesem Zusammenhang ist es erstaunlich, dass der DLPFC in der hier durchgeführten Analyse bei den Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen DMTS-Aufgaben *keine* relativ schwächere Aktivierung bei den Patienten zeigt. Bei den N-back-Aufgaben hingegen findet sich bei den Patienten eine solche relativ schwächere Aktivierung im Bereich des rechten DLPFC und interessanterweise in unmittelbarer kaudaler Nachbarschaft dazu auch ein Areal mit relativ *stärkerer* Aktivierung.

Minzenberg et al. [37] diskutieren die Kompensation eines DLPFC-Defizits bei Probanden mit Schizophrenie im Rahmen von Exekutivfunktionen durch ventrale, mediale und posteriore kortikale Regionen. Eine kompensatorisch relativ stärkere Aktivierung in diesen Bereichen konnte in der hier vorgelegten N-back-Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Es ist jedoch denkbar, dass die bei den N-back-Aufgaben auftretenden relativ stärkeren Aktivierungen im Bereich des inferioren/ mittleren frontalen Gyrus rechts und im Bereich des mittleren frontalen/ präzentralen Gyrus links Kompensationsstrategien für eine DLPFC-Dysfunktion darstellen.

An diesem Punkt lässt sich zusammenfassend festhalten, dass bei Schizophrenie Defizite des ACC und DLPFC im Zusammenhang mit der Arbeitsgedächtnislast vorliegen. Diese Defizite sind gut vereinbar mit einer defizitären Top-Down-Kontrolle.

Allerdings treten die Veränderungen von ACC und DLPFC *nicht* obligatorisch bei allen Arbeitsgedächtnisanforderungen auf, sondern in Abhängigkeit des verwendeten Aufgabentyps. Die Tatsache, dass eine veränderte DLPFC-Funktion nicht zwangsläufig bei allen AG-Tests zum Vorschein kommt, ist erstaunlich, vor allem, weil dieser Hirnregion in der bisherigen Diskussion eine so große Bedeutung für das AG-Defizit bei Schizophrenie zugeschrieben wurde (vgl. Kap. 1.3.2). Dies ist möglicherweise das wichtigste Ergebnis der hier vorgelegten quantitativen Metaanalyse.

#### **4.2.2 Zur Rolle der Nuclei caudati**

Die beidseitigen Nuclei caudati sind in dieser Studie die Hirnareale mit den größten Volumina relativ schwächerer Aktivierung bei Schizophrenie.

Seeger [91] stellt in diesem Zusammenhang ein interessantes neurales Netzwerk vor, und zwar eine kortikostriatale Schleife, der eine zentrale Rolle im Rahmen von Lernprozessen, insbesondere exekutiven Prozessen zugeschrieben wird: Der DLPFC und der posteriore parietale Kortex sind demnach mit dem Caput nuclei caudati verknüpft, dieser wiederum mit dem Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticulata, welche verknüpft sind mit dem Thalamus, von dem aus sich der Kreis durch eine Verknüpfung mit dem DLPFC und dem posterioren parietalen Kortex wieder schließt. Die relative zerebrale Minderaktivierung bei Schizophrenie in zwei Arealen allein dieses Schaltkreises (DLPFC und Nucleus caudatus) passt gut zu der Annahme, dass kognitive Funktionen meist in *Netzwerken* verschiedener Hirnareale organisiert sind und dass Arbeitsgedächtnisdefizite in zerebralen Netzwerkstörungen begründet sind [11, 36].

Dabei ist es besonders interessant, dass die Nuclei caudati nicht „einfach nur“ als Knotenpunkte in einem Schaltkreis exekutiver Funktionen genannt werden, sondern dass ihnen auch eine besondere Funktion im Zusammenhang mit dem AG zukommt. Dahlin et al. [92] beschreiben eine striatale Aktivierungszunahme nach einer Arbeitsgedächtnistrainingsperiode im Vergleich zum Ausgangsbefund der untersuchten Gruppe vor Beginn des Trainings. (Zur Nomenklatur sei an dieser Stelle erwähnt, dass sich das Striatum aus dem Putamen und dem Nucleus caudatus zusammensetzt [93].) Kühn et al. [94] bestätigen diesen Befund und spezifizieren ihn dahingehend, dass das

striatale Aktivierungsniveau in Abhängigkeit von der AG-Trainingsdauer die Form eines umgedrehten „U“ aufweist.

Eine verminderte Aktivierung bei Schizophrenie in diesem Bereich ist vereinbar mit zwei Interpretationen: Geht man davon aus, dass verschiedene Arbeitsgedächtnisanforderungen des Alltags einem automatischen Training der Arbeitsgedächtniskapazität gleichkommen, so könnte einerseits ein dysfunktionaler Nucleus caudatus eine eingeschränkte Trainingsmöglichkeit des AGs für an Schizophrenie Erkrankte mit sich bringen. Dies könnte sich in einer verminderten Arbeitsgedächtniskapazität niederschlagen. Andererseits wäre es auch denkbar, dass aufgrund einer Dysfunktion anderer Strukturen grundsätzlich eine eingeschränkte Arbeitsgedächtniskapazität bei Schizophrenie vorliegt, weshalb Trainingssituationen des Alltags nicht in dem Maße mit einer Steigerung der Kapazität einhergehen wie bei Gesunden. Der Nucleus caudatus könnte auch aus diesem Grund bei Patienten insgesamt relativ schwächer aktiviert werden.

#### **4.2.3 Zur Rolle der inferioren frontalen Gyri**

Über die verschiedenen AG-Paradigmen hinweg zeigt sich eine relativ schwächere Aktivierung bei Probanden mit Schizophrenie im Bereich des inferioren frontalen Gyri (IFG) links. Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass der IFG bei N-back-Aufgaben *rechtsseitig* relativ schwächer aktiviert wird als bei Gesunden. Im Gegensatz dazu wird bei Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen DMTS-Aufgaben der *linke* IFG, gemeinsam mit der Insula, relativ schwächer aktiviert.

Auf funktioneller Ebene wird dem rechten IFG im Rahmen der Top-down-Kontrolle des PFC insbesondere eine Inhibitionsfunktion zugeschrieben, d.h. eine Rolle bei der Unterdrückung inadäquater Antworten und nicht mehr relevanter Aufgabenstellungen, z.B. nach einem Wechsel von gestellten Aufgabentypen [82]. Die linke anteriore Insula liegt in direkter Nachbarschaft zum linken IFG und wird als zentrale Lokalisation für *artikulatorische Planungsprozesse* im Rahmen von Sprachproduktion beschrieben [95]. Die linke Insula und der linke IFG sind Teil eines relativ schwächer aktivierten Hirnareals der Patienten bei den Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen DMTS-Aufgaben. Ein Defizit dieser beiden Exekutivfunktionen bei den Erkrankten könnte durch Abhängigkeit von *aufgabenspezifischen Anforderungen* bei N-back- Aufgaben

und bei Sternberg-/ DMTS- Paradigmen zum Vorschein kommen und sich in relativ schwächeren Aktivierungen von rechtem bzw. linkem IFG äußern. Bei N-back-Aufgaben muss der Proband nämlich kontinuierlich Entscheidungen über Übereinstimmungen oder Nicht-Übereinstimmungen von Stimuli treffen und dabei falsche Antworten inhibieren (siehe Kap. 1.2.2.). Es ist vorstellbar, dass vor allem N-back – Paradigmen bei Probanden mit Schizophrenie eine eingeschränkte Inhibitionsfähigkeit als Unteraspect eines Arbeitsgedächtnisdefizits aufzeigen.

Im Rahmen der DMTS-Aufgaben hingegen ist die interne Artikulation von Stimulusmaterial gut als Strategie zur Aufrechterhaltung des Stimulusmaterials während der Verzögerungsphase denkbar. (Siehe auch hier Kap. 1.2.2.) In diesem Sinne könnte man die im Bereich des linken IFG/ der linken Insula gezeigte relativ schwächere Aktivierung bei den Patienten als Korrelat von eingeschränkten artikulatorischen Planungsprozessen interpretieren. Dadurch wäre ein weiterer Aspekt des Arbeitsgedächtnisdefizits bei Schizophrenie mit zugehörigem morphologischen Korrelat aufgezeigt.

#### **4.2.4 Zur Rolle der Amygdala**

Im Bereich der rechten Amygdala zeigt diese Untersuchung eine relativ stärkere Aktivierung von Patienten gegenüber Gesunden über alle AG – Paradigmen hinweg. Minzenberg et al. [37] erhoben diesen Befund ebenfalls, allerdings im Rahmen ihrer weiter gefassten Vergleichsstudie zu Exekutivfunktionen. Dabei sehen sie in der stärkeren Amygdalaaktivierung eine potentiell veränderte emotionale Antwort auf die in den Aufgaben gestellten Anforderungen. In der hier vorgelegten Metaanalyse wurden solche Studien ausgeschlossen, die emotional konnotierte Stimuli beinhalten. Die von Minzenberg dargelegte Überlegung könnte dennoch auch hier passend sein. Es ist schließlich möglich, dass an Schizophrenie Erkrankte auf die Anforderungssituation einer gestellten Aufgabe grundsätzlich emotional anders reagieren als Gesunde.

#### **4.3 Unterschiede zu ähnlichen Vorgängerstudien**

Die beiden vorausgegangenen quantitativen Metaanalysen, die der hier durchgeführten Analyse am ähnlichsten sind, sind die von Glahn et al. [36] und Minzenberg et al. [37].

Zu den methodologischen Unterschieden im Vergleich zu dieser Analyse siehe Kap. 1.3.4. Eine weitere quantitative Metaanalyse, die die zerebralen Aktivierungsmuster durch N-back-Paradigmen untersucht, stammt von Owen et al. [96] Dort wurden allerdings ausschließlich Studien mit gesunden Probanden eingeschlossen.

Owens' (s.o.) Studie zeigt eine bilaterale Aktivierung des prämotorischen Kortex und eine Aktivierung des medialen posterioren Parietalkortex und der inferioren parietalen Lobuli, sowie des medialen Zerebellums bei N-back-Aufgaben an. Diese Strukturen werden in der hier vorgelegten Untersuchung beim Kontrast Probanden mit Schizophrenie vs. Gesunde bei keiner der beiden Gruppen stärker aktiviert. Lediglich bei den Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen DMTS-Aufgaben (!) findet sich bei den Erkrankten eine relativ stärkere Aktivierung des inferioren parietalen Lobulus links, nicht jedoch beidseitig. Daraus ergibt sich folgende einfache, aber wichtige Implikation: Auch unter der Prämisse einer zerebralen Netzwerkstörung als Ursache der AG-Defizite bei Schizophrenie zeigen diese Ergebnisse, dass *nicht das gesamte* den Arbeitsgedächtnisfunktionen zugrunde liegende zerebrale Netzwerk hiervon betroffen ist. Selbst wenn „das Arbeitsgedächtnisnetzwerk“ mit seinen beteiligten Strukturen bisher nicht vollständig bekannt ist, zeigt der Vergleich mit den Ergebnissen von Owen et al. (s.o.) konkret: Es gibt in Arbeitsgedächtnisfunktionen involvierte zerebrale Strukturen, die bei Patienten *nicht* dysfunktional sind, zumindest nicht auf der Ebene von mit funktioneller Bildgebung darstellbaren zerebralen Aktivierungen.

Der wichtigste Unterschied der hier vorgelegten Ergebnisse im Vergleich mit den Ergebnissen von Glahn et al. [36] ist, dass bei unserer N-back-Untersuchung *keine* stärkere Aktivierung des ACC bei Schizophrenie auftritt, sondern dass diese im Gegenteil bei Gesunden vorliegt. Darüber hinaus berichten Glahn und Kollegen von einer stärkeren Aktivierung des *bilateralen* DLPFC bei Gesunden, während der DLPFC in unserer N-back Studie nur rechtsseitig bei Gesunden stärker aktiviert wird. Die Arbeitsgruppe um Glahn diskutiert die von ihnen festgestellte stärkere Aktivierung des ACC bei Patienten mit Schizophrenie als mögliche Reaktion auf eine verminderte Aufmerksamkeitskontrolle bei Schizophrenie, wodurch ein größerer Antworten-Konflikt entstünde, was wiederum einen erhöhten Bedarf für Fehler-Monitoring mit sich brächte. Schließlich könnte dies in einer stärkeren ACC-Aktivierung resultieren. Die in dieser Studie neu gewonnenen Ergebnisse geben dieser Argumentationskette wenig Spielraum. Stattdessen sind sie eher vereinbar mit einem kombinierten Defizit der Top-down-

Kontrolle durch Strukturen wie dem ACC, dem DLPFC und dem IFG (vgl. Kap. 4.1.1 und Kap. 4.1.3).

Funahashis' [83] Arbeitsgedächtnissystem lokalisiert ein „general-purpose information processing-system“ im PFC (vgl. Kap. 4.1.1). Minzenberg et al. [37] postulieren in Einklang mit dieser Idee das Vorhandensein eines „deficit in a general-purpose DLPFC/ACC control/ conflict-processing system“ bei Schizophrenie. Sie widersprechen einer „multiple-hit“- Genese der Kognitionsstörungen gegen verschiedene spezifische Komponenten von Exekutivfunktionen. Bei einer „multiple-hit“ Genese sollten nämlich keine robusten Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten und Gesunden auftreten, sobald man verschiedene Paradigmen, die unterschiedliche Exekutivfunktionen testen, in einer einzigen Analyse untersucht. Dies sei aber nicht der Fall. Stattdessen zeige ihre Untersuchung robuste Aktivierungsunterschiede über verschiedene Paradigmen hinweg. (Interessanterweise beschreiben die Autoren eine stärkere Aktivierung des rechten ACC bei gesunden Probanden und eine stärkere Aktivierung des linken ACC bei Probanden mit Schizophrenie. Letzteres wurde in der hier vorgelegten Studie nicht repliziert, man beachte aber die weiter gefassten Einschlusskriterien bei Minzenberg und Kollegen.)

Die spannende Frage lautet nun: Sprechen die in unserer Studie vorgelegten neuen Ergebnisse für ein „general purpose“ - Defizit von ACC und DLPFC oder liegt doch eine anderweitig bedingte Netzwerkstörung vor? Wie sähe eine solche aus und wie ergänzen oder auch affektieren sich daran beteiligte Strukturen gegenseitig?

Die Antwort hierauf ist alles andere als einfach und kann auch mit den hier vorgelegten neuen Ergebnissen nicht abschließend gegeben werden. Einige möglicherweise richtungsweisende Ableitungen lassen sich jedoch machen:

Die verschiedenen aktivierten Strukturen werden nicht bei allen Paradigmen in gleicher Art und Weise aktiviert. So zeigt die Analyse der Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlicher DMTS-Paradigmen keine Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen im Bereich des DLPFC, dafür aber im Bereich des ACC. Umgekehrtes gilt hingegen für die N-back-Aufgaben, bei denen keine Aktivierungsunterschiede des ACC, dafür aber des DLPFC gezeigt werden konnten.

Die Nuclei caudati dagegen werden nur auf den ersten Blick bei Gesunden ausschließlich bei den DMTS-Paradigmen und nicht bei den N-back Aufgaben stärker

aktiviert. Bei genauem Hinsehen zeigt sich nämlich ein größeres Aktivierungsvolumen dieser Kerngebiete über alle Paradigmen hinweg als bei den Sternberg-Aufgaben alleine. Seitens der N-back Studien müssen also auch Aktivierungsfoci aus diesen Gebieten in die Gesamtanalyse eingeflossen sein, die beim alleinigen N-back-Vergleich noch nicht zum Tragen gekommen sind.

Diese Befunde veranschaulichen, dass es nicht das eine Paradigma gibt, welches das Konstrukt „Arbeitsgedächtnis“ umfassend testet. Sie zeigen auch, wie wichtig es deshalb ist, quantitative Metaanalysen mit dem Einschluss verschiedener Paradigmen durchzuführen, um auf diese Weise allgemeingültigere Aussagen zu AG-Defiziten machen zu können. Sie verdeutlichen in gewisser Weise beides: Ein generelles, AG-spezifisches dysfunktionales Aktivierungsmuster bei Schizophrenie und die Abhängigkeit der Aktivierungsmuster vom Aufgabentyp (N-back oder DMTS). Als übergeordnetes Defizit legen sie eine Störung von ACC oder DLPFC in Kombination mit den Nuclei caudati im Sinne einer verminderten Top-down-Kontrolle und eingeschränkten AG-Trainingsmöglichkeiten nahe. Als aufgabenspezifischere Defizite zeigen sie beispielhaft unterschiedliche Rollen von linkem und rechtem IFG auf.

Der vielleicht wichtigste Befund dieser Untersuchung ist das Ausbleiben eines Hirnaktivierungsunterschiedes zwischen Patienten und Gesunden im Bereich des DLPFC bei den Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen DMTS-Aufgaben. Dies legt nahe, dass diese als so zentral für das AG-Defizit bei Schizophrenie diskutierte Region (siehe Kap. 1.3.2) *nicht* obligatorisch eine veränderte Aktivierung unter Arbeitsgedächtnisanforderungen aufweisen muss.

Die Ergebnisse dieser Studie relativieren in gewissem Maße eine obligat in Erscheinung tretende Rolle des DLPFC bei AG-Defiziten bei Schizophrenie (vgl. Hypothese 1 in Kap. 1.4.1). Ragland et al. [15] diskutieren in ihrem Review zur AG-Funktion bei Schizophrenie - neben anderen Möglichkeiten - die Dysfunktion verschiedener Hirnareale als „Downstream“-Resultat eines defizitären DLPFC. Diese Möglichkeit kommt weiterhin in Betracht, aber nicht mehr als universelles Erklärungsmodell der AG-Defizite, sondern als partielles Erklärungsmodell. Es ist ebenso zu überlegen, ob ein defizitärer ACC auch mit Veränderungen in untergeordneten Strukturen einhergeht (vgl. Kap. 4.1.1).

#### 4.4 Weitere Forschungsansätze

Das besondere an der hier durchgeführten Studie ist, dass sie quantitativ-metaanalytisch die differentielle Hirnaktivierung bei an Schizophrenie Erkrankten und Gesunden unter der Testung von Arbeitsgedächtniskapazität untersucht und dabei mehr als ein AG-Paradigma berücksichtigt und gleichzeitig *nur* AG-Paradigmen einschließt. Es gibt mit Sternberg-Aufgaben und Sternberg-ähnlichen-DMTS-Aufgaben außerdem eine Gruppe von Paradigmen, die in ausreichender Zahl für funktionelle Bildgebungsuntersuchungen verwendet wurden, um sie mit den N-back-Aufgaben zu vergleichen und um außerdem eine aussagekräftige Analyse über verschiedene AG-Paradigmen hinweg durchführen zu können.

Allerdings ließen sich nicht ausreichend viele bzw. ausreichend *beschriebene* Studien finden, um den Einfluss von klinischen Charakteristika der erkrankten Versuchsteilnehmer zu untersuchen. (Vgl. Hypothese 2 in Kap. 1.4.2.) Wie in Kapitel 3.2 dargestellt, lassen sich der Einfluss des Medikationsstatus der Patienten, bzw. der von Alkohol- und Tabakkonsum, der Einfluss des Vorhandenseins von Positiv- und Negativsymptomatik, der Geschlechterverteilung oder des Erkrankungsstadiums auf das zerebrale Aktivierungsniveau bei Schizophrenie bisher nicht mittels quantitativer Metaanalysen untersuchen. Um solche Fragen quantitativ-metaanalytisch beantworten zu können, werden in Zukunft mehr Studien gebraucht, die Erkrankte speziell nach o.g. Kriterien gruppieren. Sollte sich dies als zu große Einschränkung bei Studienplanungen oder bei der Rekrutierung von Probanden erweisen, wäre es in jedem Fall wünschenswert, wenn in Zukunft alle Studien *genauere* Angaben zu den Probandenmerkmalen machen. So ließen sich dann möglicherweise weitere Erkenntnisse mit quantitativen Metaanalysen gewinnen. Der Einsatz von Regressionsanalysen ist in diesem Zusammenhang sicherlich auch interessant.

Regressionsanalysen könnten auch ein hilfreiches Mittel sein, um den Einfluss von Performance-Unterschieden zwischen an Schizophrenie Erkrankten und Gesunden auf das zerebrale Aktivierungsniveau genauer quantifizieren zu können, als es mit ALE möglich ist (vgl. Kap. 1.3.2 und Kap. 4.1).

Zukünftige Studien sollten unbedingt die Aufgabenabhängigkeit ihrer Ergebnisse bei der Diskussion der Ätiologie von AG-Defiziten bei Schizophrenie berücksichtigen (vgl. Kap. 1.4.3). Eine große Chance könnte hierbei die Verwendung von mehr unterschiedlichen, möglichst spezifischen AG-Paradigmen bieten. Wünschenswert wäre dazu auch die

Entwicklung neuer AG-Paradigmen. Nach Veröffentlichung von genügend funktionellen whole-brain-Bildgebungsstudien, die diese Paradigmen verwenden, könnte eine erneute quantitative Metaanalyse weitere Erkenntnisse über den Einfluss der einzelnen Aufgabentypen liefern. Vor allem aber könnten noch robustere Globalaussagen zu zerebralen Strukturen und Netzwerken gemacht werden, die mit dem dysfunktionalen AG bei Schizophrenie korrelieren. Des Weiteren ließe sich dadurch gegebenenfalls auch genauer klären, unter welchen Bedingungen der ACC und unter welchen Bedingungen der DLPFC als Kernstrukturen des Defizits in den Vordergrund treten und ob bzw. wie sie sich gegenseitig beeinflussen.

Ein wichtiger Hinweis für die zukünftige Erforschung der AG-Dysfunktion bei Schizophrenie ergibt sich außerdem für ROI-Studien. Eine alleinige Fokussierung auf den DLPFC sollte in Anbetracht unserer Ergebnisse gut überlegt sein. Zerebrale Strukturen mit zentraler Bedeutung im Zusammenhang mit dem AG könnten hierbei „übersehen“ werden (z.B. ACC, Nuclei caudati) und einseitige oder falsch-negative Ergebnisse könnten resultieren.

Es bleibt zu hoffen, dass die hier vorgelegte Studie die weitere Erforschung und Diskussion von Arbeitsgedächtnisdefiziten bei Schizophrenie bereichert und dadurch einen positiven Beitrag für dieses Forschungsgebiet liefert.

## Literaturverzeichnis:

1. Möller HJ, Schaub A, Riedel M. Schizophrene Psychosen. In: Möller HJ, Laux G und Kapfhammer HP, Hrsg. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 4. Aufl., 2011, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. Band 2, S. 215-324.
2. Leucht S, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R, Olbrich HM. Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In: Berger M., Hrsg. Psychische Erkrankungen. 3. Aufl., 2009, Urban & Fischer: München. S. 411-490.
3. Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP), Hrsg. Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. 8. überarbeitete Aufl., 2006: Hogrefe Verlag: Göttingen.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 2013, American Psychiatric Publishing: Arlington, Va, USA.
5. Karow T und Lang-Roth R. Neuroleptika. In: Karow T, Hrsg. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2013: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis. 21. Aufl., 2012: Selbstverlag des Verfassers: Pulheim. S. 1029-1046
6. Cowan N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? Prog Brain Res, 2008. 169: p. 323-38.
7. Birbaumer N und Schmidt R. Lernen und Gedächtnis. In: Schmidt RF, Lang F und Heckmann M, Hrsg. Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. 31. Aufl., 2010, Springer: Heidelberg. S. 201-217.
8. Cowan N. Multiple Concurrent Thoughts: The Meaning and Developmental Neuropsychology of Working Memory. Developmental Neuropsychology, 2010. 35(5): p. 447-474.
9. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. Nat Rev Neurosci, 2003. 4(10): p. 829-839.
10. Müller HJ und Krummenacher J. Aufmerksamkeit. In: Funke J und Frensch PA, Hrsg. Band 5 Handbuch der Allgemeinen Psychologie - Kognition, 2006: Hogrefe Verlag: Göttingen. S. 118-126
11. Wolf RC, Vasic N und Walter H. Das Arbeitsgedächtniskonzept in der Schizophrenie: Überblick und Ausblick. Fortschr Neurol Psychiatr, 2006. 74(08): S. 449-468.
12. Avsar KB, Stoeckel LE, Bolding MS, White DM, Tagamets MA, Holcomb HH, Lahti AC. Aberrant visual circuitry associated with normal spatial match-to-sample accuracy in schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2011. 193(3): p. 138-143.
13. Sternberg S. High-speed scanning in human memory. Science, 1966. 153(3736): p. 652-654.
14. Kane MJ, Conway AR, Miura TK, Colflesh GJ. Working memory, attention control, and the N-back task: a question of construct validity. J Exp Psychol Learn Mem Cogn, 2007. 33(3): p. 615-22.

15. Ragland JD, Yoon J, Minzenberg MJ, Carter CS. Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. *Int Rev Psychiatry*, 2007. 19(4): p. 417-27.
16. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, 2012. 12: p. 64.
17. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2014. 158(1-3): p. 156-62.
18. Torniainen M, Suvisaari J, Partonen T, Castaneda AE, Kuha A, Suokas J, Perala J, Saarni SI, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A. Cognitive impairments in schizophrenia and schizoaffective disorder: relationship with clinical characteristics. *J Nerv Ment Dis*, 2012. 200(4): p. 316-22.
19. Huang J, Tan SP, Walsh SC, Spriggens LK, Neumann DL, Shum DHK, Chan RCK. Working memory dysfunctions predict social problem solving skills in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2014. 220 (1-2) p. 96-101.
20. Weishaupt D und Nanz D. Bildgebung jenseits von Morphologie und Struktur. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 7. überarbeitete und ergänzte Aufl. 2009, Springer: Berlin, Heidelberg. S. 133-136.
21. Goebel R. Localization of Brain Activity using Functional Magnetic Resonance Imaging. In: Stippich C, ed. *Clinical Functional MRI*. 2007, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 9-51.
22. Kim SG and Bandettini PA. Principles of Functional MRI. In: Faro SH and Mohamed FB, eds. *Functional MRI*. 2006, Springer: New York. p. 3-23.
23. D'Esposito M. Cognitive Neuroscience Applications. In: Faro SH and Mohamed FB, eds. *Functional MRI*. 2006, Springer: New York. p. 468-495.
24. Cherry SR and Dahlbom M. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. In: Phelps ME, ed. *PET*. 2006, Springer: New York. p. 1-117.
25. Sabri O, Owega A, Schreckenberger M, Sturz L, Fimm B, Kunert P, Meyer PT, Sander D, Klingelhofer J. A truly simultaneous combination of functional transcranial Doppler sonography and H(2)(15)O PET adds fundamental new information on differences in cognitive activation between schizophrenics and healthy control subjects. *J Nucl Med*. 2003. 44(5): p. 671-81.
26. Honey GD and Fletcher PC. Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia? *Neuroscience*, 2006. 139(1): p. 59-71.
27. Reprinted from *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), Davidson RJ and Irwin W, The functional neuroanatomy of emotion and affective style, p. 11-21, Copyright (1999), with permission from Elsevier.
28. Callicott JH. An expanded role for functional neuroimaging in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, 2003. 13(2): p. 256-60.

29. Van Snellenberg JX, Torres IJ and Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology*, 2006. 20(5): p. 497-510.
30. Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*, 2003. 60(2-3): p. 285-98.
31. Furtner J, Prayer D und Sachs G. Funktionelle MRT bei Schizophreniepatienten. Diagnostik und Therapiemonitoring kognitiver Defizite schizophrener Patienten mittels funktioneller MRT. *Radiologe*, 2010. 50(2): S. 131-5.
32. Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage*, 2002. 16(3 Pt 1): p. 765-80.
33. Kuhn S and Gallinat J. Common biology of craving across legal and illegal drugs - a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *Eur J Neurosci*, 2011. 33(7): p. 1318-26.
34. Laird AR, Fox PM, Price CJ, Glahn DC, Uecker AM, Lancaster JL, Turkeltaub PE, Kochunov P, Fox PT. ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp*, 2005. 25(1): p. 155-64.
35. Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C, Wang LE, Zilles K, Fox PT. Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum Brain Mapp*, 2009. 30(9): p. 2907-26.
36. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 2005. 25(1): p. 60-9.
37. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2009. 66(8): p. 811-22.
38. Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, 1993., 1993 IEEE Conference Record.
39. Talairach J and Tournoux P. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System : an Approach to Cerebral Imaging*. 1988, G. Thieme: New York.
40. Kuhn S and Gallinat J. Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. *Schizophr Bull*, 2013. 39(2): p. 358-65.
41. Koch K, Wagner G, Nenadic I, Schachtzabel C, Schultz C, Roebel M, Reichenbach JR, Sauer H, Schlosser RG. Fronto-striatal hypoactivation during correct information retrieval in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Neuroscience*, 2008. 153(1): p. 54-62.

42. Schlosser RG, Koch K, Wagner G, Nenadic I, Roebel M, Schachtzabel C, Axer M, Schultz C, Reichenbach JR, Sauer H. Inefficient executive cognitive control in schizophrenia is preceded by altered functional activation during information encoding: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 2008. 46(1): p. 336-47.
43. Anticevic A, Repovs G and Barch DM. Working memory encoding and maintenance deficits in schizophrenia: neural evidence for activation and deactivation abnormalities. *Schizophr Bull*, 2013. 39(1): p. 168-78.
44. Artiges E, Salame P, Recasens C, Poline JB, Attar-Levy D, De La Raillere A, Paillere-Martinot ML, Danion JM, Martinot JL. Working memory control in patients with schizophrenia: a PET study during a random number generation task. *Am J Psychiatry*, 2000. 157(9): p. 1517-9.
45. Bertolino A, Fazio L, Caforio G, Blasi G, Rampino A, Romano R, Di Giorgio A, Taurisano P, Papp A, Pinsonneault. Functional variants of the dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-striatal phenotypes in schizophrenia. *Brain*, 2009. 132(Pt 2): p. 417-25.
46. Brahmabhatt SB, Haut K, Csernansky JG, Barch DM. Neural correlates of verbal and nonverbal working memory deficits in individuals with schizophrenia and their high-risk siblings. *Schizophr Res*, 2006. 87(1-3): p. 191-204.
47. Broome MR, Matthiasson P, Fusar-Poli P, Wolley JB, Johns LC, Tabraham P, Bramon E, Valmaggia L, Williams SC, Brammer MJ, Chitnis X, McGuire PK. Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *Br J Psychiatry*, 2009. 194(1): p. 25-33.
48. Brown GG, McCarthy G, Bischoff-Grethe A, Ozyurt B, Greve D, Potkin SG, Turner JA, Notestine R, Calhoun VD, Ford JM, Mathalon D, Manoach DS, Gadde S, Glover GH, Wible CG, Belger A, Gollub RL, Lauriello J, O'Leary D, Lim KO. Brain-performance correlates of working memory retrieval in schizophrenia: a cognitive modeling approach. *Schizophr Bull*, 2009. 35(1): p. 32-46.
49. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*, 2000. 10(11): p. 1078-92.
50. Cannon TD, Glahn DC, Kim J, Van Erp TG, Karlsgodt K, Cohen MS, Nuechterlein KH, Bava S, Shirinyan D. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2005. 62(10): p. 1071-80.
51. Choi JS, Park JY, Jung MH, Jang JH, Kang DH, Jung WH, Han JY, Choi CH, Hong KS, Kwon JS. Phase-specific brain change of spatial working memory processing in genetic and ultra-high risk groups of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2012. 38(6): p. 1189-99.
52. Hamilton LS, Altshuler LL, Townsend J, Bookheimer SY, Phillips OR, Fischer J, Woods RP, Mazziotta JC, Toga AW, Nuechterlein KH, Narr KL. Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Hum Brain Mapp*, 2009. 30(12): p. 3958-69.
53. Henseler I, Falkai P, and Gruber O. A systematic fMRI investigation of the brain systems subserving different working memory components in schizophrenia. *Eur J Neurosci*, 2009. 30(4): p. 693-702.

54. Honey GD, Sharma T, Suckling J, Giampietro V, Soni W, Williams SC, Bullmore ET. The functional neuroanatomy of schizophrenic subsyndromes. *Psychol Med*, 2003. 33(6): p. 1007-18.
55. Johnson MR, Morris NA, Astur RS, Calhoun VD, Mathalon DH, Kiehl KA, Pearlson GD. A functional magnetic resonance imaging study of working memory abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2006. 60(1): p. 11-21.
56. Karch S, Leicht G, Giegling I, Lutz J, Kunz J, Buselmeier M, Hey P, Sporn A, Jager L, Meindl T, Pogarell O, Moller HJ, Hegerl U, Rujescu D, Mulert C. Inefficient neural activity in patients with schizophrenia and nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: evidence from a working memory task. *J Psychiatr Res*, 2009. 43(15): p. 1185-94.
57. Koch K, Wagner G, Schultz C, Schachtzabel C, Nenadic I, Axer M, Reichenbach JR, Sauer H, Schlosser RG. Altered error-related activity in patients with schizophrenia. *Neuropsychologia*, 2009. 47(13): p. 2843-9.
58. Kumari V, Aasen I, Taylor P, Ffytche DH, Das M, Barkataki I, Goswami S, O'Connell P, Howlett M, Williams SC, Sharma T. Neural dysfunction and violence in schizophrenia: an fMRI investigation. *Schizophr Res*, 2006. 84(1): p. 144-64.
59. Meisenzahl EM, Scheuerecker J, Zipse M, Ufer S, Wiesmann M, Frodl T, Koutsouleris N, Zetsche T, Schmitt G, Riedel M, Spellmann I, Dehning S, Linn J, Bruckmann H, Moller HJ. 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): p. 522-31.
60. Ortiz-Gil J, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Canales-Rodriguez EJ, Sarro S, Gomar JJ, Guerrero A, Sans-Sansa B, Capdevila A, Junque C, McKenna PJ. Neural correlates of cognitive impairment in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 2011. 199(3): p. 202-10.
61. Pae CU, Juh R, Yoo SS, Choi BG, Lim HK, Lee C, Paik IH, Jeun SS, Lee CU. Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: an FMRI investigation. *Int J Neurosci*, 2008. 118(10): p. 1467-87.
62. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S, Gomar J, Vila F, Martinez A, Guerrero A, Ortiz-Gil J, Sans-Sansa B, Capdevila A, Cebamano JM, McKenna PJ. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med*, 2008. 38(8): p. 1185-93.
63. Scheuerecker J, Ufer S, Zipse M, Frodl T, Koutsouleris N, Zetsche T, Wiesmann M, Albrecht J, Bruckmann H, Schmitt G, Moller HJ, Meisenzahl EM. Cerebral changes and cognitive dysfunctions in medication-free schizophrenia - an fMRI study. *J Psychiatr Res*, 2008. 42(6): p. 469-76.
64. Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Dima D, O'Muircheartaigh J, Corrigall R, Pendelbury G, Hayes D, Calhoun VD, Frangou S. Multimodal analyses identify linked functional and white matter abnormalities within the working memory network in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2012. 138(2-3): p. 136-42.
65. Tan HY, Choo WC, Fones CS, Chee MW. fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2005. 162(10): p. 1849-58.

66. Walter H, Vasic N, Hose A, Spitzer M, Wolf RC. Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: evidence from event-related fMRI. *Neuroimage*, 2007. 35(4): p. 1551-61.
67. White T, Hongwanishkul D and Schmidt M. Increased anterior cingulate and temporal lobe activity during visuospatial working memory in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Res*, 2011. 125(2-3): p. 118-28.
68. White T, Schmidt M, Kim DI, Calhoun VD. Disrupted functional brain connectivity during verbal working memory in children and adolescents with schizophrenia. *Cereb Cortex*, 2011. 21(3): p. 510-8.
69. Wykes T, Brammer M, Mellers J, Bray P, Reeder C, Williams C, Corner J. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 2002. 181: p. 144-52.
70. Bertolino A, Caforio G, Petruzzella V, Latorre V, Rubino V, Dimalta S, Torraco A, Blasi G, Quartesan R, Mattay VS, Callicott JH, Weinberger DR, Scarabino T. Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val158Met genotype and working memory performance. *Psychiatry Res*, 2006. 147(2-3): p. 221-6.
71. Bor J, Brunelin J, Sappey-Marinié D, Ibarrola D, d'Amato T, Suaud-Chagny MF, Saoud M. Thalamus abnormalities during working memory in schizophrenia. An fMRI study. *Schizophr Res*, 2011. 125(1): p. 49-53.
72. Ettinger U, Williams SC, Fannon D, Premkumar P, Kuipers E, Moller HJ, Kumari V. Functional magnetic resonance imaging of a parametric working memory task in schizophrenia: relationship with performance and effects of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011. 216(1): p. 17-27.
73. Kim J, Matthews NL and Park S. An event-related FMRI study of phonological verbal working memory in schizophrenia. *PLoS One*, 2010. 5(8): p. e12068.
74. Koch K, Wagner G, Nenadic I, Schachtzabel C, Roebel M, Schultz C, Axer M, Reichenbach JR, Sauer H, Schlosser RG. Temporal modeling demonstrates preserved overlearning processes in schizophrenia: an fMRI study. *Neuroscience*, 2007. 146(4): p. 1474-83.
75. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2001. 158(7): p. 1105-13.
76. Royer A, Schneider FC, Grosselin A, Pellet J, Barral FG, Laurent B, Brouillet D, Lang F. Brain activation during executive processes in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2009. 173(3): p. 170-6.
77. Walter H, Wunderlich AP, Blankenhorn M, Schafer S, Tomczak R, Spitzer M, Gron G. No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2003. 61(2-3): p. 175-84.
78. Kay SR, Fiszbein A and Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1987. 13(2): p. 261-76.
79. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). The University of Iowa, Iowa City, IA, 1983.

80. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). The University of Iowa, Iowa City, IA, 1984.
81. Smith EE and Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 1999. 283(5408): p. 1657-61.
82. Aron AR, Robbins TW and Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 2004. 8(4): p. 170-7.
83. Funahashi S and Andreau JM. Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *J Physiol Paris*, 2013. 107(6): p. 471-82.
84. Gasquoine PG. Localization of function in anterior cingulate cortex: from psychosurgery to functional neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013. 37(3): p. 340-8.
85. Devinsky O, Morrell MJ and Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 1995. 118 ( Pt 1): p. 279-306.
86. Weston CS. Another major function of the anterior cingulate cortex: the representation of requirements. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012. 36(1): p. 90-110.
87. Shenhav A, Botvinick MM and Cohen JD. The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron*, 2013. 79(2): p. 217-40.
88. van Veen V and Carter CS. The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav*, 2002. 77(4-5): p. 477-82.
89. Botvinick MM, Cohen JD and Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci*, 2004. 8(12): p. 539-46.
90. Holroyd CB and Yeung N. Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 2012. 16(2): p. 122-8.
91. Seger CA. The basal ganglia in human learning. *Neuroscientist*, 2006. 12(4): p. 285-90.
92. Dahlin E, Backman L, Neely AS, Nyberg L. Training of the executive component of working memory: subcortical areas mediate transfer effects. *Restor Neurol Neurosci*, 2009. 27(5): p. 405-19.
93. Trepel M. Großhirn (Telencephalon) und funktionelle Bahnsysteme. In: Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 3. Aufl., 2006, Elsevier, Urban & Fischer: München. S. 187-248
94. Kuhn S, Schmiedek F, Noack H, Wenger E, Bodammer NC, Lindenberger U, Lovden M. The dynamics of change in striatal activity following updating training. *Hum Brain Mapp*, 2013. 34(7): p. 1530-41.
95. Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. 1191: p. 62-88.
96. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 2005. 25(1): p. 46-59.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Lukas Benedikt Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Quantitative Metaanalyse zur zerebralen, arbeitsgedächtnis-bezogenen Aktivierung bei Schizophrenie‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Bisher erfolgten keine etwaigen Publikationen.

Unterschrift

## **Danksagung**

Herrn Prof. Jürgen Gallinat danke ich für die Überlassung dieses spannenden Promotionsthemas. Ihm und meiner Betreuerin Frau Dr. Simone Kühn danke ich darüber hinaus herzlich für ihre exzellente Betreuung bei der Erstellung der Arbeit. Ohne ihre konzeptionelle, inhaltliche und praktische Unterstützung, ohne die Gewinn bringenden Diskussionen mit ihnen und ohne ihre kritische Überprüfung des Manuskripts hätte ich diese Arbeit nicht fertig stellen können. Darüber hinaus gewährten sie mir wertvolle und weitreichende Einblicke in die faszinierende Welt wissenschaftlichen Arbeitens, für die ich ihnen sehr dankbar bin.

Herrn Dr. Stefan Gutwinski danke ich für seine Beteiligung an der Datenerhebung in der Anfangsphase dieser Arbeit.

Für technische Hilfen beim Erstellen des Dissertationsschrift danke ich Mathias Mielitz sowie Felix Reitz und Michael Reitz.

Meinen Eltern, Susanne Müller-Mrowinski und Alfred Müller, sowie meiner Schwester Lea Marie Müller-Mielitz danke ich für ihr Lektorat der Arbeit.

Meiner ganzen Familie und insbesondere Kyuyoun Choi möchte ich besonders danken. Die Unterstützung und Ermutigung, die sie mir in sämtlichen Phasen dieses Projekts zukommen ließen, sind nur ein kleiner Teil dessen, wofür ich Ihnen von Herzen dankbar bin.