

NEUROBIOLOGISCHE GUNDLAGEN KOGNITIVER STÖRUNGEN BEI SCHIZOPHRENEN ERKRANKUNGEN – KONSEQUENZEN FÜR DIE THERAPIE

NEUROBIOLOGICAL BASIS OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA AND CONSEQUENCES FOR THERAPEUTIC STRATEGIES

Eva M. Meisenzahl und Hans-Jürgen Möller

Zusammenfassung

Die schizophrene Störung ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, die durch verschiedene Symptome gekennzeichnet ist. Schizophrene Patienten zeigen Defizite in umfangreichen kognitiven Domänen wie der Aufmerksamkeitsleistung, den exekutiven Funktionen, Gedächtnis und Sprache. Es gibt zunehmende Hinweise, dass diese Defizite spezifisch und selektiv sind. Unsere Kenntnisse über diese Vorgänge reflektieren unser wachsendes Verständnis über die Schizophrenie aus neurokognitiver Sicht. Das Wissen um diese spezifischen Störungsmuster weist wichtige Wege für die Forschung und insbesondere für die Entwicklung von neuen therapeutischen Strategien.

Schlüsselwörter

Kognitive Störungen – Schizophrenie – Aufmerksamkeit – Arbeitsgedächtnis – Bildgebung – funktionelle Kernspintomographie

Summary

Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by a variety of signs and symptoms. Schizophrenic patients show deficits in many domains including attention, executive function, memory and language. There is increasing evidence that such deficits are specific and selective. Our knowledge about these processes reflect our growing understanding of schizophrenia from a neurocognitive prospective. The existence of specific patterns of cognitive dysfunction suggest several important avenues of future research and new therapeutic strategies.

Keywords

cognitive dysfunction – schizophrenia – attention – working memory – imaging – functional MRI

Einleitung

Die Schizophrenie ist eine komplexe psychiatrische Erkrankung, die durch verschiedene klinische Symptome charakterisiert ist. Die Pathogenese ist bis dato ungeklärt, jedoch gibt es neurobiologische Befunde welche gute Hinweise für eine ZNS-Erkrankung liefern. Die Untersuchungen zu den pathogenetischen Grundlagen der schizophrenen Störung haben eine Fülle von Detailkenntnissen erbracht, ein einheitliches Gesamtkonzept liegt heute jedoch erst in Ansätzen vor. So gibt es beispielsweise faszinierende Schizophreniemodelle, basierend auf Konzept der neuronalen Netzwerkstörung, welche zwischen wissenschaftlichen Einzelbeobachtungen einerseits und traditionellen neuropsychologischen Theorien andererseits eine Brücke zu schlagen versuchen. Schließlich geben Komplexität und Heterogenität sowohl der Erkrankung als auch der wissenschaftlichen Befunde immer wieder zu der Überlegung Anlass, ob ein einheitliches Krankheitsmodell überhaupt beibehalten werden soll oder ob es heuristisch sinnvoller ist, von einer pathogenetisch differenziellen Gruppe schizophrener Störungen auszugehen.

Kognitive Störungen werden heute als ein zentrales klinisches Krankheitsmerkmal angesehen, und die unterschiedlichen pathologisch veränderten kognitiven Prozesse lassen sich bei schizophrenen Patienten neuropsychologisch gut charakterisieren. Ein interessanter Ausgangspunkt für die Bedeutung kognitiver Störungen in der Schizophrenie ist das wissenschaftshistorisch relevante psychiatrische Krankheitsmodell der Dementia praecox von Emil Kraepelin, das von "natürlichen Krankheitseinheiten" ausging. Diese Krankheitseinheiten mündeten klinisch in "eigenartige Schwächezustände", welche von ihm als "dauernde und kennzeichnende Grundstörungen" klassifiziert wurden und phänomenologisch "die Verstandesabnahme, die Gemütsabstumpfung und die Einbuße an Willensfestigkeit und Tatkraft" beinhalteten (Kraepelin, 1904). Als variable Begleiterscheinungen wurden die paranoid-halluzinatorische sowie katatone und hebephrene Symptomatik definiert (Kraepelin, 1904). Für Kraepelin waren obige Grundsymptome die kennzeichnenden Merkmale der Erkrankung.

kung, die im Übrigen bei der Diagnosestellung zentrale Bedeutung hatten.

Die Bedeutung der Kognition und kognitiver Störungen als zentrales Krankheitsmoment wurde von Bleuler weiterentwickelt. Ausgehend von der kraepelinischen "Verstandesabnahme" wurde eine psychologische Störung postuliert, die auf einer "Unterbrechung assoziativer Denkvorgänge" beruhe. Diese Gegenüberstellung von Grund- und Begleitsymptomen liegt den späteren klassifikatorischen Operationalisierungen in Form der Negativ-Positiv-Symptom-Dichotomie zugrunde. So sind die damaligen Grundstörungen Vorgänger der heutigen amerikanischen Negativ-Symptomcluster mit der bekannten Sprachverarmung, den Aufmerksamkeitsstörungen, der Affektverflachung, der Anhedonie und Apathie (Klosterkötter, 1998). Das Spektrum der so genannten Positivsymptomatik beinhaltet die pathologischen Phänomene der Halluzinationen, Wahnvorstellungen sowie formale Denkstörungen. Aus heutiger Sicht besteht eine große Überlappung zwischen so genannter Negativsymptomatik und kognitiven Störungen, beide Komponenten bedingen sich gegenseitig. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass kognitive Störungen früher als negative Symptome auftreten (Cornblatt et al., 1994) und sogar als Vulnerabilitätsfaktoren für die Entwicklung und Ausprägung einer Negativsymptomatik gelten können (Nuechterlein et al., 1984).

Diese Übersicht wird somit gestörte kognitive Prozesse bei schizophrenen Patienten exemplarisch an wichtigen Schlüsselbereichen auf der Grundlage von Kenntnissen bisheriger neurobiologischer Korrelate diskutieren.

Im Vergleich zu früheren Einschätzungen ist die Bewältigung neuropsychologischer Defizite heute ein wichtiges und klinisches Therapieziel in der Praxis der Schizophreniebehandlung (Green and Nuechterlein, 1999). Im Gegensatz zu historischen Sichtweisen, welche die Schizophrenie als im Wesentlichen progressive, unbeeinflussbar degenerative Störung aufgefasst haben, wurden insbesondere unter dem zunehmenden Fokus der bis dahin wenig beachteten Negativsymptomatik die neurokognitiven Aspekte der Erkrankung in den Mittelpunkt gerückt. Die heutige Therapieforschung ist daher intensiv damit beschäftigt, sinnvolle psychopharmakologische sowie kognitive und behaviorale Interventionen zu entwickeln und zu prüfen, *wie* und *welche* kognitiven Defizite schizophrener Patienten therapierbar sind.

Die meisten Untersuchungen zu Behandlungsstudien kognitiver Störungen mit klassischen Neuroleptika zeigen eine gute Effektivität für die produktive so genannte Positivsymptomatik. Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf kognitive Defizite besteht bestenfalls eine eingeschränkte Verbesserung der Störungen. Hoffnungsvoll stimmen die neueren Studien zur Untersuchung kognitiver Verbesserungen unter atypischer Neuroleptikabehandlung. Unter dieser modernen psychopharmakologischen Intervention gibt es berechtigterweise größere Hoffnungen, das Ziel, kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten zu bewältigen zu erreichen (Bilder et al., 2002). Interessant ist es daher, die Bedeutung neurobiologischer Korrelate kognitiver Störungen hinsichtlich der Therapien aufzuzeigen.

Kognitive Störungen

Kognitive Störungen sind neben der Positiv- und Negativsymptomatik ein zentrales Merkmal der schizophrenen Erkrankung. Sie gelten klinisch als häufig überdauernd und sind auch während der Remissionsphase meist vorhanden. Es werden insbesondere Defizite in der selektiven Aufmerksamkeit offensichtlich, die sich in der Schwierigkeit äußern, Informationen für zielgerichtete Aufgaben zu selektieren. Auch zeigen die Patienten Probleme bei dem längeren Halten von Aufmerksamkeit auf einen Fokus, es besteht somit ein Problem in der so genannten Daueraufmerksamkeit. Deutlich beeinträchtigt sind die Gedächtnisfunktionen. Dies betrifft Schwierigkeiten, wichtige Informationen kurzfristig im Gedächtnisspeicher zu behalten, um eine Aufgabe durchzuführen. Diese Fähigkeit wird vom so genannten Arbeitsgedächtnis geliefert. Aber auch Gedächtnisfunktionen, die sich auf Enkodierung, Wiedererkennung und Reproduktion beziehen, sind häufig betroffen. Im Alltag werden die Patienten durch die bestehenden Defizite am eindrucklichsten im Planen und Problemlösen ihres Tagesablaufes gestört. Diese wichtigen Fähigkeiten sind für soziales Handeln und für die Lösung von Arbeitsaufgaben wesentlich. All diese Störungen der so genannten exekutiven Funktionen führt häufig zu einer Verarmung im gesamten Aktivitätsniveau.

Aus heutiger Sicht kann man feststellen, dass dieser Symptomkomplex primär nicht auf unspezifische Chronifizierung oder Institutionalisierung zurückgeführt werden kann, sondern intrinsischer Bestandteil der Schizophrenie darstellt. Kognitive Defizite sind bereits bei Risikogruppen schizophrener Störungen und auch bei unbehandelten schizophrenen Patienten zu beobachten (Mohamed et al., 1999). Auch können psychopharmakologische Medikamenteneinflüsse theoretisch kognitive Fähigkeiten beeinträchtigen oder verbessern. In jedem Fall zeigen Studien, dass sich die kognitiven Störungen schizophrener Patienten in den ersten Behandlungsjahren unter Psychopharmaka nicht verschlechtern (Gold et al., 1999; Hoff et al., 1999). Unter Zusammenschau der bereits historischen klinischen Charakterisierung schizophrener Symptomatik und dem Bekanntsein von kognitiven Störungen aus der präneuroleptischen Ära lässt dies den Schluss zu, dass die psychopharmakologische Medikation primär nicht für zunehmende kognitive Störungen verantwortlich ist. In jedem Fall ist auch zur Kenntnis zu nehmen, dass nicht jeder schizophrene Patient kognitive Defizite aufweist. Dies wirft die Frage auf, inwieweit ein spezifisches Störungsmuster in der Kognition einer bestimmten Symptomatik entspricht. Eine Forschungsrichtung ist daher, die klinische Symptom-/Syndromebene mit der Ebene kognitiver Störungsmuster zu verbinden.

Kognitive Störungen und ihre neurobiologischen Korrelate

Die Untersuchung kognitiver Defizite in der Schizophrenie umfasst also verschiedene kognitive Schlüsselbereiche unter Einschluss der Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeitsleistungen, Gedächtnis und Sprache. Es besteht immer mehr

Übereinstimmung darüber, dass diese Defizite spezifische Muster aufweisen und selektiv auftreten. Anhand der zentralen Domänen der Wahrnehmung, der Aufmerksamkeit und der Gedächtnisfunktionen sollen neurokognitive Defizite in der Schizophrenie exemplarisch mit den aktuellen Hypothesen und Befunden zu ihren neurobiologischen Grundlagen dargestellt werden.

Wahrnehmung

Als Erstes ist die Störung der Wahrnehmungsfunktion sowohl bei kognitiven als auch bei visuellen Vorgängen zu nennen. Schizophrene Patienten weisen hinsichtlich Geschwindigkeit und Kapazität eine deutliche Verlangsamung in der Informationsverarbeitung auf. Die normalerweise für eine integrative Informationsverarbeitung notwendige Selektion zwischen wichtigen und weniger wichtigen Reizen bei gleichzeitiger Verarbeitung von verschiedenen Informationen kann von den Patienten häufig nicht bewerkstelligt werden (Zihl, 1996).

Insbesondere bei der Störung der visuell-räumlichen Informationsverarbeitung wurde bei schizophrenen Patienten ein neurobiologisches Korrelat vermutet. Die neurophysiologisch seit langem festgestellte gestörte Abfolge von langsamen Augenfolgebewegungen, wenn Patienten einem visuellen Reiz folgen sollen, könnte Ausdruck dieser gestörten visuellen Informationsverarbeitung sein. Diese Beobachtungen wurden unter methodischer Zuhilfenahme okulomotorischer Messungen mit dem Elektrookulogramm (EOG) oder der Infrarotokulometrie objektiviert, denn mit diesen Methoden lassen sich kleinste Augenbewegungen und schnelle Blicksprünge (Sakkaden) festhalten. Zudem kann man quantitative Parameter wie Sakkadenanzahl oder die Fähigkeit, einen Stimulus mit den Augenbewegungen zu folgen, prüfen.

Meist wird der Proband aufgefordert, mit den Augen einem bewegten Punkt zu folgen. Die für die Schizophrenieforschung interessanten Augenbewegungen sind die langsamen Folgebewegungen und die sakkadischen Bewegungen. Die Störung dieser langsamen Augenfolgebewegungen bei schizophrenen Patienten zeigt sich in den deutlich gehäuft auftretenden Aufhol-Sakkaden. Zudem tritt diese Störung gehäuft bei gesunden Angehörigen ersten Grades auf. Als neurobiologischer Mechanismus wurde auf der Grundlage von Beobachtungen aus tierexperimentellen Läsionsstudien eine Dysfunktion des frontalen Kortex dahingehend vermutet, dass die physiologisch vorhandene und spezifische Inhibition frontal lokalisierter Augenfelder auf die subkortikalen okulomotorischen Zentren bei schizophrenen Patienten nicht mehr stattfindet. Unter Zuhilfenahme der modernen Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (MRT) konnte diese Hypothese in Pilotstudien kürzlich modifiziert werden. Es zeigte sich, dass während der Inhibition einer Sakkade (die Patienten waren aufgefordert, einem peripheren Stimulus nicht zu folgen) das subkortikale Zentrum des Striatums nicht aktiviert wurde. Neurobiologisch lassen sich mehrere Überlegungen diskutieren. Zum einen ist vorstellbar, dass primär eine striatäre Dysfunktion vorliegt, die den frontostriatären Informationsfluss lokal stört. Diese Vorstellung der Schaltstellenstörung im Striatum ließe sich gut mit anderen Aspek-

ten in Einklang bringen. Zum einen hat die psychopharmakologische Therapie der Schizophrenie mit dem Wirkprinzip der Blockade der striatären D2-Rezeptoren ihre überlegene therapeutische Wirksamkeit bewiesen. Zum anderen weisen Stoffwechseluntersuchungen bei schizophrenen Patienten auf spezifisch herabgesenkte Umsatzraten im Striatum (Cohen et al., 1997). Es lässt sich auch eine umfassendere Netzwerkstörung in den funktionellen Verschaltungen zwischen Frontallappen, Striatum und Thalamus hypothetisieren. Das inhibitorische Signal könnte auf seinem Weg vom Generierungsort des Frontallappens hin zum Thalamus gestört werden (Raemaekers et al., 2002).

Anhand dieser ersten Darstellung lässt sich bereits exemplarisch darstellen, wie klinische Beobachtungen, wissenschaftliche Messungen und konzeptuelle Theoriebildung miteinander verschränkt sind. Sie bedingen sich gegenseitig und erfahren über die Klärung weiterer interessanter Detailfragen ihre Erweiterung. Weitere inhaltlich noch zu klärende Aspekte betreffen die Frage, ob diese Wahrnehmungsstörungen nicht doch vielmehr Aufmerksamkeitsdefizite abbilden und der diskutierte quasi läsionstheoretische lokale Ansatz nicht zu mechanistisch ist. Darüber hinaus steht immer wieder die Frage der Spezifität solcher klinischen und wissenschaftlichen Beobachtungen für das zu untersuchende Krankheitsbild in der notwendigen Diskussion, denn diese Befunde werden auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern beobachtet.

Aufmerksamkeit

Die Störung der Aufmerksamkeit gehört zu den häufigsten kognitiven Einbußen bei schizophrenen Patienten. Auch Personen so genannter Hochrisikogruppen wie Angehörige ersten Grades, oder schizotype Persönlichkeitsstörungen können diese Defizite aufweisen. Betroffen sind hier die Reaktionsbereitschaft, die selektive und geteilte Aufmerksamkeit, der Aufmerksamkeitswechsel und die Daueraufmerksamkeit der schizophrenen Patienten (Zihl, 1996). Dies lässt sich durch neuropsychologische Testreihen gut belegen, die auch in Kombination mit neurophysiologischen und bildgebenden Verfahren durchgeführt werden. Auch hier gilt, dass sich nicht bei allen Patienten diese Defizite nachweisen lassen und sie andererseits ein durchaus auch ubiquitäres Phänomen bei einer Vielzahl von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen darstellen.

Diese beiden Aspekte sind für die theoriebildende Arbeit bedeutsam, denn sie unterstützen die Gewichtung von Befunden, und sie bieten selbstverständlich keine Argumente gegen die Grundannahme eines spezifischen neurobiologischen Korrelats von kognitiven Störungen bei der Schizophrenie.

Die selektive Aufmerksamkeit lässt sich beispielsweise im bekannten Stroop-Farb-Wort-Test untersuchen. Je nach Instruktion soll der Patient die *Farbe*, in der ein dargebotenes Wort geschrieben wird, oder aber *das geschriebene Wort selbst* nennen. Beispielsweise wird das Wort "grün" in roter Farbe präsentiert, und die geforderte Aufgabe kann darin bestehen, die Farbe Rot zu nennen. Dies erfordert eine selektive Fokussierung auf die gestellte Aufgabe und die gleichzeitige

Unterdrückung (Inhibition) eines zweiten angelernten Stimulus (nämlich das Nennen des Wortes "grün"). Dieser Prozess wird als so genannte kognitive Interferenz bezeichnet und lässt sich mit Methoden der funktionellen MRT, der Positronenemissionstomographie (PET) und der SPECT durch eine Aktivierung des anterioren Cingulum (ACC) abbilden (Yücel et al., 2002). Das AC, das dem limbischen System zugeordnet wird, hat also offensichtlich eine zentrale Aufgabe im Bereich der kognitiven Interferenz, und die Fähigkeit, die Aufgabe durchzuführen, korreliert mit dem Ausmaß der Aktivierung im ACC (Pujol et al., 2001). Die zwei weiteren beteiligten Hirnareale, der präfrontale und der inferoparietale Kortex sind während der Durchführung der Aufgabe ebenfalls aktiviert.

Patienten zeigen nun in solchen Testreihen eine fehlende ACC-Aktivierung. Wie ist ein solcher Befund nun zu verstehen? Aus neurobiologischer Sicht lässt sich als spezifisches Korrelat des beobachteten selektiven Aufmerksamkeitsdefizits aktuell am ehesten eine funktionell wirksame Diskonnektionsstörung zwischen Frontallappen und limbischem System postulieren. Es gibt für eine solche Überlegung durchaus sinnvolle Hinweise. Zum einen zeigt die überwiegende Mehrheit der bisher untersuchten schizophrenen Patienten eine eindeutige strukturelle Reduktion der Strukturen des limbischen Systems, dem das ACC zugerechnet wird (Wright et al., 2000). Dies ist - mit geringerer Sicherheit zwar- jedoch auch für die Strukturen des Frontallappens festgestellt worden. Darüber hinaus ließe sich der alte, wenn auch nicht durchgehend vorhandene Befund der mit neurophysiologischen und auch Bildgebungsbefunden bereits im Ruhezustand nachgewiesenen "Hypofrontalität" schizophrener Patienten funktionell einordnen.

Eine weitere gestörte Aufmerksamkeitsleistung bei schizophrenen Patienten betrifft die Daueraufmerksamkeit. Dieser Aspekt ist in den vergangenen Jahren intensiv mit neurophysiologischen Forschungsmethoden wie den akustisch evozierten Potenzialen (AEP) untersucht worden. Das Potenzial der P300, ein elektroфизиologisches positives Potenzial, das sich 300 ms nach beispielsweise einem akustischen Stimulus von der Kopfhaut des Probanden ableiten lässt, ist hier von besonderem Interesse. Es stellt sich meist nach der sequenziellen Präsentation von akustischen Stimuli ein, die dem Probanden als seltene tiefe (Targetstimuli) und häufige hohe Töne (Non-Target-Stimuli) angeboten werden. Der Proband soll sich auf die seltenen tiefen Töne konzentrieren, und immer wenn der Targetstimulus erkannt wird, drückt der Proband die Taste eines Schaltkästchens.

Bei Patienten mit schizophrenen Störungen konnten in der Literatur übereinstimmend P300-Amplitudenverkleinerungen unter Verwendung des beschriebenen Paradigmas der akustischen Stimuli beschrieben werden (Hegerl et al., 1996). Wie kommt es zu dieser Amplitudenverkleinerung? Es gibt umfassende Konzepte zu dieser Frage, und eine, die in den letzten zehn Jahren immer wieder intensiv diskutiert wurde, soll exemplarisch dargestellt werden. Da niedrigere P300-Amplituden häufig insbesondere über der linken Hemisphäre gefunden worden sind, ergab sich die Frage, ob dieser Befund

durch die, bei der Schizophrenie postulierte Gehirnentwicklungsstörung verursacht wird. Dem liegt die mechanische, aber ebenfalls aus Läsionsstudien gut begründbare Beobachtung zugrunde, dass eine verminderte Anzahl von Neuronen in der akustischen Hörrinde die Potenzialgröße nach akustischem Stimulus beeinflussen kann. Natürlich ist der Zusammenhang von Anatomie und Hirnfunktion nicht so einfach, jedoch hat eine Anzahl von anatomischen Studien tatsächlich eine solche Volumenreduktion im linken Temporallappen, der die akustische Hörrinde beherbergt, bei schizophrenen Patienten mittels der strukturellen MRT nachweisen können. Ein spezifischer Zusammenhang zwischen kleiner P300-Amplitude und temporalem Kortextvolumen hat sich jedoch bisher nicht klar an einer darüber hinaus überzeugenden Anzahl von Patienten herausarbeiten lassen (McCarley et al., 1993; Meisenzahl et al., 2002). Es besteht daher momentan eher Berechtigung für die alternative Vorstellung, dass die verkleinerte P300-Amplitude Ausdruck des veränderten Funktionsstands des ZNS bei schizophrenen Patienten ist, der sich in Form der klinisch gestörten Aufmerksamkeitsleistung zeigt.

Gedächtnis

Das Gedächtnis besteht aus vielen Subsystemen, innerhalb derer die Speicherung von unterschiedlichsten Informationen in Bruchteilen von Sekunden abläuft, wobei die Speicherung von Informationen limitiert ist.

Von besonderem Interesse sowohl für die Therapiestrategien als auch für die wissenschaftliche Forschung in der Schizophrenie ist hierbei das Arbeitsgedächtnis (AG), welches bei schizophrenen Patienten konsistent gestört ist (Spindler et al., 1997). Das AG wird als ein kurzzeitiger Arbeitsspeicher aufgefasst, in dem notwendige Informationen zwischengespeichert werden, die für die Verhaltensebene notwendig ist. Nach der Theorie von Baddeley lässt sich dieses in drei Subkomponenten unterteilen. Zunächst einmal gibt es zwei Subsysteme, das so genannte *visuo-spatial sketch-pad* und die *phonological loop*. Sie liefern räumlich-visuelle und sprachliche Daten an die zentrale ausführende "Exekutive" (Baddeley, 1992).

Insofern hat das AG eine zentrale und voraussetzende Rolle für weitere kognitive Prozesse wie dem Sprachverständnis, der Fähigkeit zur Planung und der räumlichen Informationsverarbeitung. Die Störung dieser zentralen Schaltstelle hat in der Tat für die unterschiedlichsten nachgeschalteten kognitiven Abläufe erhebliche Konsequenzen. Defizite im AG spielen zwar bei unterschiedlichen ZNS-Erkrankungen eine Rolle, nichtsdestotrotz sind die Defizite bei schizophrenen Patienten und bei ihren Angehörigen am häufigsten nachgewiesen worden (Honey et al., 2002). Diese Erkenntnis führte zu der Hypothese, dass die Störung des AG die eigentliche Kernstörung der Schizophrenie sei (Goldman-Rakic et al., 1994). Auch wird die pharmakologische Beeinflussung dieser spezifischen AG-Leistung als kritisches Moment in der Therapie und prognostischen Beurteilung der Erkrankung angesehen.

Ausgangspunkt in der Ortung eines anatomischen Korrelates oder Substrates der schizophrenen "Kernstörung" waren auch hier wieder bekannte elektroфизиologische Studien. Man hatte Affen antrainiert, eine Information kurzfristig zu spei-

chern. Während dieses Vorganges zeigte sich durch Messungen mit elektrophysiologischen Sonden im ZNS dieser Primaten, dass für den Zeitraum dieses Merk- oder Speichervorganges eine spezifische neuronale Aktivität in dem anatomischen Areal des präfrontalen dorsolateralen Kortex (PFDLC) nachweisbar war. Umgekehrt zeigten die Tiere, wenn dieses Areal chirurgisch lädiert wurde, deutliche Einbußen der genannten Speicherfähigkeit (D' Esposito et al., 2000).

Die Frage, was im Gehirn geschieht, wenn schizophrene Patienten diese Merkaufgaben leisten, wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. Interessanterweise zeigen sie in bildgebenden Verfahren mit der funktionellen MRT eine funktionelle Hypofrontalität bzw. eine Minderaktivierung des funktionell wichtigen Zentrums des PFDLC (Carter et al., 1998; Callicott et al., 1998; Stevens et al., 1998). Dieser Befund wurde jedoch hinsichtlich seiner Gewichtung im pathogenetischen Konzept kritisch beleuchtet, denn es gab das Gegenargument, dass die Patienten einfach krankheitsinhärent keine Motivation aufwiesen und man ein Artefakt und nicht ein neurobiologisches Korrelat messen würde. Die methodischen Diskussionen, die sich um diese Beobachtungen entwickelt haben, sind spannend und es sollen dem Leser daher in aller Kürze einige methodische Aspekte dargelegt werden, die bei der Durchführung solcher Untersuchungen von erheblicher Relevanz sind. Das Ringen um diese Aspekte ist wesentlicher Bestandteil bei der Suche nach neurobiologischen Korrelaten, und ihr Verstehen hilft, nicht dem Vorurteil zu erliegen, dass diese Ansätze wertlos seien.

Die angesprochenen Motivationsdefizite bei schizophrenen Patienten sind in der Tat ein Hindernis bei der Untersuchung neurobiologischer Grundlagen von gestörter Kognition. Verminderte Leistungen in bestimmten kognitiven Untersuchungen sind nicht zwingend auf ein Defizit der Informationsverarbeitung zurückzuführen. Alternativ muss immer davon ausgegangen werden, dass eine fehlende Motivation ganz erheblich die kognitive Leistung und das dazugehörige zerebrale Aktivierungsmuster beeinflusst. Ein potenzieller Versuch, die Motivation maximal zu erhöhen besteht darin, den Patienten und Probanden einen finanziellen Anreiz zu bieten. Studien haben in der Tat gezeigt, dass so die Motivationslage, die Aufgabe möglichst gut auszuführen, auf diesem Weg maximal gesteigert wurde. Untersuchungen, in denen Patienten solche Anreize bei der Ausführung von Arbeitsgedächtnisleistungen geboten wurden, führten zu einer deutlichen Hyperaktivität des DLPFC. Motivationseffekte als potenzielle Fehlerquelle bei verminderter Verhaltensleistung sind nicht völlig zu beseitigen, jedoch sollten sie erkannt werden, wenn es um die abschließende Gewichtung von Befunden geht. Die in den meisten Studien beobachtete "Hypofrontalität" ist darüber hinaus für mögliche Verhaltenseffekte anfällig. Damit ist gemeint, dass die Stärke der funktionellen Antwort in einer gegebenen Hirnregion auf ein Verhalten natürlich abhängig ist von der Stärke des Verhaltens. Ein einleuchtendes Vergleichsbeispiel ist die Aktivität im primär motorischen Kortex, die je nach Zunahme der Frequenz von Fingerbewegungen selbst auch zunimmt. Wenn also zwei Personengruppen miteinander

verglichen werden, die sich bereits in der Bewegungsfrequenz der Finger unterscheiden, kann keine Aussage mehr darüber getroffen werden, ob der primär motorische Kortex tatsächlich gestört ist oder nur die physiologische Abhängigkeit von der Frequenz reflektiert wird. Aktuell werden daher die kognitiven Aufgaben mit einer so genannten parametrischen Steigerung der Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis konzipiert, dies ist eine hilfreiche experimentelle Möglichkeit, die Verhaltenseffekte zu kontrollieren.

Ein weiterer kritischer Aspekt, der nur kurz dargelegt werden soll, ist die Datenlage hinsichtlich der Hypofrontalität bei Arbeitsgedächtnisleistungen. Sie war nicht einheitlich denn andere Studien hatten im Gegenteil eine vermehrte Aktivierung des PFDLC bei den Patienten nachgewiesen (Manoach et al., 2000, 2001). Wie ist diese vermeintliche widersprüchliche Datenlage zu erklären?

In der Regel liegt allen Messergebnissen von Bildgebungsstudien eine Aussage über einen Gruppeneffekt zugrunde, bei dem die Gruppe der Patienten mit der Gruppe der Probanden verglichen wird. Interessanterweise haben nun alle Studien mit dem Nachweis einer Hypofrontalität diese Mittelungsmethode verwendet.

Um die Ergebnisse jedes einzelnen Patienten in der Nachverarbeitung zu einer Gesamtgruppe zusammennehmen zu können, muss eine Mittelung aller Hirnaufnahmen durchgeführt werden. Diese Mittelung setzt - unabhängig von der Ausgangstechnik, PET oder funktionelle MRT - voraus, dass die individuellen Muster einer Aktivierung in den untersuchten Gehirnen in einen gemeinsamen anatomischen Raum gebracht werden. Beispielsweise wird der anatomisch definierte Hirnatlas in Form eines vorgefertigten Quadrantensystems (Talairch-Atlas) verwendet. Um dies jedoch zu erreichen, müssen die anatomischen Hirnaufnahmen der einzelnen untersuchten Patienten und Probanden verändert werden, d.h. sie werden individuell anhand mathematischer Verfahren gestreckt und oder gestaucht um sie mit den vorgegebenen standardisierten Vorlagen in Übereinstimmung zu bringen (diesen Prozess nennt man "Normalisierung"). Dadurch kann eine im Individuellen vorbestehende neuroanatomische und neurofunktionelle Variabilität nivelliert oder beseitigt werden.

Dieser wichtige Auswertungsaspekt und seine Auswirkung auf die Ergebnislage kognitiver Bildgebungsstudien wurden in einer kürzlichen Untersuchung beleuchtet. Manoach diskutierte bei der Durchführung der beschriebenen Arbeitsgedächtnis-Aufgabe in der funktionellen MRT zwei wesentliche Dinge:

1. fand sie, dass schizophrene Patienten in ihren individuellen Aktivierungsarealen im Vergleich zu gesunden Probanden interessanterweise eine größere räumliche Verteilung und Streuung aufwiesen. Eben diese räumlich größere Heterogenität in den Aktivierungsarealen führte mit großer Wahrscheinlichkeit durch die beschriebene Methode der Gruppenmittelung bei den schizophrenen Patienten zu einer reduzierten Anzahl von aktivierten Arealen im DLPFC im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden.

2. zeigte sie im Gegensatz dazu, dass die individuellen Ergebnisse der Patienten eine Überaktivierung im Bereich des DLPFC im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden aufwiesen. Es zeigt sich also, dass die Mittelungsmethode anhand von Hirnkarten zu einer artifiziellen Unterschätzung von Hirnaktivität führen kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Verständnis von kognitiver Verarbeitung und ihrer Abbildung im gesunden menschlichen Gehirn im vergangenen Jahrzehnt, dem Jahrzehnt des Gehirns, durch die unterschiedlichen funktionellen technischen Verfahren, ausgehend vom EEG bis hin zur funktionellen Kernspintomographie, deutlich zugenommen hat. Die Untersuchung neurobiologischer Grundlagen kognitiver Störungen hat über die Beobachtung einzelner Defizite und deren Abbildung im Gehirn zur Entwicklung spannender Konzepte geführt, die aktuell auf ihre Validität hin geprüft werden. Andererseits, wie in der Diskussion um die einzelnen Aspekte kognitiver Störungen zu sehen war, ergeben sich aus Forschungsergebnissen einer High-Tech-Forschung mit Imaging-Verfahren, welche scheinbar einfach den Blick in das Gehirn ermöglichen, immer wieder komplexe Detailfragen. Sie machen auch deutlich, wie sehr wir erst am Anfang der Untersuchung einer komplexen Materie stehen, der Untersuchung menschlichen Denkens und seiner organischen Grundlage, dem ZNS. Zudem ist das generelle Verständnis von kognitiven Prozessen eine zentrale Voraussetzung für das Verständnis klinischer Symptome bei psychiatrischen Erkrankungen, somit steht auch die psychiatrische Forschung nunmehr erst am Beginn weiterer spannender Forschungsperspektiven.

Konsequenz für die Therapie

Die neurobiologische Grundlagenforschung und ihre aktuellen Erkenntnisse weisen in eine Zukunft, in der Entwicklung und Prüfung von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapien auf kognitiver Defizite schizophrener Patienten einen wichtigen Stellenwert einnehmen werden.

Zwar müssen die dank der bildgebenden Verfahren erstmalig evident gewordenen Störungsmuster im Hinblick auf Blutfluss und intrazellulären Metabolismus des ZNS noch besser und an größeren Gruppen validiert werden. Bereits jetzt geben sie jedoch die Möglichkeit, Therapieerfolge mit der damit einhergehenden Remission von kognitiven Defiziten anhand von objektiveren Kriterien wie funktionellen ZNS-Störungen bzw. deren Rückläufigkeit in Hirnaktivierungskarten zu eruieren.

Klassische antipsychotisch wirksame Medikation ist sehr effektiv bei der Behandlung von Positivsymptomatik. Bei Therapie der Negativsymptomatik sowie der kognitiven Defizite sind die Wirksamkeitsprofile noch unbefriedigend.

Verschiedene Studien geben den Hinweis, dass die so genannten atypischen Neuroleptika wie Risperidon, Olazapin, Quetiapin oder Amisulprid in diesem klinischen Spektrum eine bessere Wirksamkeit haben. Es gibt unterschiedliche Hypothesen zu diesem von klassischen Neuroleptika verschiedenen Wirkprofil der so genannten atypischen Neuroleptika. Ausgangspunkt ist die Beobachtung der Wirkung des atypischen

Prototyps Clozapin, der neben einem dopaminergen Antagonismus eine vermehrte Wirksamkeit auf serotonerge 5HT₂-Rezeptoren aufweist. Dies führte zu der Überlegung, ob die "Atypizität" eines Psychopharmakons mit einem Zwei-Komponenten-Wirksystem über die starke serotonerge Affinität indirekt die dopaminerge Neurotransmission im präfrontalen Kortex reguliert und deswegen eine bessere Wirksamkeit auf kognitive Vorgänge hat. In der Tat zeigen atypische Neuroleptika tierexperimentell eine vermehrte dopaminerge Transmission.

Eine weitere Idee ist die des zusätzlich bei atypischen Neuroleptika eingebauten anticholinergen Effektes, der die kognitiven Abläufe fördert (Meisenzahl et al., 2001).

Erste Studien mit der funktionellen MRT haben auf faszinierende Weise die unterschiedliche Wirkweise von typischen und atypischen Neuroleptika deutlich gemacht. Mit der funktionellen MRT wurde der günstige Effekt von atypischen Neuroleptika im Vergleich zu typischen Neuroleptika auf die Motorik von schizophrenen Patienten gezeigt (Braus et al., 1999).

Wichtige Pilot-Kognitionsstudien zeigen daher erstmals, wie sich psychopharmakologisch erfolgreiche Interventionen auch im Gehirn des Patienten mit veränderten Aktivierungsmustern abbilden lassen. Honey und seine Kollegen konnten zeigen, wie sich der Wechsel von einem klassischen zu einem atypischen Neuroleptikum in den zerebralen Aktivierungsmustern darstellt. Es kam unter dem atypischen Neuroleptikum Risperidon während eines erneuten Arbeitsgedächtnistests in der funktionellen MRT zu einer Aktivierung im präfrontalen Kortex. Damit konnte der vormals nur postulierte Befund einer Zunahme präfrontaler Aktivierung unter atypischen Neuroleptika mit bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden (Honey et al., 1999).

Diese ersten Beobachtungen stimmen hinsichtlich der aktuell laufenden Bildgebungsstudien, die international an vielen Zentren zu dieser zentralen Frage der Beeinflussung von kognitiven Defiziten bei schizophrenen Patienten durchgeführt werden, hoffnungsvoll.

Literatur

- Baddeley A: Working memory. *Science* 1992;255(5044):556-9
- Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA: Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(6):1018-28
- Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Sartorius A, Krier A, Hubrich-Ungureanu P, Ruf M, Stuck S, Henn FA: Antipsychotic drug effects on motor activation measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1999; 23,39(1):19-29
- Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K, Bertolino A, Knable MB, Coppola R, Goldberg T, van Gelderen P, Mattay VS, Frank JA, Moonen CT, Weinberger DR: Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1998;18(3):186-96

- Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD: Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155(9):1285-7
- Cornblatt BA, Keilp JG: Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20(1): 31-46
- D'Esposito M, Postle BR, Rypma B: Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res* 2000;133(1):3-11
- Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC: Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1342-8
- Goldman-Rakic PS: Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6(4):348-57
- Green MF, Nuechterlein KH: Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull* 1999;25(2):309-19
- Hegerl U, Juckel G, Möller H-J: Event related brain potentials as indicators of neurochemical dysfunctions in psychiatric patients. *Nervenarzt* 1996;67(5):360-8
- Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE: Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1336-41
- Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SC, Sharma T: Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(23):13432-7
- Honey GD, Fletcher PC, Bullmore ET: Functional brain mapping of psychopathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):432-9
- Klosterkötter J: Die post-kraepelinische Weiterentwicklung des Dementia praecox bzw. Schizophreniekonzepts. In: Möller H-J, Müller N (Hrsg.): *Schizophrenie - Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie*. Wien, New York:Springer, 1998 (Initiale des Vornamens von Müller?)
- Kraepelin E: *Psychiatrie*. II. Bd. 7. Aufl. Leipzig: Barth, 1904
- Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Rauch SL: Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 2000;15,48(2):99-109
- Manoach DS, Halpern EF, Kramer TS, Chang Y, Goff DC, Rauch SL, Kennedy DN, Gollub RL: Test-retest reliability of a functional MRI working memory paradigm in normal and schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 2001;158(6):955-8
- McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, Jolesz FA: Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(3):190-7
- Meisenzahl EM, Dresel S, Frodl T, Schmitt GJ, Preuss UW, Rossmüller B, Tatsch K, Mager T, Hahn K, Möller H-J: D2 receptor occupancy under recommended and high doses of olanzapine: an iodine-123-iodobenzamide SPECT study. *J Psychopharmacol* 2000;14(4):364-70 (im Text steht "2001"?)
- Meisenzahl EM, Frodl T, Müller D, Gallinat J, Zetzsche T, Marcuse A, Juckel G, Leinsinger G, Hahn K, Möller HJ, Hegerl U: Superior Temporal Gyrus and P300 in Schizophrenia: a Combined ERP-Structural Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Neuroimage* 2002, eingereicht
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N: Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(8):749-54
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G: The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;382:58-64 (im Text steht "1984"?)
- Pujol J, Vendrell P, Deus J, Junque C, Bello J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A: The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on stroop interference. *Neuroimage* 2001;13(1):68-75
- Raemaekers M, Jansma JM, Cahn W, Van der Geest JN, van der Linden JA, Kahn RS, Ramsey NF: Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(4):313-20
- Spindler KA, Sullivan EV, Menon V, Lim KO, Pfefferbaum A: Deficits in multiple systems of working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;17,27(1):1-10
- Stevens AA, Goldman-Rakic PS, Gore JC, Fulbright RK, Wexler BE: Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(12):1097-103
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET: Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(1):16-25
- Yücel M, Pantelis C, Stuart GW, Wood SJ, Maruff P, Velakoulis D, Pipingas A, Crowe SF, Tochon-Danguy HJ, Egan GF: Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):251-4
- Zihl J: The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1996;64(10):403-17

Eva M. Meisenzahl und H.-J. Möller

Psychiatrische Universitätsklinik der LMU München,
 Nußbaumstrasse 7, 80 336 München
 (emeisen@psy.med.nui-muenchen.de)