Zeit, Gedächtnis und Schizophrenie

Untersuchungen zu kognitiven Störungen bei Schizophrenie mittels fMRT und FDG-PET



Igor Nenadić

Cuvillier Verlag Göttingen

Igor Nenadić

Zeitschätzung, Gedächtnis und Schizophrenie

Untersuchungen zu kognitiven Störungen bei Schizophrenie mittels fMRT und FDG-PET

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <u>http://dnb.ddb.de</u> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2007 Zugl.: Jena, Univ., Diss., 2006

978-3-86727-489-0

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2007 Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen Telefon: 0551-54724-0 Telefax: 0551-54724-21 www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen. 1. Auflage, 2007 Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-489-0

Verzeichnis der Abkürzungen

[¹⁸ F]-FDG	[¹⁸ F]-2-Fluoro-2-Desoxyglucose
AC	anterior commissure / Commissura anterior
ACC	anterior cingulate cortex (anteriorer cingulärer Cortex)
ANOVA	analysis of variance, i.e. Varianzanalyse
BA	Brodmann Area
BOLD	blood oxygenation level dependent (contrast), d.h.
	Blutoxygenierungs-abhängig(er Kontrast)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CASH	Comprehensive Assessment of Symptoms and History
COMT	Catechyl-O-Methyl-Transferase
CVLT	California Verbal Learning Test
Cu	Curie
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
ICD	International Classification of Diseases
EPI	echo-planar imaging
F	Frequenzschätzung
FFE	fast field echo
FLASH	fast low angle shot
FOV	field of view
fMRI	functional magnetic resonance imaging, i.e. fMRT
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	full width at half maximum (Weite bei halbem Maximum)
GABA	γ-Aminobuttersäure
GLM	General Linear Model (allgemeines lineares Modell)
MIP	maximum intensity projections (Projektionsbild)
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl.	Nucleus
PC	posterior commissure / Commissura posterior

PFC	präfrontaler Cortex
PET	Positronenemissionstomographie
R	Ruhe / Ruhebedingung
ROI	region of interest (prädefinierte Region)
rCMRGlc	relative cerebral metabolic rate for glucose
SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SET	Scalar Expectancy Theory
SKID	Standardisiertes Klinisches Interview für DSM
SNR	signal to noise ration (Signal-Rausch-Verhältnis)
SPECT	single photon emission computed tomography
SPM	statistical parametric mapping
SVLT	Serial Verbal Learning Test
Т	Tesla
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Cortex
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
WUDM	weighted up-down method
Ζ	Zeitschätzung

INHALTSVERZEICHNIS

0.	Zusamme	enfassung	1
1.	Einleitun	g	3
	1.1. Schiz	ophrenie	3
	1.1.1.	Begriff und Entwicklung des Krankheitsmodells	3
	1.1.2.	Diagnostik, Klinik und Epidemiologie	5
	1.1.3.	Neurobiologie der Schizophrenie	9
	1.1.4.	Gedächtnis und Schizophrenie	16
	chtnis und Schizophrenie	16	
	1.2.1.	Einteilung von Gedächtnisleistungen	16
	1.2.2.	Gedächtnisstörungen bei Schizophrenie	17
1.3. Zeitstruktur bei Wahrnehmung und Gedächtnis			
	1.3.1.	Grundlagen und Begriffe der Zeitverarbeitung	18
	1.3.2.	Psychologische Modelle und Psychophysik	20
	1.3.3.	Neurobiologische Befunde und neuropsychologische Modelle	21
	1.3.4.	Zeitwahrnehmung bei neuropsychiatrischen Erkrankungen	22
2.	Ziele der	Arbeit und Hypothesen	24
3.	Methodik		26
	3.1. FMR	T-Studie zur Zeitschätzung	26
	3.1.1.	Kognitives Paradigma	26
	3.1.2.	Patienten und Kontrollprobanden	28
	3.1.3.	Ablauf der fMRT-Experimente	30
	3.1.4.	Datenanalyse	32
	3.2. PET-5	Studie zu verbal-serieller Gedächtnisleistung	36
	3.2.1.	Kognitives Paradigma	36
	3.2.2.	Patienten und Kontrollprobanden	37
	3.2.3.	Ablauf der PET-Experimente	39
	3.2.4.	Datenanalyse	39

4.	Ergebniss	e	45
	4.1. FMRT-Studie zur Zeitschätzung		
	4.1.1.	Verhaltensdaten	45
	4.1.2.	fMRT-Daten	46
	4.2. PET-Studie zur verbal-seriellen Gedächtnisleistung		
	4.2.1.	Verhaltensdaten	52
	4.2.2.	PET-Daten: regionaler Glucosemetabolismus	52
5.	Diskussio	n	59
	5.1. Metho	odische Aspekte der Interpretation von fMRT und PET:	
		Neurone, Glia und cerebraler Blutfluß	59
	5.2. Neuronale Grundlage des Zeitschätzungsdefizites bei Schizophre		
	5.2.1.	Funktionelle Anatomie der Zeitschätzung	63
	5.2.2.	Zeitschätzung bei Schizophrenie: Störung von	
		Arbeitsgedächtnis und internem Zeitgeber ?	70
	5.3. Corticaler Metabolismus und Gedächtnis: Musteranalysen und		
		der Beitrag des Präfrontalcortex zu	
		kognitiven Störungen bei Schizophrenie	75
	5.4. Präfrontale Dysfunktion und das "schizophrene Spektrum"		
6.	Schlußfol	gerungen	84

Literatur- und Quellenverzeichnis

86

Meinen Eltern, Mihajlo und Mira Nenadić, und meinem Bruder, Vanja Nenadić, in tiefer Dankbarkeit gewidmet

"Man wird weder an Selbstachtung, noch an Menschenliebe ärmer, indem man sich klar macht, dass Vorstellen und Streben das Resultat organischer Processe sind."

Wilhelm Griesinger

"Wissenschaft wird immer eine Suche sein, niemals wirklich eine Entdeckung."

Karl Popper

0. Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine komplexe neuropsychiatrische Erkrankung, die mit verschiedenen psychopathologischen Phänomenen, insbesondere Störungen des Denkens, Wahrnehmens und der Affektivität, einhergeht. Hierzu gehört auch ein Muster Defizite. welches der kognitiver Störungen Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses umfaßt. Zahlreiche Studien postulieren eine Schädigung und daraus resultierende Dysfunktion innerhalb eines Netzwerkes mehrerer corticaler und subcorticaler Strukturen, insbesondere des Hippocampus, Thalamus und des präfrontalen Cortex. Die Dysfunktion präfrontaler Areale ist Fokus mehrerer Studien bildgebender Verfahren geworden, jedoch hat der Befund einer mittels "Hypofrontalität" nicht den anatomischen Fokus präfrontaler Pathologie und den Zusammenhang zu kognitiven Defiziten zufrieden stellend klären können.

Die vorliegende Untersuchung nimmt ihren Ausgangspunkt in der Störung der Zeitstruktur in Wahrnehmung und Gedächtnis bei Schizophrenie, insbesondere der beeinträchtigten Fähigkeit, zeitliche Informationen wie Dauer oder Reihenfolge zu verarbeiten.

In der ersten Studie wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie zur Darstellung eines neuronales Netzwerkes benutzt, welches die Fähigkeit zur Zeitschätzung im zeitlichen Bereich ca. einer Sekunde vermittelt. Hierbei konnte zunächst bei gesunden Probanden gezeigt werden, dass Aktivierungen in dorsolateral präfrontalen, anterior cingulären und superior temporalen Cortices, sowie im Thalamus und Nucleus caudatus bei Zeitschätzung ähnlich auftreten wie einer vergleichbaren Arbeitsgedächtnisaufgabe (Frequenzschätzung). Eine Region im rechten Putamen zeigte hierbei jedoch zeitspezifische Aktivität und stellt somit ein potentielles neuronales Korrelat für zentrale Zeitverarbeitung dar.

Schizophrene Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine Minderaktivierung des präfrontostriatalen Netzwerkes in beiden Aufgaben. Zeitspezifische Hypoaktivierungen zeigen sich sowohl im Putamen wie auch medialem präfrontalen Cortex und Thalamus, was als eine kombinierte Störung basaler Zeitverarbeitungsmechanismen im Striatum wie auch präfrontostriataler Arbeitsgedächtnisnetzwerke interpretiert wird.

1

In einer weiteren Studie wurde mittels Positronenemissionstomographie der corticale Glucose-Metabolismus während einer verbal-seriellen Gedächtnisaufgabe bei Patienten mit Schizophrenie oder schizotypischer Persönlichkeitsstörung, sowie gesunden Kontrollprobanden untersucht. Ein atlasbasiertes Verfahren für die Auswertung der Daten erlaubte die Analyse einzelner corticaler Brodmann Areale und deren Aktivitätsmuster. Patienten mit Schizophrenie zeigen ein Defizit in der Wiedergabe semantischer Informationen und einen verstärkten Rückgriff auf serielle kognitive Strategien zur Kompensation. Auf neuronaler Ebene geht dies einher mit einem Hypometabolismus in mehreren präfrontalen Arealen, insbesondere des dorsolateralen, ventrolateralen und medialen Präfrontalcortex, nicht jedoch des orbitofrontalen Cortex; für den frontopolaren Cortex (Brodmann Areal 10) zeigt sich gar eine höhere Aktivierung bei schizophrenen Patienten. Das Muster des gestörten Glucose-Metabolismus lässt sich mit einer Störung in präfrontalen und temporalen Regionen erklären. Hierbei scheinen unter Rückgriff auf ein Modell von Goldman-Rakic auch präfrontale Regionen für die Verarbeitung verbaler Information dysproportional stärker betroffen zu sein als solche für die Verarbeitung räumlicher Informationen. Das Muster der Veränderungen lässt sich nicht erklären mit differentieller Reduktion des Metabolismus über verschiedene Typen corticaler Areale, was dem Postulat einer primären Beeinträchtigung heteromodaler Assoziationscortices bei Schizophrenie widerspricht.

Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung zeigen leichter ausgeprägte Reduktionen des corticalen Glucose-Metabolismus, welcher im Muster weitgehend dem der schizophrenen Patienten folgt. Abweichungen ergeben sich für mediale temporale Areale und Brodmann Area 10 (frontopolarer Cortex), für den diese Patienten eine verstärkte Aktivität zeigen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse multifokale frontale Funktionsstörungen bei Schizophrenie und – schwächer ausgeprägt – bei schizotyper Persönlichkeitsstörung, die als neuronale Grundlage gestörter Zeitstruktur im Gedächtnis gelten können. Das Muster corticaler Funktionsdefizite scheint ferner Grundlage der unterschiedlich stark ausgeprägten Störungen innerhalb des "schizophrenen Spektrums" zu sein.

1. EINLEITUNG

1.1. SCHIZOPHRENIE

1.1.1. Begriff und Entwicklung des Krankheitsmodells

Schizophrenie bezeichnet eine psychotische Erkrankung (bzw. eine Gruppe psychotischer Erkrankungen) mit komplexer und oft heterogener Symptomatik. Der Begriff der Schizophrenie, zusammengesetzt aus den griechischen Begriffen $\sigma_{\chi}\iota\zeta\epsilon\iota\nu$ (spalten) und $\phi\rho\epsilon\nu\sigma\sigma$ (Zwerchfell, im weiteren Sinne auch Geist), betont hierbei die Spaltung der Ich-Integrität oder Ich-Funktionen als psychopathologisches Merkmal. Insgesamt umfaßt die Psychopathologie der Erkrankung jedoch zahlreiche verschiedene Phänomene in Bereichen des Denkens und Wahrnehmens, sowie der Affektivität und des Sozialverhaltens, ferner auch eine Reihe kognitiver Störungen. Die Schwierigkeit einer biologischen Deskription liegt vor allem in der Komplexität und Heterogenität der Symptome, sowohl innerhalb der Störung, wie auch im Verlauf. Die Genese des Krankheitsbegriffes und des Konzeptes der Schizophrenie sind daher Grundlage eines psychopathologischen wie auch biologischen Verständnisses dieser Erkrankung bzw. Gruppe von Störungen.

Das Konzept der Schizophrenie entwickelt sich gegen Ende des 19. Jahrhunderts als eine Synthese bis dahin separater nosologischer Entitäten. Diese beinhalten insbesondere die heute als psychotische Erkrankungen (früher als "endogene Psychosen" subsumiert) aufgefassten Störungen, welche bis dahin uneinheitlich diagnostiziert wurden. So gibt es gegen Mitte des 19. Jahrhunderts in der Einteilung psychiatrischer Erkrankungen eine gewisse Übereinstimmung hinsichtlich des Delirium (vornehmlich bei körperlichen Erkrankungen), der Demenz (Dementia bei Ph. Pinel, Amentia senilis, resp. acquisita bei Cullen) und der Melancholie; die Ordnung der "vierten Kategorie" mit ihren verschiedensten Spielarten des "Irreseins" oder der "Verrücktheit" ("madness" im Englischen, "manie" im Französischen) bleibt dagegen lange umstritten (Cutting 1997). Erst Emil Kraepelin (1855-1926) führt 1893 mit seinem Konzept der Dementia praecox eine Entität ein, welche dem heute als Schizophrenie bezeichneten Krankheitsbild als Grundlage dient (Kraepelin 1893). Sie baut auf dem schon von Bénédict Augustin Morel (1809-1873) für eine der Hebephrenie ähnlichen Störung eingeführten Begriff der "Démence precoce" auf (Morel 1852), entwickelt diesen jedoch weiter, um ihn durch weitere bis dahin separat betrachtete Krankheitsbilder zu ergänzen (Hoenig 1995). Kraepelin eint dabei verschiedene frühere Einzelkonzepte der Zeit, so die Hebephrenie Heckers (Hecker 1871), die Katatonie ("Spannungsirresein") Kahlbaums (Kahlbaum 1874) und die Dementia paranoides, schrittweise zu einer nosologischen Entität (Ackerknecht 1957). Einen wichtigen Kernaspekt stellt hierbei die Betrachtung des klinischen Verlaufs dar: die Dementia praecox führt nach den einzelnen Schüben der Erkrankung in eine Chronifizierung, bei welcher der ursprüngliche psychische Zustand (insbesondere das kognitive Funktionsniveau) nicht mehr erreicht wird, und mündet so in ein Residuum bzw. einen Defektzustand. So grenzt sie sich bei Kraepelin von dem "manischdepressiven Irresein" (heute in der Gruppe der bipolaren affektiven Störungen) ab, welches einen phasenhaften Verlauf mit (weitgehend) vollständiger Remission zeigt. Bei Kraepelin reiht sich diese Dementia praecox mit anderen anfangs noch separaten Entitäten (z.B. Dementia paranoides) in die Gruppe der degenerativen Erkrankungen ein (Kraepelin 1893, Hoenig 1995).

Den Begriff der Schizophrenie führte dann erst Eugen Bleuler (1857-1939) mit seiner Schrift "Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien" (Bleuler 1911) ein. Eugen Bleuler unterscheidet Grundsymptome und akzessorische Symptome. Wiederum liegt ein Kernaspekt der Beschreibung der Erkrankung auf der Psychopathologie, insbesondere der akuten psychotischen Episode. Zu Kernbereichen schizophrener Psychopathologie bei Bleuler werden Affekt, Assoziation (formale Denkstörungen), Ambivalenz, und Autismus.

In der nachfolgenden Zeit etabliert sich das Konzept der Schizophrenie und es entstehen detailreiche klinische Schilderungen schizophrener Patienten (Mayer-Gross 1932, Gruhle 1932, Jaspers 1913). Neben der Diskussion um Unterformen (Kolle 1955, Huber 1957), bleibt die diagnostische Abgrenzung zu anderen psychotischen Störungen Kernpunkt der Forschung. Einen wichtigen Beitrag zur Psychopathologie der Schizophrenie leistet Kurt Schneider mit seiner Einteilung der Symptome ersten und

zweiten Ranges (Schneider 1992), wobei zu den Symptomen 1. Ranges unter anderem zählen: "Gedankenlautwerden, Hören von Stimmen in der Form von Rede und Gegenrede, Hören von Stimmen, die das eigene Tun mit Bemerkungen begleiten, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankenentzug und andere Gedankenbeeinflussungen, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, sowie alles von andern Gemachte und beeinflusste auf dem Gebiet des Fühlens, Strebens (der Triebe) und des Wollens" (Schneider 1992). Somit werden andere Halluzinationen, Wahneinfälle und Affektstörungen als Symptome 2. Ranges aufgefasst. Die weitere Entwicklung, nicht zuletzt auf der Grundlage der Arbeiten Schneiders, mündet dann schließlich in operationalisierte diagnostische Leitlinien, vor allem der ICD der Weltgesundheitsorganisation WHO (Dilling et al. 1994) und des DSM der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft APA (Sass et al. 1996). Diese unterscheiden als Unterformen die paranoide bzw. paranoid-halluzinatorische, hebephrene bzw. desorganisierte und katatone Schizophrenie, ferner die undifferenzierten Formen und die Schizophrenia simplex. Die Versuche einer genaueren psychopathologischen Klassifikation, wie sie bei Leonhard in einer "differenzierten Psychopathologie der endogenen Psychosen" gipfeln (Leonhard 1957, Leonhard 2003), können sich bisher nicht durchsetzen. Die Einteilung in zwei Typen der Erkrankung bei Crow (Typ I mit vorwiegend akuter, "positiver" Symptomatik, gutem Ansprechen auf Neuroleptika und günstigerer Prognose; Typ II mit Negativsymptomatik, schleichendem Verlauf und schlechterer Prognose) (Crow 1980b, Crow 1980a) ist einer dimensionalen Betrachtungsweise positiver und negativer Symptome gewichen, welche zu unterschiedlichen Anteilen und zeitlich veränderlich auftreten können.

1.1.2. Epidemiologie, Diagnostik und Klinik der Schizophrenie

Das Lebenszeitrisiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt etwa bei 1% (0,5-1,6%), wobei das Verhältnis der Inzidenz für die Ersterkrankung von 0,17-0,54 pro 1000 Einwohnern bei einer Prävalenz von 1,4-4,6 pro 1000 Einwohnern den meist chronischen Verlauf der Erkrankung widerspiegelt (Jablensky 2003). Die gängige Auffassung, daß die Störung in allen Ethnien in etwa gleicher Inzidenz auftaucht, ist nach neueren Erkenntnissen zweifelhaft geworden (McGrath 2006). Männer und Frauen erkranken etwa gleich häufig, jedoch zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Alter bei Ersterkrankung, welcher bei Männer gegen Ende der zweiten und zu Beginn der dritten Lebensdekade liegt, bei Frauen mehrere Jahre später, etwa zum Ende des dritten Lebensjahrzehntes. Klinische Beobachtungen legen nahe, dass der Verlauf bei Männern häufiger schwerer ist. Ferner finden sich Hinweise auf jahreszeitliche Schwankungen, deren Ursache unklar ist. Über den individuellen Krankheitsfall hinaus zeigt sich eine erhebliche gesellschaftliche Konsequenz, wodurch die Schizophrenie zur einer der schwerwiegendsten und auch gesundheitsökonomisch gewichtigsten Krankheiten wird.

Für die Diagnose der Schizophrenie gibt es aktuell zwei wesentliche operationalisierte Schemata, die in Forschung und klinischer Praxis Bedeutung haben: das DSM (Diagnostic and Statistical Manual) der American Psychiatric Association, zuletzt in der vierten Revision als DSM-IV (Sass et al. 1996) bzw. DSM-IV-TR, sowie die ICD (International Classification of Diseases) der Weltgesundheitsorganisation WHO, aktuell in der zehnten Version als ICD-10 (Dilling et al. 1994), welche in Deutschland die größere praktisch-klinische Bedeutung erlangt hat. Für beide Systeme liegen "Checklisten" bzw. strukturierte diagnostische Interviews (SCAN für ICD-10 bzw. SKID für DSM) als operationalisierte diagnostische Hilfsmittel vor. Die Unterschiede ergeben sich zum einen in der Wichtung einzelner Symptome, der Unterformen und der zeitlichen Kriterien für die Mindestdauer der Erkrankung (insbesondere der psychotischen Episode im engeren Sinne).

Der klinische Verlauf der Schizophrenie kann in drei Abschnitte unterteilt werden. In der Prodromalphase der Erkrankung sind schon Wochen und Monate, manchmal Jahre vor Beginn der eigentlichen Erkrankung erste Symptome zu erkennen. Diese können sozialen Rückzug, affektive Veränderungen (insbesondere depressive Verstimmungen) und erste präpsychotische Veränderungen des Denkens beinhalten, sind jedoch diagnostisch oft wenig spezifisch. Die Entwicklung hin zur Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose ist von Conrad eingehend untersucht worden, der die Phasen des Tremas, der apophänen und apokalyptischen Phase abgrenzt, welche dann über die Konsolidierung in Residualzustände überzugehen vermögen (Conrad 1959).

Der eigentliche Erkrankungsbeginn der Schizophrenie liegt zumeist in der späten Adoleszenz, bei einigen Patienten schon in der frühen Jugend (Hirsch und Weinberger 2003). Erstmanifestationen jenseits des 40. Lebensjahres geben Anlaß zu differentialdiagnostischen Überlegungen, wobei der Status der "Spätschizophrenien" unklar bleibt. In der psychotischen Episode manifestiert sich dann die Vielfalt schizophrener Psychopathologie (Mayer-Gross 1932), welche von formalen Denkstörungen (z.B. assoziativer Lockerung, Gedankenabriß, Inkohärenz etc.), über Wahngedanken unterschiedlicher Systematisierungsgrade und Dynamik, Ich-Störungen bis zu Halluzinationen, aber auch verschiedene affektive Symptome (z.B. verflachten Affekt, Parathymie) und Anhedonie oder Abulie reichen können. Neben diesen geschilderten Symptomen treten mannigfaltige psychopathologischer Phänomene auf, die Gegenstand zahlreicher klinisch-psychopathologischer Untersuchungen sind (Mayer-Gross 1932). Zumeist werden heute diese Phänomene in Positivsymptome (z.B. Halluzinationen) und Negativsymptome (z.B. Antriebsdefizit, Abulie) klassifiziert (Andreasen et al. 1990) und können mittels standardisierter psychopathologischer Skalen erfasst werden (Farmer et al. 2002).

Nach der akuten psychotischen Episode folgt die Remission, welche bei vielen Patienten trotz pharmakologischer oder anderer Behandlungen unvollständig ist. Das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung ist hierbei sehr variabel. Selbst wenn die Sinne wiederholter Erkrankung chronisch im psychotischer Episoden ("Exacerbationen") verläuft, erreichen einige Patienten annähernd das kognitive Ausgangsniveau und können im familiären, beruflichen und gesamtsozialen Verbund bestehen, während bei einigen der Verlauf progredient schlechter zur Ausbildung eines "Residuums" führt. Letzteres kann den Verlust allgemeiner Interessen, Berufsunfähigkeit, soziale Isolation und deutliche kognitiven Defiziten beinhalten, die es den betroffenen Menschen nicht mehr erlauben, ein selbständiges Leben zu führen. Im Verlauf der Schizophrenie kommt es oft zu einer Wiederholung der akuten psychotischen Episode und der darauf folgenden Remission.

In der Gruppe der Schizophrenien aufgeführt sind auch die schizoaffektiven Störungen (in der ICD-10 z.B. als eigene Gruppe unter F25 verschlüsselt). Diese Störung hat spätestens seit den Fallbeschreibungen durch Kasanin 1933 Aufnahme in die Taxonomie psychiatrischer Störungen gefunden (Kasanin 1994), aber ihr nosologischer Status ist nicht abschließend geklärt (Sauer 1988, Marneros und Tsuang 1986). Jedoch

7

gibt es zahlreiche psychopathologische wie biologische Ähnlichkeiten und Überlappungen, sodaß heute die schizoaffektiven Psychosen oft als eine Variante im schizophrenen Spektrum aufgefasst werden, wenngleich diese Ansicht nicht unumstritten ist.

In neueren Modellen und Ansätzen zur Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen wird häufig die Schizophrenie nicht isoliert betrachtet sondern stellt den Kern eines "schizophrenen Spektrums" dar (Siever und Davis 2004). Dieses umfasst neben der Schizophrenie zum einen die schizoaffektiven Psychosen (Sauer 1988), andererseits aber auch Störungsbilder, welche psychopathologische Ähnlichkeiten zeigen, jedoch auch ohne psychotische Phänomene einhergehen; diese sind in DSM-IV als Persönlichkeitsstörung (,,schizotypal schizotypische personality disorder") konzeptualisiert (Siever und Gunderson 1983, Torgersen 1985). Neben Symptomen wie magischem Denken oder Beziehungserleben, analog der Positivsymptomatik bei Schizophrenie, jedoch nicht wahnhaft, besticht hier häufig eine soziale Distanzierung, affektive Kälte oder ein Fehlen zwischenmenschlicher Kontakte (Sass und Jünemann 2001, Gross 2001). Die Schizotypie im weiteren Sinne wird hierbei meist in drei oder vier Dimensionen erfasst, wobei neben positiven und negativen schizotypen Zügen noch Nonkonformität ("nonconformity") und gelegentlich eine Dimension zu Angst bzw. kognitiver Desorganisation ("social anxiety" bzw. "cognitive disorganization") aufgeführt werden (Vollema und van den Bosch 1995). Neuere Befunde zeigen auch kognitive Defizite bei Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung, welche sich im neuropsychologischen Profil von denen anderer Persönlichkeitsstörungen unterscheiden (Mitropoulou et al. 2002). Von Bedeutung sind auch Untersuchungen zur prämorbiden Persönlichkeit schizophrener Patienten, welche Einzug in die Kontinuumshypothese gefunden haben (Erkwoh et al. 2003).

Insgesamt zeigen sowohl ICD-10 wie auch DSM-III-R bzw. DSM-IV hohe Reliabilität in der Diagnosestellung für Schizophrenie. Differentialdiagnostische Erwägungen bei Schizophrenie sind vor allem in der Abgrenzung von anderen psychotischen Störungen zu stellen, insbesondere organischer und affektiver Psychosen. Psychosen im Rahmen nachweisbarer anderer Grunderkrankungen (z.B. Intoxikationen oder metabolische Störungen) weichen meist in ihrer Phänomenologie ab, insbesondere aber im Verlauf. Die symptomatischen Psychosen bei Epilepsie (insbesondere der Temporallappenepilepsien) stehen der Schizophrenie phänomenologisch noch am nächsten (Lishman 1997, Trimble 1991), was einen wichtigen Ausgangspunkte für die neurobiologische Untersuchung der Schizophrenie darstellt, hierbei insbesondere die Beziehung der psychotischen Episode zu Funktionen des medialen Temporallappens.

1.1.3. Neurobiologie der Schizophrenie

Folgt man dem Diktum Griesingers, daß Erkrankungen des Geistes Erkrankungen des Gehirnes sein (Griesinger 1871), so liegt auf der Hand, die Schizophrenie mit anatomischen, physiologischen und anderen biologischen Methoden zu untersuchen. Schizophrenie ist eine maßgeblich genetisch bedingte Erkrankung. Wie aus zahlreichen Zwillings- und Adoptionsstudien belegt werden kann (Erlenmeyer-Kimling 2000), steigt die Wahrscheinlichkeit für eine schizophrene Psychose bei Verwandten mit positiver Familienanamnese, so etwa bei Kindern mit einem schizophren erkranktem Elternteil auf ca. 5-10 %, bei eineiigen Zwillingen auf bis zu ca. 45 % (Hirsch und Weinberger 2003). Die Heritabilität der Schizophrenie, wie sie in Heritabilitätsindices berechnet werden kann, wird auf ca. 80 % geschätzt (Cannon et al. 1998). Hieraus ist aber auch ersichtlich, daß die Penetranz der Erkrankung weniger als 100% beträgt, bzw. andere Faktoren einen Einfluß haben müssen. Diese sind nicht unbedingt nur reine Umwelteinflüsse (Singh et al. 2004). Aktuelle Modelle der Ätiopathogenese gehen neben der erblichen Prädisposition auch von epigenetischen Einflüssen, z.B. DNA-Methylierung (Abdolmaleky et al. 2004, Petronis et al. 2003), ferner prä- und perinatalen Schädigungen (Cannon et al. 2002, Verdoux und Sutter 2002) oder postnatalen Umwelteinflüssen (Cannon et al. 2003) als mitbedingenden Faktoren aus. Molekulargenetisch stellt sich die Schizophrenie als komplexe Erkrankung dar, welche

nicht auf ein Gen, einfache Mutation oder Translokationen zurückzuführen scheint. Neuere molekulargenetische Untersuchungen haben mehrere Genloci identifiziert, welche als Suszeptibilitätsgene für Schizophrenie gelten können, unter anderem das in Faserzügen und präterminalen glutamatergen Neuronen des Hippocampus vorkommende Strukturprotein Dysbindin (bzw. dystrobrevin-binding protein 1, DTNBP-1), ferner andere Strukturproteine wie Neuregulin-1, "disrupted in schizophrenia" DISC-1, G72/G30 oder Enzyme wie Catechyl-O-Methyl-Tranferase COMT (Harrison und Weinberger 2005, Lewis et al. 2003). Die genetische Architektur ist aber dahingehend wahrscheinlich noch komplexer, als es neben Suszeptibilitätsgenen auch Modifikatorgene gibt, d.h. solche, welche die Wahrscheinlichkeit für den Ausbruch der Erkrankung nicht (wesentlich) beeinflussen, aber andere Aspekte wie Erkrankungsbeginn, klinischen Verlauf usw. beeinflussen. Gegenwärtige Ansätze gehen neben diesen beiden Gruppen von Genen ferner von solchen mit gemischtem Suszeptibilitäts- und krankheitsmodifizierendem Einfluß aus (Fanous und Kendler 2005). Der Beitrag der identifizierten und replizierten Suszeptibilitätsgene auf pathophysiologische Modelle ist noch nicht eindeutig, jedoch scheinen mehrere der Gene Einfluß auf dopaminerge oder glutamaterge Neurotransmission zu haben (Weinberger et al. 2001, Harrison und Owen 2003) oder für die Hirnentwicklung bedeutsam zu sein (Corfas et al. 2004). Einen anderen genetischen Ansatz verfolgt Crow, der eine Summierung einzelner Gen-Effekte verwirft und Transpositionen zwischen X- und Y-Chromosom als ursächlichen Faktor für die Entstehung der Schizophrenie im Rahmen evolutionärer Veränderungen annimmt, welche mit sprachlichen Fähigkeiten in Zusammenhang stehen (Crow 1997).

Neuropathologische Auffälligkeiten bei Schizophrenie sind vergleichsweise besser beschrieben. Diesbezügliche Untersuchungen gibt es zwar schon seit Alzheimer, jedoch waren diese bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts hinein nicht sehr reliabel bzw. erbrachten vor allem unspezifische Resultate (Southard 1915, Alzheimer 1897). Ein wesentliches Ergebnis neuropathologischer Studien ist, dass die Schizophrenie nicht die klassischen Kriterien neurodegenerativer Erkrankungen zeigt, insbesondere keinen Neuronenverlust und keine Astrogliose (Harrison 1999b). Befunde diskreter Gliosen, wie sie von Stevens dargestellt wurden (Stevens 1982) konnten nicht sicher repliziert werden und gelten daher als umstritten (Roberts und Harrison 2000, Harrison 1999b). Dennoch finden sich bei einer nicht unerheblichen Zahl untersuchter Gehirne "fokale degenerative Abnormalitäten", wie etwa kleinere Infarkte oder Veränderungen der weißen Substanz (Harrison 1999b). Das Gesamthirngewicht post mortem ist bei Schizophrenie leicht reduziert (Harrison et al. 2003). Stereologische Zählungen zeigen uneinheitliche Befunde, jedoch häufig keine Verminderung der Neuronenzahl im Neocortex, vielmehr eine Tendenz zu höherer Neuronendichte (Selemon et al. 1998), wenngleich dies nicht uniform in allen Arealen der Fall zu sein scheint (Thune und Pakkenberg 2000, Todtenkopf et al. 2005, Harrison 1999b). Dies scheint durch Reduktionen im Volumen des Neuropil zu erklären zu sein (Selemon und Goldman-Rakic 1999), wie sie z.B. für das Brodmann Area 9 im dorsolateralen PFC nachgewiesen wurde (Selemon et al. 2003). Für den Thalamus, insbesondere dessen mediodorsale Kerngruppen, zeigen sich in mehreren Studien Verringerungen der Neuronenzahl (Pakkenberg 1990, Popken et al. 2000).

Diese insgesamt vielfältigen, wenngleich zuweilen inkonsistenten Befunde zu Veränderungen der neuronalen Cytoarchitektur werden zumeist als Hinweise auf diskrete Hirnentwicklungs- bzw. Hirnreifungsstörungen gewertet (Harrison und Roberts 2000). Dies trifft dies vor allem für Neurone des medialen Temporallappens zu: so erscheinen Alpha-Zellen im entorhinalen Cortex vermehrt heterotop angeordnet (Jakob und Beckmann 1986), die Größe und Form hippocampaler Neurone unterscheidet sich in mehreren Feldern des Cornu ammonis (Arnold et al. 1995, Zaidel et al. 1997). Eine zweite Gruppe unterstützender Befunde stellt der Nachweis einer veränderten Verteilung bestimmter interstitieller Neurone der weißen Substanz dar, welche zum einen für Areale des medialen Temporallappen (Rioux et al. 2003, Eastwood und Harrison 2005), sowie den dorsolateral Präfrontalcortex bzw. die darunterliegende weiße Substanz (Akbarian et al. 1993, Akbarian et al. 1996) nachgewiesen ist; die regionale Spezifität ist aber unklar. Innerhalb des Neocortex scheinen mikrostrukturelle Veränderungen vor allem GABAerge Interneurone zu betreffen (Benes 2000), die Abgrenzung zu anderen Pathologien wie den bipolaren Erkrankungen ist jedoch noch strittig. Letztlich finden sich neben solchen klassischen neuropathologischen Befunden auch Unterschiede in der Expression synaptischer Strukturproteine und Rezeptoren (Harrison et al. 1997, Eastwood et al. 1995, Burnet et al. 1996). Ein methodisches Problem ist die Abgrenzung solcher Befunde zu Effekten akuter oder chronischer Medikamentengabe, insbesondere von Neuroleptika, die aus begleitenden Kontrollstudien an Tieren bekannt sind (Harrison 1999a).

Insgesamt zeigt sich jedoch in den zahlreichen neuropathologischen Studien, dass die Unterschiede in Cytoarchitektur, neuronaler Konnektivität und Proteinexpression regional unterschiedlich ausgeprägt sind, wobei Alterationen im medialen Temporallappen, insbesondere Hippocampus und entorhinalem Cortex, ferner Thalamus und präfrontalen corticalen Arealen am besten untersucht sind.

Neben genetischen und neuropathologischen Untersuchungen bilden Studien zu neurochemischen Veränderungen eine dritte maßgebliche Säule für die Neurobiologie der Schizophrenie. Mit der Entdeckung der ersten Neuroleptika in den 1950er Jahren und dem Nachweis, daß ein gemeinsames Hauptmerkmal dieser Medikamente eine postsynaptische Blockade des Dopamin-Rezeptors ist (Seeman und Lee 1975), wurde die dopaminerge Hypothese der Schizophrenie entwickelt, welche insbesondere einen hyperdopaminergen Zustand bei akuter Psychose postuliert (Carlsson 1978). Auch in neueren Untersuchungen konnte eine Beziehung zwischen der Wirkpotenz von Neuroleptika und der Besetzung des Dopamin-D2-Rezeptors gezeigt werden (Seeman und Lee 1975, Wadenberg et al. 2001).

Neuere bildgebende Studien mittels PET bzw. SPECT zeigen eine Dysregulation des dopaminergen Systems selbst bei neuroleptika-naiven Patienten, z.B. während Amphetamin-Challenge (Abi-Dargham et al. 2000). Auch zeigen sich bei Neuroleptika-naiven Patienten bereits gestörte Verteilung und Dichte corticaler Dopamin-D1-Rezeptoren (Okubo et al. 1997). Inwiefern ein Dopamin-Überschuß eher in der floriden Psychose (insbesondere mit Positivsymptomatik) eine Rolle spielt, wird derzeit ebenso diskutiert wie ein hypodopaminerger Zustand bei dominierender Negativsymptomatik (Laruelle und Abi-Dargham 1999). Während die Dopamin-Hypothese in letzter Zeit wieder gewisse Unterstützung erhält (Weinberger et al. 2001), wird gleichzeitig die glutamaterge Hypothese einer NMDA-Rezeptor-Hypofunktion verschiedentlich formuliert (Olney und Farber 1995, Olney et al. 1999).

Für klinische Belange, insbesondere aber auch für die vorliegende Studie, ist es von größerer Bedeutung, dass sich die älteren oder "typischen" Neuroleptika (auch: Antipsychotika der ersten Generation) in wesentlichen Punkten von den "atypischen" Neuroleptika (Antipsychotika der zweiten Generation) unterscheiden. Dies betrifft nicht nur die geringere Inzidenz extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen bei atypischen Neuroleptika sondern auch kognitive Effekte. Dabei ist gerade bei der Untersuchung medikamentös behandelter Patienten der Einfluß der Psychopharmaka zu berücksichtigen. Hierbei zeigt sich, dass zwar die Wirkung bzw. Potenz (zumindest älterer Neuroleptika) mit der Dopamin-D2-Rezeptor-Besetzung zu korrelieren scheint (Seeman und Lee 1975); andererseits weisen atypische Antipsychotika wie Olanzapin und Risperidon wesentlich weniger D2-Rezeptor-Besetzung bei hoher Wirkpotenz auf. Die meisten klassischen Neuroleptika (z.B. Haloperidol) zeigen in vitro eine stärkere Bindung an den Dopamin-D2-Rezeptor als Dopamin selbst, mithin eine geringere Dissoziationskonstante; bei atypischen Neuroleptika wie Olanzapin oder Clozapin findet sich jedoch nicht nur eine höhere Dissozationskonstante als bei Dopamin, vielmehr auch eine wesentlich raschere Dissoziation (Seeman 2002). In vivo zeigen Olanzapin und Risperidon vergleichbare D2-Rezeptorbesetzung bei Patienten (Lavalaye et al. 1999). Neben der Wirkung am D2-Rezeptor zeigen die Neuroleptika aber eine große Heterogenität bezüglich der Wirkung an anderen Rezeptoren, einschließlich Dopamin-D4 (z.B. Clozapin), 5-HT-2a (z.B. Risperidon) oder histaminergen Rezeptoren (z.B. Olanzapin), sowie anderer vornehmlich monoaminerger Rezeptorsysteme (Charney et al. 1999).

Bildgebende Untersuchungen stellen eine wichtige Erweiterung des Spektrums neuropathologischer und neurochemischer Studien dar. Mit dem Nachweis erweiterter Seitenventrikel bei chronisch schizophren Erkrankten mittels Computertomographie (CT) (Johnstone et al. 1976), einem bereits in den 1930er und 1940er Jahren mittels Pneumencephalographie gewonnenen Befund (Hopkins und Lewis 2000), kam es Mitte der 70er Jahre zu einer Reihe neuer Studien zu veränderter Hirnstruktur. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurden zahlreiche qualitative und quantitative Unterschiede auch in vivo nachgewiesen, welche jedoch erst mit der zunehmenden Auflösung der MRT replizierbare und stabile Ergebnisse lieferten. So zeigen etwa schizophrene Patienten qualitative Veränderungen in Mittellinienstrukturen, z.B. eine verringerte Frequenz normaler Varianten wie der Adhaesio interthalamica (Meisenzahl et al. 2002) und häufiger eine Erweiterung des Cavum septi pellucidi (Nopoulos et al. 1997). Quantitative volumetrische Untersuchungen zeigen spezifischere Befunde. Aus Meta-Analysen geht hervor, dass bei Schizophrenie leichte Erweiterungen der Seitenventrikeln und des dritten Ventrikels ebenso gesicherte Befunde sind wie vor allem Volumenreduktionen im Hippocampus, sowie mehrere Befunde zur Amygdala,

dem (prä-)frontalen und superior temporalen Cortex (Wright et al. 2000). Auch in Studien, welche voxel-basierte morphometrischer Verfahren benutzen, bestätigen sich die meisten dieser Befunde und zeigen im präfrontalen Cortex insbesondere in den mittleren und inferioren Anteilen strukturelle Veränderungen (Honea et al. 2005). Die bisher unsichere Datenlage zu reduziertem Thalamusvolumen wird neuerlich ergänzt durch MRT-Studien, die selektive Volumenverringerungen im mediodorsalen Nucleus, dem Pulvinar und centromedianen Kernen zeigen (Byne et al. 2001, Kemether et al. 2003). Hieraus ergibt sich das Bild einer multifokalen Pathologie, welche die Komplexität der Erkrankung nicht auf ein, nicht einmal auf wenige Hirnareale zu reduzieren vermag. Dennoch erscheinen diese Pathologien einem räumlichen Muster zu folgen, wobei mehrere Areale betroffen sind, andere Hirnregionen aber gänzlich oder weitestgehend ausgespart sind, zumindest aber quantitativ geringer ausgeprägte Veränderungen zeigen. Weitere Befunde weisen daraufhin, dass bestimmte Konstellationen von Volumenreduktionen mit Einzelsymptomen oder Sub-Syndromen (Gaser et al. 2004) bzw. funktionellen Variablen wie Prognose assoziiert sein könnten (Brickman et al. 2004). Es ist derzeit umstritten, ob diese makroskopischen Alterationen im Verlauf der Erkrankung bzw. nach der ersten Kranheitsepisode veränderlich sind, was ein Hinweis auf progressive, respektive degenerative Veränderungen sein könnte (Weinberger und McClure 2002). Zwar belegen diese Daten erneut eindrücklich die neurobiologische Basis der Erkrankung und zeigen auch weitgehende Überlappungen mit den oben aufgeführten neuropathologischen Befunden. Insgesamt vermögen sie aber über die Natur der möglichen Veränderungen, insbesondere auf mikroskopischer Ebene, nicht genauer Aufschluss zu geben. Die Grundlage der Befunde könnte sowohl in zellulären neuronalen Veränderungen liegen (z.B. vermindertes Neuropilvolumen), aber auch in verringertem Blutfluß oder lokalem residualem Blutvolumen. Ergänzt werden diese Daten durch die Anwendung neuer MRT-Meßsequenzen wie "diffusion tensor imaging" und "magnetisation transfer", welche Alterationen der weißen Substanz bei Schizophrenie gezeigt haben (Buchsbaum et al. 1998, Foong et al. 2001).

Neben diesen strukturellen Studien gibt es auch eine Reihe von Nachweisen veränderter Hirnfunktion. In frühen Experimenten zeigten Ingvar und Franzen mittels HMPAO-SPECT einen veränderten Quotienten frontalen zu (parieto)occipitalen

Blutflusses (Ingvar und Franzen 1974b, Ingvar und Franzen 1974a). Dies fand eine Bestätigung in mehreren nachfolgenden Studien, welche verminderten Glucose-Metabolismus in frontalen Hirnarealen mittels FDG-PET zeigten (Buchsbaum et al. 1984b, Buchsbaum et al. 1984a, Siegel et al. 1993). Dieses Defizit wurde als Hypofrontalität subsumiert, was ursprünglich auf die Verringerung eines frontooccipitalen Quotienten (von Blutfluß bzw. Glucosemetabolismus) verwies, später zunehmend als lokal umschriebende (dorsolateral) präfrontale Funktionsstörung charakterisiert wurde (Weinberger et al. 1986, Berman et al. 1986, Weinberger et al. 1988, Berman et al. 1988) und auch durch neuere Untersuchungen gestützt wird (Andreasen et al. 1997, Andreasen et al. 1992b). Es konnte gezeigt werden, dass eine solche funktionelle Hypofrontalität noch Jahre später und auch nach Remission persistiert (Cantor-Graae et al. 1991). Wenngleich mehrere Studien mittels PET eine Veränderungen des frontalen Glucose-Metabolimus bei Schizophrenie zeigen (Buchsbaum und Hazlett 1998), ist der Befund der Hypofrontalität jedoch hinsichtlich seiner Spezifität wie auch des Einflusses von Neuroleptika nicht unumstritten (Weinberger und Berman 1996). Mit zunehmender Auflösung der benutzten Methoden (insbesondere der funktionellen MRT) wurde untersucht, ob die funktionelle frontale Minderaktivität (oder -aktivierung) nur in begrenzten Arealen wie dem dorsolateralen Präfrontalcortex (DLPFC) vorliegt und möglicherweise eine Abhängigkeit von der Art oder Schwierigkeit der dabei verwendeten kognitiven Aufgabe zeigt (Callicott et al. 2003, Callicott et al. 2000, Manoach 2003). Auch konnte etwa gezeigt werden, dass fokale Hypofrontalität zumindest teilweise mit klinischer Remission reversibel ist (Erkwoh et al. 1999).

Neben der Untersuchung verschiedener fokaler funktioneller Defizite gibt es zunehmend Studien, welche auch die Beziehung regionaler Aktivierungen untereinander darstellen (Buchsbaum und Hazlett 1997) und hierbei auch Veränderungen der funktionellen Konnektivität einzelner Areale erfassen (Friston et al. 1996a, Schlosser et al. 2003). Ein wesentlicher Faktor, auch für die Heterogenität der Ergebnisse, ist die Verwendung unterschiedlicher kognitiver Paradigmata, welche Alterationen unterschiedlich gut zu erfassen vermögen. Zumindest für Arbeitsgedächtnisaufgaben kann aber festgehalten werden, dass Hypofrontalität im weiteren Sinne (d.h. verminderte Ruheaktivität wie auch Minderaktivierungen, insbesondere im lateralen Präfrontalcortex) ein auch in Meta-Analysen gesicherter Befund ist (Glahn et al. 2005, Hill et al. 2004, Davidson und Heinrichs 2003).

1.2. GEDÄCHTNIS UND SCHIZOPHRENIE

1.2.1. Einteilung von Gedächtnisleistungen

Gedächtnis als Prozess des Behaltens und Wiedererinnerns perzeptiver oder abstrakter Inhalte ist eine fundamentale kognitive Leistung. Hinsichtlich seiner zahlreichen Aspekte lässt sich eine Einteilung anhand verschiedener Qualitäten treffen, z.B. sensorisch versus modalitätsunabhängig, implizit versus explizit usf. Für die Taxonomie die sind besonders grundlegend Unterscheidung zwischen Kurzund Langzeitgedächtnis, sowie deklarativem (bzw. explizitem) und non-deklarativem (implizitem) Gedächtnis, da diesen auch unterschiedliche neuronale Mechanismen zugrunde liegen (Gabrieli 1998, Tulving 2002, Fuster 1999). Unterscheidungen nach dem Inhalt der Stimuli, etwa verbaler versus non-verbaler Stimuli (bzw. die Abgrenzung eines semantischen Gedächtnisses) haben gewissen heuristischen Wert.

Für die Grundlage unserer Untersuchungen ist zum einen das Konzept des sensorischen Gedächtnisses relevant, einer Funktion, die eng an die Funktion sensorischer Cortices geknüpft ist, und es uns erlaubt, Sinneseindrücke kurzer Dauer (etwa bis zu wenigen hundert Millisekunden) zu behalten (Fuster 1999). Zweitens scheint es für Gedächtnisinhalte bis zu einigen Sekunden modalitätsunabhängige Systeme des Kurzzeitgedächtnisses zu geben, die als Arbeitsgedächtnis konzeptualisiert werden. Baddeley charakterisierte dieses Konstrukt, welches die Speicherung aber auch aktive Manipulation solcher Informationen (z.B. einer Zahlenfolge) erlaubt (Baddeley 1987). Diese modalitätsübergreifende Fähigkeit scheint eng mit der Funktion des präfrontalen Cortex verknüpft zu sein, insbesondere bestimmter präfrontaler Neurone, welche während der Aufrechterhaltung der Repräsentation von Stimuli (d.h. der delay- oder maintenance-Phase) vermehrt aktivieren (Goldman-Rakic 1995, Goldman-Rakic 1996, Fuster 2000). Diese präfrontale Aktivität ist jedoch stets im Zusammenhang mit den

modalitätsabhängigen corticalen Netzwerken zu sehen. Die Neurobiologie des Gedächtnisses umfasst somit mehrere miteinander verbunde neuronale Systeme. So sind für den Aufbau mnestischer Repräsensentationen die Hippocampi, bei Erlernen emotional besetzter Gedächtnisinhalte die Amygdalae, bei dem Abruf autobiographischer Gedächtnisinhalte die präfrontale Rinde von Bedeutung, ohne dass diese Areale isoliert eine bestimmte Form des Gedächtnisses repräsentieren (Rolls 2000, Squire 2004). In einem größeren Kontext ist gar die Funktion des Cortex per se verstehbar als einer phylogenetisch gewachsenen Struktur, welche primär für Gedächtnisprozesse verantwortlich ist (Fuster 1999). Für das Arbeitsgedächtnis zeigen viele Läsionsstudien an Primaten, klinische Untersuchungen an Patienten mit frontalen Läsionen und auch bildgebende Studien eine prominente Rolle präfrontaler Areale, hierbei insbesondere der dorsolateralen präfrontalen Cortices (Charney et al. 1999).

1.2.2. Gedächtnisstörungen bei Schizophrenie

Die Schizophrenie ist gekennzeichnet durch ein Muster kognitiver Störungen, deren Komponenten teils bei einfacher klinischer Untersuchung auffallen (z.B. Defizite der Aufmerksamkeit), andere erst bei neuropsychologischer bzw. kognitionspsychologischer Testung (Heinrichs et al. 1997, Heinrichs und Zakzanis 1998). Dieses Muster besteht aus unterschiedlich starker Beeinträchtigung verschiedener kognitiver Domänen (Heinrichs 2005): bei der Untersuchung verschiedener Bereiche wie des globalen und selektiven verbalen Gedächtnisses, des nonverbalen Gedächtnisses, der allgemeinen Intelligenz, motorischer und räumlichperzeptiver Fähigkeiten, der Sprache (z.B. Sprachflüssigkeit) und exekutiver Funktionen zeigt sich zum einen eine mäßige bis moderate Beeinträchtigung der meisten dieser Funktionen, während bei einigen Aufgaben deutlichere Defizite zu beobachten sind. Betrachtet man über mehrere Studien meta-analytisch gemittelte Effektstärken (Cohen's d), so zeigen sich die stärksten Effekte unter anderem für visuell-perzeptive Defizite wie "backward masking"-Aufgaben oder auch gestörte Aufmerksamkeit, wie sie mit "Continuous Performance Test" oder "dichotic listening" erfasst werden können, insbesondere aber bei verbalen Gedächtnisaufgaben (Heinrichs 2001). Ähnlich finden sich bei Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung kognitive Auffälligkeiten, welche den selben oder ähnlichen kognitiven Funktionen wie bei Schizophrenie auffallen, jedoch meist weniger schwer ausgeprägt sein (Mitropoulou et al. 2005, Siever et al. 2002).

Somit besteht ein starkes Argument dafür, daß weniger den klassischen psychopathologischen Kernsymptomen eine tragende Rolle in der Charakterisierung eines neurobiologisch validierbaren Phänotypes der Störung zukommt, vielmehr bestimmten kognitiven Defiziten, welche quantitativ und objektiv nachweisbar sind (Heinrichs 2001). Als eines dieser Kerndefizite wird bei Schizophrenie die Störung des Arbeitsgedächtnisses ("working memory") betrachtet (Lee und Park 2005). Dieses Defizit ist auch von klinischer Relevanz, da Beeinträchtigungen in diesem Bereich mit sozialen Fertigkeiten korrelieren und daher als ein Faktor für eine erschwerte berufliche Rehabilitation und soziale Integration vermutet werden (McGurk und Meltzer 2000). Ein in neueren Studien untersuchtes kognitives Defizit ist das der beeinträchtigen Verarbeitung zeitlicher Informationen, insbesondere der Zeitschätzung oder Zeitwahrnehmung, sowie des Gedächtnisses für Reihenfolgen (Elvevag et al. 2003, Elvevag et al. 2001). Diese spezifische kognitive Leistung ist, wie nachfolgend erläutert wird, an Areale des Gehirns gebunden, welchen in der Pathophysiologie der Schizophrenie eine wichtige Rolle zukommt.

1.3. Zeitstruktur bei Wahrnehmung und Gedächtnis

1.3.1. Grundlagen und Begriffe der Zeitverarbeitung

Der Zeitstruktur von Informationen zu erfassen und zu verarbeiten, umfaßt eine Reihe phänomenologisch wie neurobiologisch unterschiedlicher Vorgänge. Ereignisse in ihrer Zeitlichkeit wahrzunehmen beinhaltet neben dem Aspekt der Dauer, etwa als der zeitlichen Länge eines Stimulus, auch die Sukzession oder zeitliche Reihenfolge bzw. Simultaneität verschiedener Stimuli. Für die Belange der vorliegenden Arbeit sind die Diskrimination von Zeitdauer und serielle Informationsverarbeitung von Relevanz.

Fraisse führte eine prinzipielle Unterscheidung von Zeitwahrnehmung ("perception du temps" bzw. im engeren Sinne "perception de la durée"; englisch "time perception")

und Zeitschätzung ("estimation du temps"; englisch "time estimation") ein (Fraisse 1957, Fraisse 1963, Fraisse 1984). Es wird also in der zeitlichen Dimension der Stimuli (deren Dauer) unterschieden zwischen solchen unter einer Schwelle von etwa 500 ms und solchen von etwa 500 bis zu 2-3 Sekunden, einer Grenze die Pöppel unter dem psychologischen Jetzt ("nowness") subsumiert (Pöppel 1997). Fraisse weist darauf hin, daß nach bestimmter Länge eines Stimulus dieser nicht mehr im engeren Sinne wahrgenommen wird, zumal ihm das Ende als demarkierender Punkt abhanden kommt: So sieht Fraisse letztlich die Wahrnehmung der Dauer eng gebunden an das Prinzip der Sukzession (Fraisse 1963):

"If a sound continues longer than this, there is no organized succession and in the end we reach the point where we perceive no change. The noise of a stream has no more perceived duration than the light of the day.

Duration is therefore only one of the characteristics of the organization of succession [...] This is simply because, as a general rule, every sensation is part of a succession."

Während die so auf der Grundlage von Dauer und Sukzession konstruierte psychologische Gegenwart ("le présent psychologique" bzw. "psychological present") bzw. Vergangenheit mehr in konzeptionellen oder philosophischen Kontexten (Bergson 1994, Hoerl und McCormack 2001) denn in der aktuellen neurowissenschaftlich orientierten Forschung Resonanz findet, ist die Differenzierung nach zeitlichen Bereichen von Bedeutung. So scheinen bei Verwendung kurzer Stimuli (bis ca. 500 ms) vor allem sensorische Prozesse ("Wahrnehmung" sensu stricto), bei Stimuli zwischen ca. 500 ms und 1000 ms (von Fraisse als indifferente Stimuli bezeichnet) und darüber jedoch offenbar zusätzliche "kognitive Ressourcen" beansprucht zu werden (Fraisse 1984).

Die nachfolgend aufgeführten einleitenden Bemerkungen beziehen sich als Grundlage der eigenen Experimentalreihen vor allem auf Zeitschätzung im Sinne der Diskrimination zeitlich varianter Stimuli, d.h. weniger den Methoden der Produktion oder Reproduktion zeitlich definierter Reize oder der Verwendung "leerer Intervalle" (z.B. durch kurze Reize abgegrenzter Intervalle).

1.3.2. Psychologische Modelle und Psychophysik

Eine fundamentale Frage der Zeitschätzung und der Wahrnehmung zeitlicher Dauer spiegelt sich in zwei unterschiedlichen psychologischen Modellen wieder. Diese unterscheiden sich grundsätzlich in der Konzeption eines "Zeitgebers" oder dafür spezialisierter neuronaler Strukturen.

Die "kognitiven Modelle" der Zeitverarbeitung postulieren, dass es keinen spezialisierten neuronalen Mechanismus im Sinne eines Zeitgebers gibt. Es wird argumentiert, dass es für die Wahrnehmung wie auch die zeitliche Koordination geistiger oder motorischer Abläufe keines "Zeitgebers" bedarf, vielmehr Zeit ein intrinsischer Aspekt kognitiver Prozesse ist (Staddon 2005, Staddon und Higa 1999). Ornstein etwa vertritt die Auffassung der Zeitwahrnehmung als einer intrinsischen, an Charakteristika vor allem des Gedächtnisses gekoppelte Funktion; Zeit wahrnehmen ist gekoppelt an Gedächtnisinhalte (Ornstein 1969, Ornstein 1997). Zeitwahrnehmung und Zeitschätzung sind hier ein "Nebenprodukt" mentaler bzw. neuronaler Funktionen, eine prinzipielle Eigenschaft und Funktionsweise perzeptiver und mnestischer Systeme. Vielmehr erklär die Beeinflussung des Gedächtnisses durch Aufmerksamkeit oder emotionale Aspekte die subjektive Wahrnehmung von "langsamer" oder "schneller fließender" Zeit.

Im Gegensatz hierzu postuliert die "internal clock" Hypothese ausdrücklich die Existenz eines "Zeitgebers", gleichsam einer inneren Uhr (Church 1984, Hoagland 1933). Diese Hypothese ist maßgeblich von den Beschreibungen von Gibbon, Allen und Church beeinflusst und beinhaltet einen Taktgeber, dessen oszillierendes Signal einen Vergleichsmaßstab für den Ablauf, die zeitliche Ordnung und vor allem ein Maß der Dauer zeitlicher Intervalle gibt. Die vereinfachten frühen Varianten dieses Konzeptes wurden in den letzten Jahrzehnten durch ein komplexeres Modell ersetzt, welches den Einfluß von Aufmerksamkeit und Gedächtniskomponenten berücksichtigt (Gibbon et al. 1984). Eine Stärke des Modells von Gibbon ist die Fähigkeit, eine Vielzahl psychophysiologischer Befunde bei Menschen und Tieren anhand seines mathematischen SET-Modells ("scalar expectancy theory") zu erklären (Gibbon und Church 1990), insbesondere in Hinblick auf die Gültigkeit des Weberschen Gesetzes bei Zeitschätzung (Wearden 2002), sowie die Verbindung zur Rolle der Zeit bei Konditionierungsprozessen (Gallistel und Gibbon 2000). Die Befunde zum SET-Modell beziehen sich in erster Linie auf "interval timing" Prozeduren, also die Verarbeitung (Diskrimination, Produktion, Reproduktion etc.) kurzer Intervallen bis zu mehreren Sekunden.

1.3.3. Neurobiologische Befunde und neuropsychologische Modelle

Aufbauend auf der scalar expectancy theory wurden mehrere neuropsychologische Modelle entwickelt, die in Zusammenhang mit Tierexperimenten und Studien an neurologischen und psychiatrischen Patienten auch zur Entwicklung neurobiologischer Theorien der Zeitwahrnehmung geführt haben (Gibbon et al. 1997).

Neuropsychologische Modelle, die auf der "internal clock"-Hypothese beruhen, gehen meist von einem internen Zeitgeber aus ("pacemaker"), welchem ein "gate"-Mechanismus nachgeschaltet ist und dessen Integratormodul ("integrator") dann eine Erfassung und Integration der Impulse über ein zeitliches Fenster erlaubt. Dieses Signal kann dann mit einem mnestisch repräsentierten Referenzintervall in einem aufmerksamkeitsabhängigen Prozess verglichen werden. Dieses Modell hat in der Erklärung der Verarbeitung zeitlicher Information weite Verbreitung gefunden.

In neurobiologischen Experimenten wurde der Einfluß diskreter Hirnläsionen, sowie pharmakologischer Manipulation auf die Zeitverarbeitung untersucht. Die wichtigsten Befunde hier sind die Modulation durch dopaminerg wirksame Substanzen. So wirkende Substanzen verbessern dopaminerg wie Methamphetamin die Zeitverarbeitung bei Ratten, während das antidopaminerg wirksame Haloperidol diese beeinträchtigt (Meck 1983, MacDonald und Meck 2005). Der modulierende Einfluß von Dopamin ist in mehreren Studien dargelegt worden (Rammsayer 1993), ebenso wie der Einfluß cholinerg wirksamer und anderer Substanzen, der jedoch weniger spezifisch für Zeitverarbeitung zu sein schein, die in differenzierte Experimenten gezeigt werden konnte (Meck 1996). Möglicherweise bezieht sich die Wirkung dopaminerger Substanzen jedoch auf das nigrostriatale Dopamin-D2-Rezeptor-System im Besonderen, da etwa atypischen Neuroleptika (mit wesentlich geringerer D2-Wirkung) keine dem Haloperidol ähnliche Veränderung herbeiführen, was mit deren Wirkung vornehmlich mesolimbocorticalen Dopamin-Projektionen in Verbindung gebracht wird in

(Rammsayer 1997). Läsionsstudien bei Tieren untermauern die Rolle der Basalganglien, des Hauptzieles nigrostriataler und auch mesolimbischer dopaminerger Bahnen (Gibbon et al. 1997). Aus den Ergebnissen weiterer Läsionsstudien kann gefolgert werden, dass mehrere Strukturen, wie etwa Basalganglien, Hippocampus und frontaler Cortex für die Verarbeitung zeitlicher Information wichtig sind. dass aber insbesondere hippocampalen und neocorticalen Strukturen eher sekundäre Prozesse (z.B. Gedächtnis) unterliegen, während Strukturen innerhalb der Basalganglien mit einem hypothetisch vermuteten "Zeitgeber" in Verbindung gebracht werden können (Meck 2005). Eine konkurrierende Hypothese sieht jedoch das Cerebellum in dieser Funktion (Ivry 1997) und entwickelt hierauf aufbauend ein neurobiologisches Modell (Ivry und Spencer 2004).

1.3.4. Zeitwahrnehmung bei neuropsychiatrischen Erkrankungen

Defizite der Verarbeitung zeitlicher Information im weitesten Sinne finden sich bei unterschiedlichen neuropsychiatrischen Erkrankungen. So zeigen Patienten mit M. Parkinson Zeitverarbeitungsdefizite, die durch das Absetzen der Medikation mit L-Dopa bzw. Apomorphin aggraviert werden (Malapani et al. 1998). Diese Beeinträchtigung findet sich auch für Zeitwahrnehmung im Millisekunden-Bereich (Rammsayer und Classen 1997). Andere Untersuchungen finden jedoch auch relativ spezifische Defizite bei Patienten mit cerebellären Läsionen (Mangels et al. 1998). Bei neocorticaler Schädigung, etwa nach Schlaganfall, treten Defizite der Zeitverarbeitung in unterschiedlicher Ausprägung auf. Während bei Aufgaben zur Zeitdiskrimination insbesondere bei Patienten mit rechtshemisphärischen (frontalen) Läsionen beeinträchtigt sind (Harrington et al. 1998), zeigen sich Störungen der Reproduktion von Dauer bei frontalen wie temporolimbischen Läsionen (Damasceno 1996). Insgesamt weisen diese Studien auf die Bedeutung der Funktion des Stirnhirns bei Zeitschätzung, untermauern aber auch, dass unterschiedliche Aufgaben zur Verarbeitung zeitlicher Information (z.B. Dauer vs. Sukzession, motorische vs. perzeptive Aufgaben, Diskrimination vs. Reproduktion etc.) unterschiedlich stark auf den verschiedenen corticalen Regionen beruhen.

Untersuchungen zur Zeitwahrnehmung bei schizophrenen Psychosen erfolgte zunächst vor allem unter dem Aspekt der Psychopathologie, insbesondere den philosophisch inspirierten Arbeiten Minkowskis (Minkowski 1933) und anderer zur Zeitstruktur in Erleben und Kognition schizophrener Menschen (Fischer 1929, Horanyi-Hechst 1943). Erst ab den 1950er Jahren quantifizierten Studien Defizite schizophrener Patienten bei der Verarbeitung zeitlicher Information, etwa der Schätzung eines 1-Sekunden-Intervalls (Goldstone und Lhamon 1956) oder anderer Paradigmata (Lhamon und Goldstone 1973, Tysk 1983, Densen 1977) die jedoch nur bedingt mit den in neueren Untersuchungen benutzten Methoden vergleichbar sind. Die zeitliche Stabilität des Defizites wurde nur in einer kleineren Studie gezeigt (Tysk 1984), während der Einfluß von Neuroleptika nur ein Einzelfällen untersucht wurde (Angle 1973, Goldstone et al. 1979). Neuere Studien zeigen bei Schizophrenie erste Resultate, die auf ein Defizit der Zeitschätzung bzw. –diskrimination (Davalos et al. 2003, Elvevag et al. 2003), wie auch für die Verarbeitung zeitlicher Reihenfolge (Elvevag et al. 2000). Andreasen postuliert, dass die Veränderung der Verarbeitung zeitlicher Informationen direkte Reflexion einer "kognitiven Dysmetrie" (cognitive dysmetria) ist, welche als Funktionsstörung eines Netzwerkes frontaler, thalamischer und cerebellärer Knotenpunkte anzusehen sei (Andreasen 1999). Dies impliziert eine Störung zeitlicher Struktur auf der Grundlage eines neurobiologischen Modells der Schizophrenie, wobei eine Störung der Zeitverarbeitung (z.B. Zeitschätzung) ein Kerndefizit kognitiver Störungen darstellen würde. Es bleibt jedoch unklar, ob dieses Defizit spezifisch für zeitliche Information ist und welche neuronalen Prozesse bzw. Störungen zugrunde liegen. Insbesondere bleibt unklar, ob das neuronale Korrelat dieser spezifischen kognitiven Störung auf präfrontaler oder striataler Dysfunktion beruht.

2. ZIELE DER ARBEIT UND HYPOTHESEN

Die Schizophrenie zeigt als wesentliches Merkmal ein relativ charakteristisches Defizit verschiedener kognitiver Funktionen, unter anderem des Arbeitsgedächtnisses und der Verarbeitung zeitlicher Informationen, d.h. der Zeitstruktur von Wahrnehmungs- und Gedächtnisinhalten. Diese Alterationen werden in Zusammenhang mit der Dysfunktion corticaler, insbesondere präfrontaler Areale gesehen, die Bestandteil einer komplexeren Alteration in einem Netzwerk aus frontalen, thalamischen und medial temporalen Regionen ist. Vor dem Hintergrund neuerer Studien, welche kognitive Störungen als einer veränderten Zeitstruktur kognitiver Vorgänge sehen (beeinträchtigte Zeitschätzung bzw. Intervalldiskrimination und gestörte Verarbeitung zeitlicher Reihenfolge), sollten die neuronalen Grundlagen dieser Defizite mittels funktionell-bildgebender Verfahren untersucht werden. Hierfür sollten zwei methodisch komplementäre Ansätze benutzt werden.

In einer ersten Studie sollten mittels fMRT die fokalen Aktivierungsmuster während einer Zeitschätzungsaufgabe mit einer Kontrollaufgabe und Ruhe verglichen werden, um zeitspezifische Aktivierungen zu isolieren und mit denen gesunder Kontrollpersonen zu vergleichen. In einer zweiten Studie sollte das corticale Muster cerebraler Aktivität während einer verbal-seriellen Gedächtnisaufgabe zwischen Patienten mit Schizophrenie, schizotypischer Persönlichkeitsstörung und gesunden Kontrollen verglichen werden, um die Art der Alteration in Hinblick auf Lokalisation, funktionelle Architektur der Hirnrinde und Störungen innerhalb des schizophrenen Spektrums zu untersuchen.

Ziel der vorliegenden Studien war es somit, Veränderungen der Hirnaktivität schizophrener Patienten mittels bildgebender Verfahren bei der gestörten Verarbeitung zeitlicher Information nachzuweisen und das Muster der gestörten Hirnaktivität hinsichtlich seiner Lokalisation bzw. räumlichen Verteilung zu charakterisieren.

Dabei wurden die folgenden Hypothesen aufgestellt und geprüft:

- 3. Patienten mit Schizophrenie zeigen ein relativ selektives Zeitschätzungsdefizit, welches stärker als in einer vergleichbaren kognitiven Aufgabe (hier: Frequenzdiskrimination) ausgeprägt ist und mit einer zeitschätzungsspezifischen Minderaktivität im Striatum einhergeht.
- 4. Seriell-verbale Gedächtnisleistungen sind bei Schizophrenie vermindert und gehen mit reduziertem präfrontalen Glucose-Metabolismus einher.
- 5. Innerhalb der pr\u00e4frontalen Hirnrinde sind bei schizophrenen Patienten w\u00e4hrend einer seriell-verbalen Ged\u00e4chtnisaufgabe Reduktionen des Glucose-Metabolismus selektiv in dorsolateralen und medialen Anteilen ausgepr\u00e4gt, nicht jedoch im orbitofrontalen Cortex.
- Der Glucose-Metabolismus schizophrener Patienten während einer verbalseriellen Gedächtnisaufgabe ist in proisocorticalen Cortices und multimodalen Assoziationscortices stärker ausgeprägt.
- 7. Die schizotypische Persönlichkeitsstörung geht mit Defiziten des Glucose-Metabolismus in dorsolateral frontalen und temporalen Arealen einher, welche in ihrer räumlichen Verteilung ähnlich der bei Schizophrenie sind, jedoch quantitativ geringer ausgeprägt sind.
3. Methodik

3.1. FMRT-STUDIE ZUR ZEITSCHÄTZUNG

3.1.1. Kognitives Paradigma

In der Versuchsreihe zur Verarbeitung zeitlicher Information wurde ein Paradigma zur Zeitschätzung benutzt. Hierbei wurden zwei akustische Stimuli (Töne mit konstantem Schalldruck und konstanter Frequenz von 1000 Hz) nacheinander mit einem zeitlichen Abstand (Interstimulusinterval ISI) von 800 ms dargeboten. Die Probanden sollten den längeren der beiden Töne durch Tastendruck anzeigen. Als aktive Kontrollbedingung diente eine Aufgabe zur Frequenzdiskrimination. In dieser Aufgabe waren alle Töne gleich lang (1000 ms), das ISI war ebenfalls 800 ms, aber die Töne unterschieden sich in der Frequenz.

Für die beiden Aufgaben läßt sich die Schwierigkeit eines einzelnen Versuches (im weiteren: "trial") durch die Differenz der Tondauer (At) bzw. der Differenz der Tonfrequenz (Δf) angeben. Um eine Angleichung der subjektiven Niveaus der Testleistung (performance) zu erreichen wurde die "weighted up-down method" (WUDM) eingesetzt (Kaernbach 1991). Diese Methode ist eine Variante der sogenannte "staircase"-Methoden, in welchen die Schwierigkeit einer Aufgabe kontinuierlich, d.h. von trial zu trial, moduliert werden kann (Levitt 1978). Bei der WUDM wird die Schwierigkeit eines trial (hier ausgedrückt durch Δt bzw. Δf) nach jedem einzelnen Trial neu berechnet. Die Dynamik der Veränderung läßt sich durch den Schrittwert S definieren, der sich aus S_{down} und S_{up} zusammensetzt. Ist die Antwort des Probanden richtig, wird At bzw. Af für den nächsten Trial um eine Schrittweite Sdown verringert, somit wird der nächste trial schwieriger. Ist die Antwort falsch, wird At bzw. Af im nächsten Trial um Sup erhöht, was die Aufgabe erleichtert. Wählt man nun ein Verhältnis, in welchem Sup =3 x Sdown gesetzt wird, wird die Testleistung der Probanden auf einem individuellen, subjektiv einheitlichen Niveau gehalten. Zwar unterscheidet sich die objektive Schwierigkeit, aber subjektiv erreicht der Proband ein gleichbleibendes Niveau. Dieses kann als psychophysischer Schwellenwert berechnet werden (Wetherill et al. 1966). Im vorliegenden Falle ergibt sich aus dem Verhältnis von $S_{up} = 3 \times S_{down}$ ein 75%-Schwellenwert, das heißt ein Niveau für Δt bzw. Δf , welches durch eine (annäherungsweise) 75%-ige Wahrscheinlichkeit einer richtigen Antwort charakterisiert ist. Die Verwendung der WUDM hat für diese fMRT-Studie und insbesondere den Vergleich der Patienten mit gesunden Probanden deutliche Vorteile. Erwünschte Effekte der WUDM sind beispielsweise ein individuell angepaßtes Leistungsniveau und die damit zu erwartende Reduktion allgemeiner Störfaktoren wie Motivation. So bleibt auch bei der Rückmeldung über richtige oder falsche Antworten das Verhältnis derselben stets circa 3:1, während das Leistungsniveau über die Schwellenwerte verglichen wird.

Das Programm zur Darbietung des Paradigmas verwendet bei der Berechnung der Tonpaare einen konstanten Stimulus von 1000 ms Dauer und 1000 Hz Frequenz als Referenz, der andere Ton wird hierzu passend berechnet und in randomisierter Weise als erster oder zweiter der beiden Töne dargeboten. Jeder Block eines Versuchs zur Zeit- bzw. Frequenzdiskrimination beginnt mit vordefinierten Δt - bzw. Δf -Werten, die zunächst relativ einfach sind, so daß sich die Probanden von leichteren Werten ihrem individuellen Schwellenwert nähern. Für Δt =500ms bzw. Δf =15Hz ergeben sich also im ersten Trial die Stimuluspaare 1000ms und 1500ms (bei Zeitschätzung) bzw. 1000ms und 1015Hz (bei Frequenzdiskrimination). Für die ersten sechs trials (sog. "Einschwingphase") wurden dann zur schnelleren Annäherungen an die individuelle Schwelle Schrittwerte von S_{down}= 100 ms und S_{up}= 300 ms für Zeitschätzung, und S_{down}= 6 Hz und S_{up}= 18 Hz für Frequenzdiskrimination verwendet, nach dem sechsten trial wurden diese Werte intern geändert zu S_{down}= 25 ms und S_{up}= 75 ms für Zeitschätzung, und S_{down}= 2 Hz und S_{up}= 6 Hz für Frequenzdiskrimination.

Der Ablauf des Experimentes umfaßte drei Teile. Zunächst wurde den Teilnehmern der Untersuchung anhand eines standardisierten Textes der Ablauf des Experimentes, sowie ihre Aufgabe erläutert und etwaige Rückfragen beantwortet. Dann erfolgte, noch vor dem eigentlichen fMRT-Experiment, ein Probedurchlauf in einem stillen Nebenraum des Gebäudes. Hierfür wurden zunächst zwölf Durchläufe (trials) der Zeitschätzungsaufgabe und danach zwölf trials der Frequenzdiskriminationsaufgabe durchlaufen. Hiermit sollte das grundlegende Verständnis für die Aufgabe sichergestellt werden. Nachdem nochmals Gelegenheit zu Rückfragen gegeben wurde, folgten jeweils ein vollständiger Block mit 36 Durchläufen (im weiteren: "baseline") der Aufgaben, aus denen eine fMRT-unabhängige Testleistung ("baseline performance") ermittelt werden sollte. Dies ermöglicht den Vergleich zur Performance während des fMRT Experimentes und stellt somit sicher, daß nicht unter den Bedingungen der MRI eine Verschlechterung der kognitiven Leistung die Analyse und Interpretation der fMRT-Daten erschwert. In dieser "baseline"-Messung erfolgte zusätzlich noch eine Rückmeldung über einen Bildschirm (14-Zoll-Diagonale), auf welchem die Probanden mit "+" oder "-" Zeichen über richtige oder falsche Antworten bestätigt wurden. Zwischen den beiden Aufgaben wurde eine kurze Ruheperiode von mehreren Sekunden eingeführt, mit der die Probanden auf den Wechsel von aktiven und Ruhephasen während des fMRT-Experimentes vorbereitet werden sollten, da sich im fMRT-Experiment kurze Blöcke Bedingungen von aktiven (Zeitbzw. Frequenzdiskrimination) mit Ruhephasen abwechselten. Die Rückmeldung ("feedback") über den Bildschirm erfolgte nur bei den Voruntersuchungen, nicht jedoch bei den eigentlichen fMRT-Experimenten.

3.1.2. Patienten und Kontrollprobanden

Für die Experimentalreihe wurden Patienten und gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. In Hinblick auf die möglichen Einflußfaktoren von Händigkeit bzw. der sogenannten "Hemisphärendominanz" auf cerebrale Aktivierungsmuster (Speck et al. 2000, Ragland et al. 2000), sowie den bereits belegten Einfluß von Geschlecht auf die Zeitdiskrimination bzw. deren zeitliche Stabilität (Farjampour und Hellstrom 2000) wurden rechtshändige Männer (in einem Fall ein ambidextruos-rechtshändiger Patient) eingeschlossen. Die Händigkeit wurde dabei durch eine deutsche Kurzversion des Edinburgh Handedness Scale nach Oldfield geprüft (Oldfield 1971).

Wir untersuchten 9 Patienten mit Schizophrenie (n=8) bzw. schizoaffektiver Störung (n=1), welche die diagnostischen Kriterien nach DSM-IV und ICD-10 erfüllten und in der Klinik stationär behandelt wurden. Von klinischen Gesichtspunkten lagen vornehmlich paranoide bzw. paranoid-halluzinatorische Syndrome vor, in einem Fall mit deutlich affektiven Anteilen (schizoaffektive Störung). Die Patienten wurden initial

von Stationen rekrutiert, auf welchen eine betreffende klinische Diagnose (nach ICD-10) gestellt worden war, die durch einen weiteren Psychiater in Hinblick auf Kriterien der ICD-10 und DSM-IV bestätigt werden mußten. Alle Patienten waren hinsichtlich ihrer Psychopathologie stabil (d.h. ohne zeitlich stark fluktuierende Symptome) und waren stabil neuroleptisch mediziert. Da für typische Neuroleptika, insbesondere Haloperidol, ein nachhaltige Wirkung auf die Leistung bei Zeitschätzungsaufgaben angenommen wird (Meck 1996, Rammsayer 1997), wurden nur Patienten eingeschlossen, welche weder zum Untersuchungszeitpunkt noch im Zeitraum von mindestens 2 Wochen davor Haloperidol eingenommen hatten. Die neuroleptische Behandlung der Patienten erfolgte entweder mit Olanzapin (n=4; Dosis 10-20 mg/d), Clozapin (n=4; Dosis 150-300 mg/d) oder Risperidon (n=1; Dosis 6mg/d).

Als Kontrollprobanden dienten gesunde rechtshändige Männer (n=15), welche nach vergleichbarem Alter und Schulbildung ausgesucht wurden.

Ausschlußkriterien für eine Studienteilnahme waren psychiatrischen Erkrankungen (bzw. Komorbiditäten bei den schizophrenen Patienten), insbesondere (aktive) Suchterkrankungen, neurologische Erkrankungen, vorangegangene Schädel-Hirn-Traumata, Minderbegabung, sowie internistische Erkrankungen mit möglichem Einfluß. Keiner der Versuchsteilnehmer war zeitlich oder zum eigenen Alter desorientiert. Bei den Kontrollprobanden wurde zusätzlich auf eine negative Familienanamnese erstgradig Verwandter für psychiatrische und neurologische Erkrankungen geachtet, ferner darauf, daß diese selbst keine Medikamente einnahmen. Die demographischen Daten beider Gruppen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Bei allen Teilnehmern der Studie erfolgte eine standardisierte mündliche und schriftliche Aufklärung nach einem von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena positiv begutachteten und akzeptierten Protokoll, welches die Deklaration von Helsinki berücksichtigte. Hierbei wurde unter anderem über die möglichen Risiken und die Möglichkeit des Abbruches zum jedem Zeitpunkt aufgeklärt. Grundlage der Teilnahme war die freie Entscheidung des Versuchsteilnehmers.

	Patienten mit	Gesunde Kontrollen
	Schizophrenie	
Alter		
Mittelwert (± Standardabweichung)	31,7 Jahre ± 12,1	25,3 Jahre ± 3,6
Altersbereich	21-54 Jahre	21-31 Jahre
Händigkeit		
rechtshändig/ambidextr./linkshändig	8 / 1 / 0	15 / 0 / 0

Tabelle 1: Demographische Daten für die fMRT-Studie

3.1.3. Ablauf der fMRT-Experimente

Die fMRT-Experimente wurden an einem "Gyroscan ASC II" Scanner System (Firma Philips, Best, Niederlande) mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla vorgenommen. Zur Minimierung von Bewegungsartefakten wurden Schaumstoffpolster zwischen den Schläfen der Studienteilnehmer und der Kopfspule befestigt, ferner der Kopf der Probanden in eine für die verwendeten Kopfhörer adaptierte Plastikeinlage fixiert. Die Antworten signalisierten die Patienten bzw. Probanden über zwei Tasten einer pneumatischen, MRT-tauglichen Tastatur. Eine Notklingel wurde in Nähe der anderen Hand gelegt.

Zunächst wurde eine kurze Übersichtsaufnahme (scout) in T1-Wichtung durchgeführt, um dann den Schichtstapel von vier Schichten für die funktionelle Messung zu positionieren. Hierfür wurde in der mittleren sagittalen Schicht eine Linie durch die AC-PC-Linie, welche Commissura anterior (AC) und Commissura posterior (PC) verbindet, gelegt und durch die AC eine Senkrechte gezogen. Der Schnittpunkt dieser Senkrechten mit dem oberen Hirnrand sowie der AC-PC-Linie mit dem hinteren Hirnrand wurde verbunden und mittels Parallelverschiebung durch die Commissura posterior (PC) gelegt. Der Schichtstapel bestand aus einer Schicht in dieser Referenzschicht, sowie einer Schicht darüber und zweier Schichten darunter. Mit dieser schichtplanung wurden die meisten Regionen, die für die Fragestellung von Interesse waren, abgedeckt. Nach der Scout-Aufnahme wurde dann eine T1-gewichtete anatomische Aufnahme des Vier-Schicht-Stapels durchgeführt. Die Lage der Referenzschicht ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



Abbildung 1: Lage der Referenzschicht für fMRT-Untersuchung Basierend auf der Identifikation der AC und PC und der Verbindungslinie (AC-PC-Linie) dieser Punkte auf der mittleren sagittalen Schicht wird eine Vertikale auf der AC im rechten Winkel konstruiert und deren Schnitt punkte mit dem oberen Hirnrand, sowie der Schnittpunkt der AC-PC-Linie mit dem hinteren Hirnrand verbunden. Die so entstehende schräge Schicht wird so parallelverschoben, dass sie die PC schneidet. Links: Darstellung des Schichtplanung mit Landmarken (grün) und Referenzschicht. Rechts: hochauflösende mittlere sagittale Schicht mit Position der Referenzebene.

Die funktionelle MRT wurde mit einer T_2^* -gewichteten fast-field-echo (FFE) Sequenz durchgeführt, unter Verwendung folgender Parameter: TR=100ms, TE=50ms, α =15°, in-plane Matrix: 128 x 128 voxel, in-plane field of view (FOV): 230 mm; Schichtdicke 10 mm, 4 transversale Schichten. Es ergab sich somit eine räumliche Auflösung von 1,8 x 1,8 x 10 mm pro Bildpunkt (voxel). Diese FFE-Sequenz ähnelt prinzipiell einer FLASH-Sequenz und bietet, wenngleich langsamer als echo-planar-imaging (EPI) Sequenzen, robuste Signale bei relativ geringerem Rauschen als EPI. Durch Reduktion der Aufnahme der Schichten im k-Raum ("k space subsampling" und "zero-filling") betrug die Aufnahmedauer für jedes Aufnahmevolumen 31 Sekunden. Es wurden insgesamt 55 Aufnahmen durchgeführt (Dauer ca. 28:25 Minuten), wobei die erste Aufnahme, welche zum Erreichen des Signalequilibriums vorgeschaltet war, vor der Datenverarbeitung verworfen wurde. Es folgte dann eine alternierende Reihe von Ruheblöcken (R, drei Aufnahmevolumina bzw. scans, 1:33 Minuten) und Blöcken mit aktiven Bedingungen (Zeitschätzung Z oder Frequenzschätzung F, jeweils sechs scans, 3:06 Minuten). Um Sequenzeffekte zu vermeiden, wurde die Reihenfolge von Teilnehmer zu Teilnehmer pseudorandomisiert, d.h. es folgte entweder dem Schema Ruhe-Zeit-Ruhe-Frequenz-Ruhe- usf. oder Ruhe-Frequenz-Ruhe-Zeit-Ruhe usf. Für jeden Zeit- bzw. Frequenzschätzungsblock wurde mit den Standardparametern für Δt bzw. Δf und jeweiligen Schrittweiten S begonnen. Die gesamte Dauer des fMRT-Experimentes belief sich auf ca. 35-45 Minuten.

3.1.4. Datenanalyse

Die Auswertung der fMRT-Studie umfaßte die statistische Analyse:

- a) der Leistungsdaten (performance) vor dem fMRT-Experiment ("baseline")
- b) der Leistungsdaten während des fMRT-Experimentes
- c) der fMRT-Daten in jedem Bildpunkt (voxel) der akquirierten Meßschichten in verschiedenen Kontrasten.

Für die Auswertung der Testleistung erfolgte zunächst die Quantifizierung für jeden Testdurchlauf, um einen Indikator für die Leistung in der Zeit- bzw. Frequenzschätzungsaufgabe jeweils vor und während des fMRT-Experiments zu gewinnen. Dieser Einzelwert ist eine Schätzung des 75%-Schwellenwert für richtige Antworten, d.h. daß eine betreffende Versuchsperson bei diesem individuellen Schwellenwert mit ca. 75% iger Wahrscheinlichkeit eine richtige Antwort gibt. Vorab wurden die Daten daraufhin überprüft, daß von jeder Versuchsperson ein relativ stabiles Leistungsniveau erreicht wurde, d.h. nach den ersten Durchgängen, keine extremen Schwankungen (z.B. mehrere aufeinanderfolgende falsche Antworten) vorlagen; diese Inspektion ist auch als neutraler Anhaltspunkt für die Fähigkeit der Probanden zu einer instruktionsgemäßen Durchführung zu verstehen. Hiernach wurden für jeden Durchlauf ein sogenanntes "mid-run estimate" berechnet (Levitt 1978). Ein Vorteil dieser Methode, etwa gegenüber sonst üblichen "maximum likelihood" Schätzungen liegt in der effizienteren Schätzung bei geringer Anzahl der trials (Wetherill et al. 1966). Prinzipiell beruht dieser Ansatz auf der Mittelwertsbildung von Extremwerten, also Wendepunkten, über alle trials eines Durchlaufes, in diesem Falle ab dem dritten Wendepunkt (nach der initialen "Einschwingphase"). Um eine mögliche Fehlgewichtung durch unterschiedliche (bias) Anzahl von ausgewerteten

Wendepunkten zu vermeiden (insbesondere bei den Durchläufen während fMRT), erfolgte eine zusätzliche Überprüfung durch Auswertung aller geradzahligen trials; unterschieden diese sich nicht wesentlich konnte somit auch von einer validen Schätzung ausgegangen werden. Somit konnten für jede Versuchsperson Schwellenwerte für Zeit- bzw. Frequenzschätzung als quantitatives Maß der Diskriminationsleistung ermittelt werden.

Für die baseline-Untersuchung ergab sich jeweils ein Wert für jede der beiden Diskriminationsaufgaben. Für die fMRT-Messungen ergaben sich entsprechend der Anzahl der separaten Testblöcke jeweils drei Schwellenwerte für Zeit- und drei für Frequenzdiskrimination, deren jeweiliger Mittelwert als Indikator für die Testleistung über die ganze fMRT-Messung ermittelt wurde.

Die statistische Auswertung der Leistungsdaten (Vergleich der 75%-Schwellenwerte) erfolgte varianzanalytisch mittels ANOVA in einem Meßwiederholungsdesign. Hierzu wurde Diagnose (Schizophrenie, Kontrolle) als zweistufiger Zwischensubjektfaktor und Test (Zeitschätzung, Frequenzdiskrimination) als Meßwiederholungsfaktor definiert. Von Interesse war hierbei die Interaktion der beiden Faktoren, zur Überprüfung der Hypothese, daß Patienten eine ausgeprägtere Verschlechterung bei der ein relativ Zeitschätzungsaufgabe zeigen, somit zumindest selektives Zeitschätzungsdefizit bei den Patienten nachzuweisen wäre.

Als Nebenanalyse zum Ausschluß möglicher Lerneffekte während des fMRT wurde bei gesunden Probanden auch eine ANOVA (Meßwiederholungsdesign) über die drei Versuchsblöcke berechnet.

Die Datenverarbeitung und statistische Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit dem Softwarepaket SPM ("statistical parametric mapping", Wellcome Institute of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, Großbritannien) in der Version SPM96 (Frackowiak et al. 1997). Dieses Paket umfaßt unter den Programmen "Matlab" bzw. "C" erstellte Einzelprogramme. Die Daten werden hierbei voxelweise bearbeitet und später auch statistisch für jedes Voxel analysiert. Die Datenauswertung besteht aus einer Vorverarbeitung, welche eine Bewegungskorrektur, die räumliche Normalisierung (Transformation) und eine räumliche Glättung der Daten ("smoothing") umfasst. Vorab erfolgte eine visuelle Inspektion der Rohdaten, um etwaige grobe Artefakte (z.B. gerätebedingte Meßfehler, Bildverzerrungen durch abrupte Bewegungen, etc.) erkennen bzw. ausschließen zu können.

In der Bewegungskorrektur werden kleinere Bewegungen des Kopfes der Probanden über den Zeitraum des fMRT-Experimentes korrigiert. Hierbei wurde ein Ausschlußkriterium einer Kopfbewegung von mehr als 2 mm (Translation) bzw. 2° (Rotation) definiert. Dies betraf zwei initial untersuchte Patienten und einen gesunden Probanden, deren fMRT-Daten nicht weiter verarbeitet wurden.

Die nachfolgende räumliche Normalisierung erfolgt als Korrektur für die unterschiedliche Anatomie der untersuchten Gehirne. Hierdurch werden Voxel homologer Gehirnregionen zur Deckung gebracht, um somit eine Auswertung in einem gemeinsamen stereotaktischen Referenzraum zu ermöglichen. Bei dem verwendeten Normalisierungsalgorithmus handelt es sich um ein intensitätsbasiertes Verfahren, bei welchem die Minimierung der Helligkeitsunterschiede das Kriterium für die Normalisation bzw. deren Güte ist, wobei die Helligkeitswerte selbst nicht verändert werden. Die Erweiterung des modifizierten SPM-Algorithmus erlaubt auch eine räumliche Normalisierung von fMRT-Daten, die nicht das ganze Gehirn abdecken. Die angewandte Normalisierung wurde mit linearen Komponenten, hier mittels affiner Transformationen durchgeführt. Als stereotaktischen Bezugsraum verwendet SPM Koordinaten, welche nach dem von Talairach und Tournoux vorgeschlagenen System (Talairach und Tournoux 1988) die Commisura anterior als Ursprung markieren (x/y/z=0/0/0) und das Gehirn proportional einteilen in der x-Achse (negative Werte zeigen voxel links der definierten Mitte an, positive rechts davon), der y-Achse (positive Werte anterior des Referenzpunktes, negative posterior dazu), und der z-Achse (positive Werte liegen räumliche über dem Referenzpunkt, also kranial entlang der Hirnachse nach Meynert, negative Werte caudal).

Als nächster Schritt erfolgt die räumliche Glättung der Daten ("smoothing") als räumliche Filterung der Bilder mittels eines Gauß-Filters. Hierdurch gehen für jedes voxel nach der Glättung die Signalinformation seines Ursprungsvoxels sowie Signalwerte umliegender voxel zu einem bestimmten Anteil ein. Dieser Anteil kann durch das Kriterium eines FWHM (full width at half maximum) ausgedrückt werden, die den Gauß-Filter quantitativ charakterisiert. In diesem Falle wurde ein Filter mit 6mm FWHM gewählt. Das Glätten der Daten führt zwar zu einer Verschlechterung der ursprünglichen Bildauflösung, erhöht aber das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) und bildet für die spätere Statistik den Vorteil einer Reduktion multipler Vergleiche auf Voxel-Ebene. Ein weiterer Grund für dieses Vorgehen ist, dass funktionell homologe Areale des Gehirns bei unterschiedlichen Personen trotz Normalisierung räumlich leicht versetzt sind. Ohne Glättung ist daher die Wahrscheinlichkeit höher, daß homologe Aktivierungen voxel-basierten Gruppenanalysen nicht entdeckt werden.

Ein Vorteil des SPM-Ansatzes ist die Auswertung mit räumlichen Karten anstelle prädefinierter Regionen (ROI-Ansatz). Hierzu werden die funktionellen Karten anatomischen Bildern (T1-Wichtung) mit höherer Auflösung überlagert. Als Ergebnis liegen im SPM-Ansatz Gruppen einzelner voxel (sogenannte cluster) vor, welche dann durch Überlagerung mit dem T₁-gewichteten Bild anatomischen Strukturen zugewiesen werden können.

Die statistische Auswertung erfolgte im Rahmen des "Allgemeinen Linearen Modells" (GLM). Hier wurden die drei Bedingungen (Zeitschätzung Z, Frequenzdiskrimination F, Ruhe R) als Variablen definiert, so daß für jedes voxel die Beobachtung Y (Zeitreihe des Signalverlaufs) erklärt werden konnte durch die Summe der drei erklärenden Variablen (X_Z , X_F , X_R) und einem Fehlerterm ε :

$$Y(i) = b_1 X_Z + b_2 X_F + b_3 X_R + \epsilon$$

Indem die Faktoren b_1 , b_2 , und b_3 jeweils auf 0, 1 oder (-1) gesetzt werden, können somit Kontraste definiert werden, über die sich der Vergleich einzelner Bedingungen abfragen läßt. Mathematisch entspricht dies beim Vergleich zweier Bedingungen (z.B. Kontrast-Vektor: 1 0 -1) einem T-Test.

Für die Gruppenanalyse (Patienten vs. gesunde Probanden) wurde das "random effects model" benutzt (Frackowiak et al. 1997). In diesem Ansatz wird die inter-individuelle Variabilität dadurch berücksichtigt, daß die Werte über die einzelne Bedingung kollabiert, also zusammengefaßt, werden und dann in den eigentlichen Gruppenvergleich münden.

Zur Testung der Hypothesen wurde Signifikanzschwellen von p=0.001 (für Tests über das gesamte Volumen des Schichtstapels) bzw. p=0.05 (für Auswertungen einer a priori

definierten regionalen Hypothese bei der Überprüfung der Hypothese spezifischer striataler Aktivierung während Zeitschätzung) definiert; diese wurden durch einen räumlichen Schwellenwert k zusätzlich eingeschränkt, um falsch-positive Resultate zu reduzieren, sodaß einzelne Cluster cerebraler Aktivierung nicht nur eine Signifikanzschwelle überschreiben mußten, vielmehr zusätzlich ein Cluster eine Mindestanzahl von Voxeln umfassen mußte um als signifikant zu gelten.

3.2. PET-Studie zu verbal-serieller Gedächtnisleistung

3.2.1. Kognitives Paradigma

Als kognitives Paradigma wurde in der PET-Studie der "Serial Verbal Learning Test" (SVLT) benutzt, eine Adaptation des "California Verbal Learning Test" (CVLT) (Delis et al. 1987), der bereits in früheren Studien eingesetzt worden war (Delis et al. 1988). Im Vergleich zum CVLT ist der SVLT zeitlich an die 32 Minuten dauernde FDG-Aufnahmephase angepaßt. Dieses Paradigma ist auch deshalb häufiger für die Frage der Gedächtnisleistung bei Patienten mit Schizophrenie benutzt worden, da bestimmte Fehlertypen nach neuropsychologischen Untersuchungen möglichen Aufschluss über regionale Hirnpathologie geben könnten, z.B. eine Beziehung vermehrter intrusiver Fehler bei medialer Temporallappenschädigung (Heinrichs 2001). Da nicht nur verbales Gedächtnismaterial per se abgefragt wird, vielmehr auch eine zeitliche Ordnung der Gedächtnisleistung geeignet.

Der Test wurde unter standardisierten Bedingungen in einem akustisch abgeschirmten und abgedunkelten Raum an einem Computer von zwei Untersuchern mit dem Probanden durchgeführt. Auf einem Bildschirm wurden fünf Listen von jeweils 16 Wörtern präsentiert, welche jeweils aus vier Wörtern in vier unterschiedlichen semantischen Kategorien bestanden. Diese Kategorien (z.B. Früchte oder Farben) wurden nach Gesichtspunkten wie Assoziationsfähigkeit aus einer amerikanischen Normtabelle ausgewählt (Battig und Montague 1981). Jede Liste wurde jeweils fünfmal präsentiert, wobei zunächst die Wörter mit einer konstanten Rate (eines neues Wort alle 1,5 Sekunden) auf dem Bildschirm präsentiert wurde, der Proband dann die Wörter laut wiederholen sollte (um das Verständnis zu gewährleisten) und am Ende die Liste in der vorgegebenen Reihenfolge wiedergeben sollte. Dieselbe Liste wurde dann nochmals wiederholt, nach dem fünften Durchgang wurde dann die zweite Wortliste präsentiert usw. Die Antworten wurden registriert und dann in Hinblick auf die Ordnung nach semantischer Kategorie und Reihenfolge betrachtet, wobei neben der Gesamtzahl der richtig erinnerten Wörtern auf intrusive Fehler (Worte, die nicht Bestandteil der Liste waren, aber vom Probanden genannt wurden), sowie perseverative Fehler (Worte, die wiederholt vom Probanden genannt wurden) registriert wurden. Somit sollte nicht nur Gedächtnisleistung nach einzelnen Wörtern im Sinne einzelner Gedächtnisinhalte erfaßt werden, sondern auch der Aspekt semantischer und zeitlicher Ordnung.

3.2.2. Patienten und Kontrollprobanden

Patienten für diese Studie wurden über einen Zeitraum von mehr als drei Jahren im Großraum New York aus drei Universitäts- bzw. assoziierten Kliniken rekrutiert: dem Mount Sinai Medical Center, dem Bronx VA Hospital und dem Elmhurst Hospital. Gesunde Kontrollen wurden ebenfalls aus dem Großraum New York City rekrutiert. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission, das Institutional Review Board, IRB, Mount Sinai School of Medicine, New York, begutachtet und genehmigt. Alle Probanden erhielten eine eingehende Erklärung der Studie und dokumentierten ihre Zustimmung auch schriftlich. Bei Patienten, deren gesundheitlicher Zustand Zweifel an einer Einwilligungsfähigkeit erlaubte, wurde durch einen Psychiater letztere untersucht und dokumentiert, bevor die Patienten eingeschlossen werden konnten. Alle Teilnehmer waren volljährig (älter als 18 Jahre).

In die Schizophrenie-Gruppe wurden insgesamt 27 Patienten (davon n=3 mit schizoaffektiver Störung) eingeschlossen. Die klinischen Diagnosen nach DSM-IV wurden durch ein strukturiertes Interview (Comprehensive Assessment of Symptoms and History – CASH) gesichert (Andreasen et al. 1992a). Die Patienten mit Schizophrenie waren entweder neuroleptika-naiv (n=7), d.h. hatten noch nie Neuroleptika erhalten, oder waren unmediziert (n=20) für einen Zeitraum von mindestens 12 Tagen (12 Tage bis 3 Jahren, Median des Neuroleptika-freien Intervalls: 3 Wochen), wobei keiner der Patienten ein (langwirksames) Depot-Präparat erhalten

hatte. Die aktuelle Psychopathologie wurde mittels Brief Psychiatric Rating Scale (Overall und Gorham 1962) am Tag der PET-Untersuchung erfaßt.

Als zweite Gruppe wurden 13 Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung ("schizotypal personality disorder") untersucht, einer Störung, die zum schizophrenen Spektrum gezählt wird. Die Störung wurde mittels DSM-Kriterien diagnostiziert, wobei das "Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia" SADS (Endicott und Spitzer 1978) und das "Structured Interview for DSM-III Personality Disorders" (Stangl et al. 1985) genutzt wurden. Die Psychopathologie wurde ebenfalls mittels BPRS erfaßt (Overall und Gorham 1962). Keiner dieser Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Medikament, sieben hatte noch niemals Neuroleptika eingenommen. Die Kontrollpopulation bestand aus 32 gesunden Probanden, die keine psychiatrische Erkrankung bzw. Auffälligkeit und auch keine diesbezügliche Familienanamnese bei erstgradig Verwandten aufwiesen, wobei hierbei wiederum das CASH-Interview

(Andreasen et al. 1992a) als standardisiertes Instrument benutzt wurde. Bei allen Probanden wurden vor der Untersuchung Urintests zum Ausschluß einer kürzlichen Drogeneinnahme, bei allen weiblichen Patienten eine weiterer Urintest zum Ausschluß einer Schwangerschaft durchgeführt worden. Allgemeine Ausschlusskriterien waren ferner neurologische Erkrankungen, Abhängigkeitserkrankungen und Schädel-Hirn-Traumata. Eine Übersicht zur Demographie ist in Tabelle 2 dargestellt.

	Patienten mit	Patienten mit	Gesunde
	Schizophrenie	schizotypischer	Kontrollen
		Persönlichkeits-	
		störung	
Anzahl	n = 27	13	32
	(n=3		
	schizoaffektiv)		
Alter in Jahren	38,3 ± 14,3	43,3 ± 13,6	$41,8 \pm 12,1$
(Mittelwert und SD)			
Männer / Frauen	20 / 7	12 / 1	25 / 7

 Tabelle 2: Demographische Daten f
 ür die PET-Studie

3.2.3. Ablauf der PET-Experimente

Die PET-Untersuchungen erfolgten an einem PET System PC2048B (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA), welches eine räumliche Auflösung von ca. 4,5 mm (angegeben als full-width at half-maximum, FWHM) innerhalb der Schichten (zwischen 4,2 und 4,5 mm), sowie 5 mm in axialer Richtung bietet. Es wurden jeweils 20 Schichten in Intervallen von 6,5 mm aufgenommen. Vor den eigentlichen Untersuchungen wurde zunächst eine "Leeraufnahme" (blank scan) mit einer gering radioaktiven Probe Germanium (ohne Patienten/Probanden) aus als Kalibrierungsmessung durchgeführt. Hiernach folgte eine Aufnahme mit dem Patienten vor Gabe des Tracers ("transmission scan"), welche zur späteren Korrektur für die individuelle Anatomie der Teilnehmer (z.B. Signalabschwächungen durch anatomische Strukturen) durchgeführt wurde. Zur eigentlichen Untersuchung der Hirnaktivität mittels PET wurden die Teilnehmer in einem separaten Vorraum vorbereitet. Nach Injektion einer nach ihrer Radioaktivität von ca. 5 mCu standardisierten Menge [18F]-FDG durch einen intravenösen Zugang führten die Patienten bei standardisierten äußeren Bedingungen in einem schallgedämmten und abgedunkelten Raum über 32 Minuten ("uptake"-Phase) den "Serial Verbal Learning Test" (SVLT) durch. Dieser Uptake-Phase folgte die Messung im PET-Scanner über ca. 45 Minuten. Hierbei wurden zunächst die unteren Schichten des Gehirns aufgenommen, dann nach Repositionierung in z-Achse im PET-Scanner die oberen Schichten. Die beiden Schichtblöcke wurden dann anhand der räumlichen Überlappung der Schichten rekonstruiert.

Zur anatomischen Co-Registrierung wurde bei allen Probanden eine MRT-Aufnahme an einem Signa 5x System (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) durchgeführt. Hierbei wurde eine hochauflösende T₁-gewichtete Sequenz mit nachfolgenden Parametern benutzt: TR=24ms, TE=5ms, α =40°, in-plane Matrix 256 x 256; field of view (FOV) 230 mm; 128 Schichten mit einer Schichtdicke von 1,2 mm.

3.2.4. Datenanalyse

Die Analyse von Verhaltensdaten war in einer Vorläuferstudie bereits mittels ANOVA vorgenommen worden, wobei wegen inkompletter Daten bzw. deutlich abweichender

Daten nur n=20 Patienten mit Schizophrenie gegen n=32 gesunde Kontrollen getestet wurden (Hazlett et al. 2000).

Die Analyse der PET Daten erfolgte mit internen Softwareprogrammen des Neuroscience PET Laboratory, New York (MIPS: Multi-Image Processing Software). Zur Co-Registrierung von PET und MRT wurde ein nach der Pelizzari-Methode abgewandeltes Verfahren benutzt, welches die beiden Modalitäten nach Koregistrierung einzelner Schichten, in welchen der Cortex umfahren wurde, und dreidimensionaler Anpassung miteinander zur Deckung bringt (Pelizzari et al. 1989). Die Genauigkeit war in Vorstudien mittels externer, am Gesicht fixierter, mit FDG und 0,5 mol/l Kupfersulfat-Lösung gefüllter Kapillarröhrchen validiert worden war (Shihabuddin et al. 1998). Die weiteren Verarbeitungsschritte wurden dann an den (räumlich besser aufgelösten) MRT-Aufnahmen durchgeführt. Hierbei wurde ein atlasbasiertes Verfahren zur automatischen Einteilung ("parcellation") verschiedener corticaler Areale benutzt (Stein et al. 1998).

Grundlage dieser Methode ist ein Hirnatlas von Perry, der auf Grundlage eines post mortem untersuchten linken Gehirns eines Probanden erstellt wurde (Perry et al. 1996). Das Präparat wurde in 33 gleichmäßig dicke coronare Schnitte zerteilt, an deren Schnittflächen die jeweilige Cytoarchitektur nach der Einteilung von Brodmann (Brodmann 1909) untersucht und kartographiert wurde. Diese Schnitte wurde digitalisiert, an der AC-PC-Linie ausgerichtet und standen somit als stereotaktischer Atlas zur Verfügung. Zunächst wurden die MRT-Bilder in der Ausrichtung korrigiert (AC-PC Linie). Hierauf wurden die PET-Daten mittels eines automatischen Algorithmus co-registriert und ausgerichtet, der auf der Basis des "AIR"-Algorithmus operiert (Woods et al. 1993). Diese Algorithmus bietet eine robuste und validierte automatisierte Registrierung verschiedener Bildmodalitäten (Woods et al. 1998a, Woods et al. 1998b). Aus dem MRT jedes Patienten bzw. Probanden wurden 33 coronare, räumlich proportionalisierte Schnitte ausgewählt, die analog zu den Schnitten des Perry-Hirnatlas lagen. An diesen Schnitten wurden die äußeren Umrisse des Cortex durch ein semi-automatisches Verfahren mittels Spline-Kurven bestimmt. In einem weiteren automatisierten Schritt wurde dann für jeden Schnitt in jeder Hemisphäre ein Centroid berechnet, von welchem die Hemisphären in 10°-Abschnitten eingeteilt wurden. Basierend auf Histogrammen der Helligkeitsverteilung der MR-Bilder wurden graue und weiße Substanz segmentiert, sodaß für jeden Abschnitt solche Voxel segmentiert werden konnten, die ein corticales Segment markieren. Die einzelnen 10°-Segmente wurden dann dem Perrry-Atlas entsprechend so zusammengefaßt, daß eine Brodmann Area definiert wurde. Durch Überlagerung der zum MR-Tomogramm der einzelnen corticalen Areale co-registrierten PET-Bildpunkte konnte dann die Rate des regionalen Glucose-Metabolismus für das betreffende Areal berechnet werden. Diese wurden ferner auf den Metabolismus aller Areale zusammen (also approximativ des Gesamthirnmetabolismus) normalisiert um einen normalisierten Wert für jedes Brodmann-Areal zu berechnen, die relative bzw. standardisierte metabolische Rate für Glucose (rCMRGlc, ,relative cerebral metabolic rate for glucose"). Im Atlas von Perry wurden die Brodmann Areale 1, 2, 3 und 5 zusammengefaßt, da diese jeweils sehr klein sind und mit der vorliegenden Auflösung des Atlas nicht genau genug differenziert werden können. Der Lobulus parietalis superior, der bei Brodmann als Area 7 definiert ist, wurde von Perry in die Areale 7a und 7b weiter unterteilt. Somit ergaben sich 39 Brodmann Areale, die für die Auswertung zu Verfügung standen: 1/2/3/5, 4, 6, 7a, 7b, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47.

Der Perry Hirn-Atlas ist zusammengefasst in Abbildung 2, die Komponenten der Verarbeitung der PET-Daten mit der Parzellierungsmethode in Abbildung 3; in Abbildung 3 findet sich auch ein Beispiel für eine ausgewählte Schicht und deren räumliche Position im Gehirn, sowie Parzellierung nach Brodmann Arealen.



Abbildung 2: Perry Atlas (modifiziert nach (Mitelman et al. 2005)) Der Atlas nach Perry beschreibt eine cytoarchitektonische Analyse der corticalen Areale nach den von Brodmann beschriebenen Kriterien (Brodmann 1909) an der linken Hälfte eines

Gehirnes post mortem. Die Abbildung stellt eine Übersicht der 33 coronaren Schnitte, welche äquidistant aus dem Präparat gewonnen wurden, dar; diese sind mit 1 bis 33 fortlaufend nummeriert. Jedes Brodmann Areal ist mit einem Muster und der entsprechenden Nummer gekennzeichnet. Die Brodmann Areale 1, 2, 3 und 5 sind zusammengefaßt, das Brodmann Areal 7 weiter in 7a und 7b unterteilt.



Abbildung 3: Schema der Parzellierung der PET-Daten mittels Perry-Atlas (modifiziert nach (Mitelman et al. 2005))

Exemplarische Darstellung der Analyse der PET-Bilder in einer Schicht des Frontalhirns. Ausgangspunkt ist eine digitalisierte Version des Perry-Atlas, für den eine exemplarische Schicht (oben rechts) gezeigt ist. Nach Berechnung eines Centroids für die Schicht wird diese im digitalisierten Atlas in Sektoren unterteilt (siehe radiale Linien in der mittleren Schicht, oben). Auf den koregistrierten MRT-Bildern wird dann die Cortexoberfläche semi-manuell definiert, graue und weiße Substanz segmentiert und die Schicht analog der korrespondierenden Schicht des Perry-Atlas segmentiert (oben links). In der unteren Zeile dargestellt sind Rekonstruktionen für Schicht 5; links unten: Lage der Schicht innerhalb des Referenzgehirns mit überlagerter Darstellung der PET-Daten und Referenzschicht des Perry-Atlas; rechts unten: Parzellierung frontaler Areale (zusammengehörige Areale in einer Farbe).

Die statistische Analyse der Hypothesen erfolgte mit varianzanalytischen Verfahren (ANOVA bzw. MANOVA mit Meßwiederholungen) in drei Abschnitten. Neben dem dreistufigen Gruppen-Faktor (schizophren, schizotyp, gesund) wurden als Meßwiederholungsfaktoren definiert: Lobus, Hemisphäre und Zusammenstellungen von Brodmann Arealen nach funktionell-anatomischen Gesichtspunkten. Falls erforderlich, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur durchgeführt, wobei der Übersichtlichkeit und Einheitlichkeit halber in den Ergebnissen die unkorrigierten Freiheitsgrade angegeben werden.

In der ersten Analyse wurde geprüft, ob innerhalb des Frontallappens differentielle Reduktionen in bestimmten Brodmann Arealen bei Schizophrenie vorliegen; hierfür wurden die Areale 8, 9, 10, 45, 46, 47 des lateralen (und angrenzenden medialen) PFC, BA 24 und 25 des Gyrus cinguli und BA 11 und 12 des orbitofrontalen Cortex jeweils beider Hemisphären ausgewählt. In einer zweiten Analyse wurden frontale Areale nach funktionellen Gesichtspunkten in Gruppen zusammengefaßt (nach Goldman-Rakic, persönliche Mitteilung), womit getestet werden sollte, ob Defizite ausgeprägter sind in Arealen mit prominenter Rolle bei verbalen Aufgaben ("verbal areas", BA 44, 45, 47, 11) im Vergleich zu solchen mit räumlichen, Objekt-bezogenen Funktionen ("spatial / object processing areas", BA 9, 46, 8, 10). In der zweiten Analyse wurde zunächst geprüft, ob in lateralen Brodmann Arealen des PFC metabolische Defizite stärker ausgeprägt sind als in temporalen oder occipitalen Arealen; hierbei wurde ein dreistufiger Faktor für frontale (BA 44, 45, 46), temporale (BA 20, 21, 22) und occipitale (BA 17, 18, 19) Areale definiert. Danach wurden dann mittels MANOVA entsprechende Effekte für lateral frontale (BA 44, 45, 46), mediale frontale / orbitomediale (BA 24, 32, 11), sowie lateral temporale (BA 20, 21, 22) und medial temporale (BA 27, 36, 37) Areale durchgeführt.

In der dritten Analyse sollte untersucht werden, ob metabolische Defizite eine Abhängigkeit vom corticalen Typus zeigen, d.h. ob etwa bei Zusammenfassung von Arealen nach gleichem Cytoarchitektur-Typus (z.B. proisocortical, Assoziationscortex etc.) oder funktioneller Bedeutung bei sensorischen Cortices (z.B. primär sensorisch) ein bestimmter corticaler Typ besonders ausgeprägte metabolische Defizite zeigt. Im ersten Fall wurden analog zu einer Vorarbeit bei Alzheimer-Patienten (Stein et al. 1998), Brodmann Areale zusammengefaßt zu Proisocortex (BA 11, 12, 24), multimodalem (bzw. polymodalem) Assoziationscortex (BA 9, 32, 36), unimodalem Assoziationscortex (BA 7, 19, 29), motorisch/prämotorischem Cortex (BA 4, 6, 8) und primär sensorischem (BA 1/2/3/5, 17, 42). Im zweiten Fall wurden primäre, sekundäre und Assoziationscortices des visuellen (BA 17, 18, 19) und auditorischen (BA 41, 42, 22) Systems zusammengefaßt.

4. ERGEBNISSE

4.1. FMRT-STUDIE ZUR ZEITSCHÄTZUNG

4.1.1. Verhaltensdaten bei Zeit- und Frequenzschätzung

Die Verhaltensdaten wurden zunächst für die baseline-Messung (außerhalb des MRT) untersucht, danach für die während der fMRT erhobenen Daten.

Für den Vergleich der Baseline-Daten standen einige zusätzliche Datensätze von Probanden und Patienten zur Verfügung, die am nachfolgenden fMRT nicht teilnahmen, jedoch alle Einschlusskriterien erfüllten und bei denen kein Ausschlusskriterium vorlag. Diese wurden berücksichtigt, so dass eine Gruppe von 11 Patienten (n=10 mit Schizophrenie, n=1 mit schizoaffektiver Psychose; hiervon n=5 mit Clozapin, n=5 mit Olanzapin und n=1 mit Risperidon behandelt; Alter im Mittel 31,4 Jahre \pm 11,5) und 16 gesunden Kontrollprobanden (Alter im Mittel 25,5 Jahre \pm 3,6). Die ermittelten 75%-Schwellen lagen für die Zeitschätzung bei Patienten im Mittel bei 238 ms (SD 128) und bei Kontrollen 136 ms (SD 47), für die Frequenzdiskrimination bei Patienten im Mittel bei 11,1 Hz (SD 10,4) und bei Kontrollen 6 Hz (SD 1,7). In der berechneten ANOVA ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen Diagnose und Aufgabe: $F_{(1,24)}=7,51$; p=0.01. Post-hoc Vergleiche für die einzelnen Bedingungen mittels Scheffé-Test bestätigten hierbei Gruppenunterschiede bei Zeitschätzung (p<0,01; Scheffé-Test), jedoch nicht bei Frequenzdiskrimination (p>0,1; Scheffé-Test).

Der Vergleich der während des fMRT-Experimentes erhobenen Verhaltensdaten (9 Patienten vs. 15 Kontrollprobanden) zeigte für die Zeitschätzung mittlere Schwellenwerte für Patienten von 244,4 ms (Standardabweichung [SD] 92,3 ms), für die gesunden Kontrollprobanden von 122,9 ms (SD 27 ms); dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,01; T-Test, zweiseitig). Für die Frequenzschätzung während des fMRT wurde ein mittlerer Schwellenwert von 14,77 Hz (SD 13,98) für Patienten, bzw. von 5,8 Hz (SD 1,4 Hz) für gesunde Kontrollprobanden; der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,091, T-Test, zweiseitig). Somit zeigt sich unter beiden Bedingungen (vor und während fMRT) eine relativ spezifische Verschlechterung der Zeitschätzung bei schizophrenen Patienten.

Da sich bei gesunden Probanden eine mögliche Verbesserung der Testleistung während des fMRT-Experimentes und somit die Frage nach möglichen Lerneffekten darstellte, wurde über die Schwellenwerte der drei einzelnen Testblöcke für Zeitschätzung bzw. Frequenzschätzung eine ANOVA mit Meßwiederholungsfaktor berechnet; diese zeigte jedoch keinen signifikanten Zeiteffekt, weder für Zeitschätzung ($F_{(2,28)}=0,39$; p=0,68) noch für Frequenzschätzung ($F_{(2,28)}=1,49$; p=0,24).

4.1.2. fMRT-Daten

Bei der Auswertung der fMRT-Daten wurden zur Überprüfung der Hypothesen mehrere Kontraste getestet.

1.) Aktivierung bei gesunden Kontrollprobanden

Zunächst wurde durch Auswahl eines Kontrastes für R;Z;F von -1;+1;0 die Aktivierungen bei Zeitschätzung im Vergleich zur Ruhebedingung getestet. Bei einem Schwellenwert von p=0,001 und k=60 voxeln zeigten sich mehrere signifikante Aktivierungen, die in Abbildung 4 als Projektionen auf der corticalen Oberfläche dargestellt sind. Mehrere Cluster fanden sich im DLPFC, vor allem rechts, sowie dem anterioren Gyrus cinguli, im Gyrus temporalis superior bzw. dem Gyrus temporalis transversalis (Heschl), dem Thalamus sowie Putamen. Die Aktivierungen im Thalamus betrafen hauptsächlich Bildpunkte im anterioren und medialen Anteil, die am ehesten den anterioren Nuclei und dem Nucleus mediodorsalis zugeordnet werden können.

Die Aktivierungen während der Frequenzschätzung im Vergleich zur Ruhebedingung (Kontrast für Ruhe; Zeitschätzung; Frequenzdiskrimination definiert als -1;0;+1) ergaben ein ähnliches Aktivierungsmuster, welches sich von oben genanntem hauptsächlich in Lokalisation und räumlicher Ausdehnung unterschied; die Projektionsansicht ist in Abbildung 5 dargestellt.



Abbildung 4: Projektion der Aktivierungen gesunder Probanden während Zeitschätzung im Vergleich zu Ruhe; modifiziert nach (Nenadic et al. 2003).

Gesunde Probanden zeigen bei Zeitschätzung eine im Vergleich zur Ruhebedingung erhöhte BOLD-Aktivierung in mehreren corticalen und subcorticalen Arealen, insbesondere des rechten DLPFC und VLPFC, des linken VLPFC und des ACC bilateral; ferner des superioren temporal Cortex links und rechts, sowie im Thalamus rechts und des linken wie rechten Putamen und rechten Ncl. caudatus. P<0.001 (unkorrigiert); k=60 Voxel.



Abbildung 5: Projektion der Aktivierungen gesunder Probanden während Frequenzdiskrimination im Vergleich zu Ruhe; modifiziert nach (Nenadic et al. 2003). Während der Aufgabe zur Frequenzdiskrimination zeigen Gesunde ebenfalls Aktivierungen im Vergleich zu Ruhe, die denen der Zeitschätzungsaufgabe sehr ähnlich sind, insbesondere im DLPFC, ACC und superioren temporal Gyrus. P<0.001 (unkorrigiert); k=60 Voxel.



Abbildung 6: Aktivierung im rechten Putamen, spezifisch für Zeitschätzung (im Kontrast zur Frequenzschätzung; modifiziert nach (Nenadic et al. 2003); p<0.05.

Für den zeitspezifischen Kontrast Zeitschätzung vs. Frequenzdiskrimination fand sich eine signifikante Aktivierung im rechten Putamen, innerhalb der anatomisch formulierten Hypothese (Striatum). Dieses Cluster ist dargestellt in drei orthogonalen Schnitten durch den Voxel der maximalen Aktivierung (Koordinaten x,y,z: 26;18;-8).



Abbildung 6: Parameterschätzungen für Cluster im rechten Putamen (links) und rechten VLPFC / Inselrinde (rechts); modifizert nach (Nenadic et al. 2003). Die Abbildung zeigt, dass die Aktivierung im Putamen (links) spezifisch ist für Zeitschätzung (T) im Vergleich zu Frequenzschätzung (F) oder Ruhe (R); dahingegen zeigt sich in einem Vergleichscluster am Übergang des rechten VLPFC zur Inselrinde nur eine relative Spezifität, wobei das Aktivierungsniveau (approximiert durch den Parameterschätzer) für Zeitschätzung höher liegt als für Frequenzdiskrimination wie auch für Ruhe, sich jedoch auch für den relativen Vergleich von Frequenzdiskrimination zu Ruhe ein relativer Signalanstieg zeigt.

In einem weiteren Schritt wurde dann die spezifische anatomische Hypothese geprüft, daß das Striatum, und insbesondere das Putamen, spezifische Aktivierungen unter zeigt. Hierfür wurde ein Kontrast von Zeitschätzung Zeitschätzung VS. Frequenzschätzung berechnet (R;Z;F von 0;+1;-1) und - da es sich um eine regional spezifische anatomische Hypothese handelte - ein Schwellenwert von p=0.05 festgesetzt; zusätzlich wurde durch Betrachtung der Beta-Schätzparameter ("parameter estimates") im allgemeinen linearen Modell beachtet, daß nicht Voxel einbezogen würden, bei denen eine "relative Deaktivierung" unter Frequenzschätzung vorliegt. Bei diesem Test zeigte sich eine signifikante Aktivierung innerhalb des rechten Putamen. Diese zeitspezifische Aktivierung im Putamen ist in orthogonalen Schnitten durch das Voxel höchster Signifikanz (Koordinaten x,y,z: 26;18;-8) in Abb. 6 dargestellt.

Die Parameterschätzungen sind in Abbildung 7 dargestellt für dieses Cluster im Putamen (Abbildung 7, links); im Vergleich hierzu sind die Parameterschätzungen für ein in einer post-hoc Analyse identifiziertes Cluster außerhalb dieser anatomischen Hypothese, an der Grenze zwischen rechtem ventrolateralen PFC und Inselrinde dargestellt, welches nur eine relative Spezifität für Zeitschätzung zeigt (geringfügiger Anstieg auch unter Frequenzschätzung; Abbildung 7, rechts).

2.) Vergleich der Aktivierungen bei schizophrenen Patienten und Kontrollen

Für diesen Vergleich wurden zunächst vier Kontraste, jeweils mit Schwellenwerten von p=0.01 (unkorrigiert) und k=10 Voxel berechnet. In den ersten beiden Kontrasten wurde die Aktivierung unter Zeitschätzung im Vergleich zu Ruhe getestet: zunächst für die Bedingung Kontrollen vs. Patienten (d.h. Darstellung stärkerer Aktivierungen bei Kontrollen als bei schizophrenen Patienten), welche in Abbildung 8 dargestellt ist, dann für die Bedingung Patienten vs. Kontrollen (d.h. Darstellung stärkerer Aktivierungen bei schizophrenen Patienten als bei Kontrollen), welche in Abbildung 9 dargestellt ist. Insgesamt zeigten gesunde Kontrollprobanden stärkere Aktivierungen im rechten DLPFC, teilweise auch im linken, sowie in den medialen präfrontalen Cortices.



Abbildung 8: fMRT-Aktivierungskontrast Kontrollen vs. schizophrene Patienten für Zeitschätzung vs. Ruhebedingung; modifiziert nach (Volz et al. 2001).

Die Abbildung zeigt corticale Areale und eine Region im Ncl. Caudatus, in welchen Kontrollen stärkere Aktivierungen als schizophrene Patienten für den Vergleich Zeitschätzung vs. Ruhe aufweisen. Aktivierungsdifferenzen sind im rechten, geringer auch im linken DLPFC zu sehen, ferner rechten VLPFC, rechten superioren/mittleren temporalen Cortex, ACC bilateral und rechten Ncl. Caudatus. P<0.01; k=10 Voxel.



Abbildung 9: fMRT-Aktivierungskontrast schizophrene Patienten vs. Kontrollen für Zeitschätzung vs. Ruhebedingung; modifiziert nach (Volz et al. 2001). Schizophrene Patienten zeigen nur in einem kleinen Areal im posterioren Übergang des VLPFC verstärkte Aktivierung im Vergleich zu Kontrollen. P<0.01; k=10 Voxel.

Analog hierzu wurden mit denselben Schwellenwerten die Aktivierungen bei Frequenzschätzung vs. Ruhe im Vergleich gesunder Kontrollprobanden vs. Patienten (Abbildung 10) sowie Patienten vs. Kontrollprobanden (Abbilung 11) untersucht. Hier zeigten sich wiederum stärkere Aktivierungen bei Kontrollen insbesondere in medialen präfrontalen Cortices bzw. dem ACC. Patienten zeigten nur in wenigen Bildpunkten kleinerer Cluster eine höhere Aktivität.



Abbildung 10: fMRT-Aktivierungskontrast Kontrollen vs. schizophrene Patienten für Frequenzdiskrimination vs. Ruhebedingung; modifiziert nach (Volz et al. 2001). Ähnlich wie im Kontrast Zeitschätzung vs. Ruhe zeigen auch in diesem Kontrast gesunde Probanden höhere Aktivität im DLPFC und ACC. P<0.01; k=10 Voxel.



Abbildung 11: fMRT-Aktivierungskontrast schizophrene Patienten vs. Kontrollen für Frequenzdiskrimination vs. Ruhebedingung; modifiziert nach (Volz et al. 2001). Relativ erhöhte Aktivierungen schizophrener Patienten fanden sisch nur in wenigen Übergangsvoxeln des posterioren VLPFC. P<0.01; k=10 Voxel.

Letztlich wurde dann noch untersucht, ob gesunde Kontrollprobanden gegenüber schizophrenen Patienten im differentiellen, zeitspezifischen Kontrast (Zeitschätzung vs. Frequenzschätzung) stärkere Aktivierungen zeigen. Dies war der Fall für drei cluster in der rechten Hemisphäre: im posterioren Putamen, dem anterioren Thalamus und einem Cluster, das sich vom Rand des Sulcus cinguli in den Sulcus frontalis superior und die daruntergelegene weiße Substanz erstreckte, jedoch weitgehend mediale präfrontale Bildpunkte umfaßte. Dieser Kontrast ist in Abbildung 12 mit Projektionsbild (maximum intensity projection; im Bild oben) und ausgewählten Schnitten.



Abbildung 12: Stärkere BOLD-Aktivierung gesunder Kontrollen im Vergleich zu schizophrenen Patienten im Kontrast Zeitschätzung vs. Frequenzdiskrimination; modifiziert nach (Volz et al. 2001); p0.01; k=30 Voxel.

Die obere Grafik zeigt in einem Projektionsbild (MIP) die Lage der drei Cluster, die in der unteren Reihe (seitenverkehrt) einzeln mit lokalem Maximum-Voxel aufgeführt sind.

4.2. PET-STUDIE ZU VERBAL-SERIELLER GEDÄCHTNISLEISTUNG

4.2.1. Verhaltensdaten zur verbal-seriellen Gedächtnisleistung

Die Testleistung war bei allen Teilnehmern feststellbar. In einer Voranalyse bei dieser Stichprobe (nach Ausschluß einzelner Patienten) war bereits gezeigt worden, daß schizophrene Patienten signifikant häufiger die ineffektivere serielle Ordnungsstrategie bei ihrer Antwort verwenden. Hierbei zeigte sich zum einen, daß die semantische Cluster-Ratio (das Verhältnis der Anzahl richtig wiederholter Wörter nach einem vorangegangen richtig wiederholten Wort dividiert durch die Anzahl aller richtigen SVLT-Antworten) bei schizophrenen Patienten über alle fünf Versuchdurchläufe (trials) niedriger war (Hazlett et al., 1999); hier konnten wir zeigen, dass der Faktor GRUPPE einen hochsignifikanten Effekt aufwies ($F_{(1,50)}=28,71$; p<0.0001). Ferner war auch die Interaktion GRUPPE x TRIAL signifikant ($F_{(4,200)}=3,15$; p=0.02), was Hinweis darauf ist, daß die Verbesserung der semantischen Cluster-Ratio, welche sich bei gesunden Personen im Verlauf des Gesamtexperimentes einstellt, bei schizophrenen Patienten signifikant schwächer ausgeprägt war (Abb. 13).

Auch bei der "serial order ratio", einem Ausdruck der zeitlichen Reihenfolge bzw. Ordnung in der Gedächtnisabfrage (Verhältnis korrekt wiederholter Wörter in richtiger Reihenfolge dividiert durch Gesamtanzahl richtiger Antworten) zeigte sich ein Interaktionseffekt von GRUPPE x TRIAL ($F_{(4,200)}=3,26$; p=0,02).



Abbildung 13: Verhaltensdaten der PET-Studie zu verbal-serieller Gedächtnisleistung bei schizophrenen Patienten vs. Kontrollen; modifiziert nach (Hazlett et al. 2000). Semantic clustering ratio (links) und serial order ratio (rechts) verändern sich über die Versuchsdurchläufe hinweg, jedoch dysproportional zwischen den Gruppen der Kontrollen (Kontr.) und schizophrenen Patienten (Sz.-Pat.).

4.2.2. PET-Daten: Glucose-Metabolismus

In der Analyse des relativen Glucose-Metabolismus der einzelnen Brodmann Areale mittels PET wurden die oben beschriebenen drei Gruppen von Analysen durchgeführt:

1. In der ersten Analyse zur differentiellen Reduktion des Metabolismus im Frontallappen zeigte sich eine signifikante differentielle Veränderung des Glucose-Metabolismus in MANOVA (F_(24,116)=2,32; p=0.0016, Wilks Lambda) und ANOVA mit Meßwiederholungen (F_(24,828)=1,82; p=0,0094). Bei Betrachtung der Werte in den einzelnen Brodmann Arealen zeigte sich, daß insbesondere in den lateralen präfrontalen Arealen 45, 46 und 47, ferner in BA 8 und 9, sowie den cingulären Arealen 24 und 25 teils deutliche Reduktionen von rCMRGlc bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollen zu sehen waren, während die rCMRGlc in den Brodmann Arealen 11 und 12 des orbifrontalen Cortex kaum verändert waren. Für Brodmann Areal 10 zeigte sich gar eine erhöhte rCMRGlc schizophrener Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Die Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung zeigten für frontale Areale rCMRGlc -Werte, die meist zwischen denen schizophrener Patienten und gesunder Kontrollen lagen (tendenziell näher zu den schizophrenen Patienten), für Brodmann Area 10 zeigte sich eine Erhöhung der rCMRGlc noch ausgeprägter als bei den schizophrenen Patienten. Bei Betrachtung der einzelnen Brodmann Areale zeigte sich erneut, daß Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung sich kaum von Gesunden unterschieden (für die medialen BA 24 und 32 und die lateralen Areale BA 45 und 46) oder zwischen den beiden anderen Gruppen lagen (z.B. BA 8). Einzig für BA 10 lag rCMRGlc dieser Patienten signifikant noch über denen der gesunden Kontrollprobanden (linke BA 10: t-Test, T=2,26, p=0,029). Bei der Analyse nach funktionell anatomischen Gesichtspunkten (Modell nach Goldman-Rakic, persönliche Mitteilung) zeigte sich ebenfalls eine differentielle Beeinflussung von rCMRGlc der frontalen Areale, wobei sich die Interaktion von GRUPPE (schizophren/ schizotypisch/ gesund) x FUNKTIONELLER TYPUS (verbal/ räumlich) x BA (Brodmann Areale) als hochsignifikant darstellte (F_(6,207)=3,05, p=0,007, Rao's R=2,61 bei 6 Freiheitsgraden; p=0,02). Die Verteilung des GlucoseMetabolismus als rCMRGlc für die frontalen Areale ist graphisch in Abbildung 14 dargestellt, die Verteilung nach dem Goldman-Rakic-Modell in Abbildung 15, eine Übersicht über die frontalen rCMRGlc-Werte aller drei Gruppen in Abbildung 16.



Abbildung 14: Verteilung des relativen cerebralen Glucose-Metabolismus über die präfrontalen Brodmann Areale bei Kontrollen und schizophrenen Patienten; modifiziert nach (Buchsbaum et al. 2002).

Unterschiede der rCMRGlc zeigen sich in präfrontalen Arealen vor allem als Reduktionen des rCMRGlc bei Patienten mit Schizophrenie in Brodmann Arealen des DLPFC (z.B. BA 46 und 9), sowie des VLPFC (z.B. BA 44, 45 und 47), ferner auchdes medialen PFC (BA 32) und des ACC (BA 24). Eine signifikant höhere rCMRGlc (p=0.029; T-Test) für schizophrene Patienten findet sich nur für BA 10, welche den Großteil des frontopolaren Cortex einnimmt und sich dabei auf den rostralen Aspekt des lateralen Cortex, wie auch den medialen PFC erstreckt.







Abbildung 16: Profil des präfrontalen relativen cerebralen Glucose-Metabolismus über veschiedene Brodmann Areale bei Kontrollen (Gesund), schizophrenen Patienten (Schizophrenie) und Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung (Schizotyp. PS); modifiziert nach (Buchsbaum et al. 2002).

2. In der zweiten Analyse zeigte sich zunächst ein signifikanter Haupteffekt von Diagnose für die drei frontalen (BA 44, 45 und 46), temporalen (BA 20, 21, 22) und occipitalen (BA 17, 18, 19) Areale (MANOVA, F_(2,69)=6,14; p=0,0035). Auch zeigte sich eine signifikante Interaktion von GRUPPE x LOBUS x BA (Rao's $R_{(8,32)}=2,21$; p=0.03). Wiederum lagen die rCMRGlc-Werte der schizophrenen Patienten durchgehend unter denen der gesunden Probanden. Für Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung lag rCMRGlc der präfrontalen Areale BA 44, 45 und 46 zwischen den Gruppen bzw. ähnlich zu den gesunden Probanden, ebenso für die temporalen BA 20, 21 und 22, während die rCMRGlc-Werte für die occipitalen BA 17, 18 und 19 über denen von Gesunden und schizophrenen Patienten lagen. Diese metabolischen Profile sind in Abbildung 17 dargestellt. Auch bei Berücksichtigung der Gliederung nach lateralen und medialen Arealen zeigte sich eine Interaktion von GRUPPE (schizophren/ schizotypisch/ gesund) x LOBUS (frontal/ temporal) X LAGE (lateral/ medial) x HEMISPHÄRE (links/ rechts) x BA (dreistufig, BA siehe oben), welche signifikant war (F_(4,138)=3,08; p=0,018, bzw. Rao's R_(4,136)=2,57, p=0,041). Hierbei zeigte sich auch eine Interaktion von GRUPPE x LAGE (lateral/medial), für die BA 44 und 24, bzw. BA 20 und 27 der linken Hemisphäre, welche die post-hoc Beobachtung stützte, daß Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung in den lateralen Arealen eher rCMRGlc-Reduktionen, in den medialen Arealen aber rCMRGlc-Anstiege zeigten, die etwa für medial frontale und noch mehr temporale Areale auch über denen der gesunden Probanden lagen.



Abbildung 17: rCMRGlc-Profile für frontale / temporale / occipitale Areale für gesunde Kontrollen (Gesund), schizophrene Patienten (Sz) und Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung (Sz-typ. PS); modifiziert nach (Buchsbaum et al. 2002). Die Abbildung zeigt das metabolische Profil, welches der signifikanten Interaktion von Gruppe (Gesunde Kontrolle / Schizophrenie / schizotypische Persönlichkeitsstörung) X Lobus (frontal/temporal/occipital) X BA (drei Areale) zugrunde liegt (Rao's R=2,21; P=0,03). Hierbei fällt auf, dass die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden (durchgezogene Linien) sowohl in frontalen wie temporal Areale (jeweils ausgewählte laterale Areale des betreffenden Lobus) im Durchschnitt höher als die beiden Patientengruppen liegen, wobei Sz-typ.PS Patienten intermediäre Werte zeigen. Lediglich in der occipitalen Rinde zeigen schizophrene Patienten höhere Werte. Wie aus den Grafiken ersichtlich, ist dieses Muster jeweils über mehrere Brodmann Areale hin konsistent.

3. In der dritten und letzten Analyse wurde der Effekt unterschiedlicher Cortextypen untersucht. Die Hypothese, daß Unterschiede in der metabolischen Aktivität bei Schizophrenie in bestimmten (z.B. proisocorticalen oder multimodalen Assoziationsarealen) dysproportional stärker ausgeprägt sind, ließ sich nicht stützen. Zwar zeigte sich ein signifikanter Effekt von CORTEX-TYPUS (proisocotical, multimodal, unimodal, prämotorisch, sensorisch) in der ANOVA (F_(4,276)=134; p<0,001) bei Betrachtung über alle Gruppen, es ergaben sich jedoch keine Interaktionseffekte mit dem Faktor GRUPPE, die auf eine gruppenspezifische Veränderung des Profils hinweisen könnten. Die unterschiedlichen Niveaus des</p>

rCMRGlc sind in Abbildung 18 dargestellt (Mittelwerte ohne Berücksichtigung der Gruppen). In der zweiten Unteranalyse konnte dann jedoch gezeigt werden, daß in visuellen und auditorischen Cortices die rCMRGlc bei schizophrenen Patienten geringer war (Haupteffekt für GRUPPE $F_{(2,69)}=4,43$; p=0,0155), wobei sich zusätzlich zeigte, daß auch die Interaktion GRUPPE x TYPUS (dreistufig: primäres/sekundäres/assoziatives Areal) signifikant war ($F_{(4,138)}=2,38$; p=0,0271), was die Hypothese stützt, daß die relativen metabolischen Defizite bei schizophrenen Patienten in primären sensorischen Arealen deutlich ausgeprägter waren als in Assoziationscortices.



Abbildung 18: rCMRGlc-Profil für unterschiedliche Cortex-Typen; modifiziert nach (Buchsbaum et al. 2002).

Die rCMRGlc unterscheidet sich signifikant über unterschiedliche Typen des Cortex (ANOVA, F=134; p<0,001). Hierbei ist der Glucose-Metabolismus insbesondere in unimodalen Arealen deutlich geringer als etwa in sensorischen oder polymodalen Cortices. Es findet sich keine Interaktion von Gruppe X Cortex-Typus, die auf eine Diagnose-bedingte Veränderung dieses Profils hinweisen könnte. Zu den proisocorticalen Arealen zählten BA 11, 12 und 24 zu multioder polymodalen BA 9, 32 und 36, zu unimodalen BA 7, 19 und 29, zu motorisch/prämotorischen BA 4, 6 und 8, und zu den primär sensorischen 1/2/3/5, 17 und 42.

5. **DISKUSSION**

Die erhobenen Resultate sollen in Hinblick auf unsere Hypothesen, theoretische Modelle und Vorbefunde diskutiert werden. Hierbei sollen nach Erörterung methodischer Aspekte zunächst die Einzelbefunde in Hinblick auf die Beziehung von Zeitstruktur, Gedächtnis und corticaler Funktion bei Schizophrenie erörtert werden, insbesondere in Hinblick auf die Funktion des präfrontalen Cortex.

5.1. METHODISCHE ASPEKTE DER INTERPRETATION VON FMRT UND PET: NEURONE, GLIA UND CEREBRALER BLUTFLUß

Vor der Erörterung der Einzelergebnisse und dem Vergleich der beiden Studien sind zwei methodische Aspekte zu berücksichtigen, in denen sich die beiden Studien unterscheiden: die der fMRT und PET zugrunde liegende Physiologie und die unterschiedlichen Strategien der Auswertung funktioneller Bildgebungsdaten.

Während MRT auf Phänomenen der Kernspin-Resonanz beruht, die Bilder der Anatomie somit Relaxationseffekte und die Konzentration an Wasser, Lipiden etc. widerspiegeln, liegt der fMRT der BOLD-Kontrast zu Grunde (Jezzard et al. 2001). Die Physiologie dieses Kontrastes beruht also auf der Oxygenierung des Blutes, genauer dem Verhältnis von oxy- zu desoxy-Hämoglobin und Schwankungen eines davon abhängigen Suszeptibilitätsartefaktes (Kwong et al. 1992, Ogawa et al. 1990). Signalschwankungen reflektieren also Veränderungen der Sauerstoffsättigung, jedoch auch des Blutflusses und Blutvolumens einer Region, was zur Veränderung des obigen Quotienten der Oxygenierung führen kann. Die Messung einer Aktivierung ist somit nur mittelbar: Aktivität wird erfaßt. vielmehr nicht die genuine elektrische Blutflußänderungen. Obgleich diese neurovaskuläre Kopplung ein lange bekanntes und gut untersuchtes Phänomen ist (Roy und Sherrington 1890), bleiben mehrere Details unklar. Eine Reihe neuerer neurophysiologischer Studien bei Primaten mit parallelen Ableitungen von Einzelzellen, lokalen Feldpotentialen und MRT-Messungen zeigt jedoch, dass eine hohe Korrelation zwischen dem BOLD-Effekt und Veränderungen

lokaler elektrischer Feldpotentiale, also einem Marker für die Aktivität neuronales Ensembles, besteht (Logothetis et al. 2001). Somit kann das indirekte BOLD-Signal als valider Marker neuronaler Aktivität gelten. Diese Experimente legen jedoch auch nahe, dass die mittels BOLD-Effekt gemessene Aktivierung die lokale Verarbeitung synaptischer Inputs aus anderen Hirnregionen widerspiegelt, während der synaptische Output der betrachteten Region eher zu metabolischen Effekten an den Endigungen der Neurone Effekte hinterlässt, also möglicherweise weit vom Soma des Neurons entfernt. Auch ist eine Differenzierung inhibierender oder desinhibierender synaptischer Aktivität aus dem BOLD-Signal nicht möglich, da davon auszugehen ist, dass beide Aktivitäten eine gleichsinnige Veränderung der Blutoxygenierung bzw. des Blutflusses nach sich ziehen. Quantitativ ist zumindest für den Cortex davon auszugehen, dass als Neurotransmitter vorwiegend Glutamat das Ausmaß einer BOLD-Signalschwankung beeinflusst, zumal glutamaterge Synapsen den größten Anteil an metabolischem Umsatz und daher auch Bedarf ausweisen (Smith et al. 2002).

Im Unterschied zu anderen Methoden, insbesondere Zellableitungen, ergibt sich bei fMRT jedoch erst im Vergleich zweier definierter Zustände (z.B. kognitive Aufgabe vs. Ruhe) eine sinnvolle Aussage, da die Signalwerte per se, etwa im Ruhezustand, keine funktionelle bzw. physiologische Größe in diesem Zusammenhang ausdrücken. Mehrere Studien zu den metabolischen und neurophysiologischen Grundlagen zeigen jedoch, dass der BOLD-Kontrast ein zuverlässiger Marker für erhöhte neuronale Aktivität ist (Logothetis 2002, Logothetis 2003, Lauritzen und Gold 2003). Weitere Studien zeigten einen klaren Zusammenhang zwischen elektrischer neuronaler Aktivität und der Mikrozirkulation (Malonek und Grinvald 1996), wobei im weiteren gezeigt werden konnte, dass der initialen Zunahme von desoxy-Hämoglobin eine verzögerte Erhöhung des Blutflusses folgt, insbesondere als Füllung des Kapillarbettes (Malonek et al. 1997), und die Veränderungen de Blutflusses mit denen des lokalen Blutvolumens korreliert sind (Kennerley et al. 2005). Zwar spielen hier auch Astrocyten eine Rolle in der Vermittlung des BOLD-Effektes, jedoch erfassen die Designs der fMRT-Studien meist zunächst die Veränderung der Aktivität unter der Annahme (Attwell und Iadecola 2002), dass die Ruheaktivität neuronaler wie glialer Zellen zunächst vernachlässigbar ist.

Anders verhält es sich bei FDG-PET, welche den Glucosemetabolismus eines Hirnareals darstellt und in vivo zu quantifizieren vermag. FDG-PET ist methodisch ein Abkömmling der Deoxy-Methode, welche ursprünglich mit radioaktiven Carbon-Markern eingeführt (Sokoloff 1976) und dann für die Applikation mit PET weiterentwickelt wurde (Buchsbaum et al. 1982, Phelps et al. 1979). Das detektierte Signal bildet hier direkt den Metabolismus an. Dies betrifft nicht nur Neurone, sondern auch Gliazellen (Magistretti und Pellerin 1997, Pellerin und Magistretti 2004). In der Tat scheinen Astrocyten eine prominente Rolle bei der Etablierung des zellulären Milieus, des glutamatergen Umsatzes und der neurovaskulären Kopplung zu spielen (Attwell und Iadecola 2002). Ähnlich der fMRT gilt es auch bei FDG-PET zu berücksichtigen, daß die lokale Verarbeitung synaptischer Inputs durch andere Areale eher zu metabolischen Veränderungen führt, als die Effektorkomponente des Neurons auf andere Neuronen - abgesehen von lokalen Interneuronen innerhalb der Hirnrinde. Interneurone haben quantitativ aber wahrscheinlich nur einen untergeordneten Anteil am FDG-Signal. Für den Neocortex lässt sich aus eine Reihe von Studien ableiten, dass vornehmlich die glutamaterge Neurotransmission einen bedeutsamen Effekt auf den Glucose-Metabolismus hat, während GABAerg vermittelte synaptische Aktivität einen deutlich geringeren Einfluß hat (Chatton et al. 2003). Im Unterschied zur fMRT erfasst FDG-PET jedoch den Metabolismus sowohl neuronaler wie nicht-neuronaler Zellen. Neuere Studien zeigen, dass insbesondere bei Aktivierung eines corticalen Areals die molekularen Glucose-Transporter schon bald ihre Maximalaktivität erreichen und dann durch Astrocyten bereitgestelltes Laktat eine wichtige Energiequelle der aktiven Neurone wird; dies legt insgesamt nahe, dass bei FDG-PET zu einem nicht unerheblichen Maße auch die Aktivität nicht-neuronaler Zellen einfließt (Barros et al. 2005). Das detektierte Signal ist somit eine Summation energetisch relevanter Prozesse der zellulären Ruheaktivität wie auch der zusätzlich durch funktionelle Aktivierung ausgelösten Zunahme des Glucose-Metabolismus. Während also bei fMRT Astrocyten indirekt durch metabolische Prozesse zur Energiebereitstellung für Neurone beitragen und deren eigene Spontanaktivität von geringer Rolle ist (insbesondere da letztlich Aktivitätsdifferenzen mit dem BOLD-Kontrast gemessen werden, die auf den erhöhten Energiebedarf der aktiven Neurone zurückgehen), entsteht das FDG-Signal als
Summation unter Aktivierung auftretender Prozesse in neuronalen wie glialen Zellen (Magistretti und Pellerin 1996).

Auch die Methoden zur Analyse der Daten unterscheiden sich in der fMRT- und PET-Studie der vorliegenden Arbeit. Dies ist vor allem darin bedingt, daß unterschiedliche Fragestellungen verfolgt wurden. In der fMRT-Studie ging es um genaue anatomische Lokalisation spezifischer Prozesse, die in unterschiedlichen Kontrasten von einander abgegrenzt werden sollten. Vorteil des SPM-Ansatzes ist die voxelbasierte, räumlich besser aufgelöste Analyse. Die Zuordnung zu anatomischen Arealen muß jedoch anhand der strukturellen co-registrierten MRT getroffen werden, eine Zuordnung zu Brodmann Arealen kann allenfalls approximativ erfolgen, da es für die meisten Areale, insbesondere im PFC, keine eindeutigen anatomischen Landmarken gibt. In der PET-Studie wurde ein atlasbasierter Ansatz verfolgt, welcher die genaue anatomische Zuordnung stereotaktischer Koordinaten zu Brodmann Arealen anhand der post mortem Analyse des Perry-Atlas vornimmt. Dies ermöglicht eine bessere und dennoch auch weitgehend automatisierte Auswertung für die Zuordnung zu Brodmann Arealen. Auch die durchgeführten ANOVA-Berechnungen unter Berücksichtigung der Lateralisierung sind somit einfacher durchzuführen als im SPM-Ansatz. Einschränkungen der Atlasbasierten Methode sind, daß dem Atlas nur eine linke Gehirnhälfte zugrunde liegt, die physiologischen Asymmetrien der Anatomie somit nicht genügend berücksichtigt werden können; ferner liegt nur ein Gehirn zugrunde, sodaß interindividuelle Schwankungen in der räumlichen Verteilung der Brodmann Areale ebenso nicht berücksichtigt werden können. Für diese Variabilität gibt es jedoch nur wenige systematische Untersuchungen einiger weniger Areale für deren Cytoarchitektur und Rezeptor-Verteilungen (Zilles et al. 2004, Amunts und Zilles 2001), sodaß die hier benutzte Methode eine der wenigen verfügbaren Atlas-basierten Approximationen für alle Brodmann-Areale des Neocortex darstellt. Beide Methoden sind geeignet und komplementär einsetzbar, die Fragestellungen dieser Studie zu beantworten.

Ein methodischer Vorteil der zweiten Studie ist die Untersuchung unmedizierter Patienten. Die Auswaschphasen bei den Patienten der PET-Studie waren durchgehend geeignet akute und subakute Wirkungen der Neuroleptika auszuschließen, wie sich für striatalen Glucose-Metabolismus (Buchsbaum et al. 1987) und auch für präfrontale Aktivitätsniveaus (Buchsbaum et al. 1999) beschrieben sind. In der fMRT-Studie war ein Absetzen der Medikation nicht Bestandteil des Protokolls und somit des Ethik-Votums. Das Untersuchungskollektiv war hier etwas enger definiert (z.B. hinsichtlich Geschlecht und Vormedikation) und wurde aus einem kleineren Einzugsgebiet rekrutiert (Stadt Jena und Umland für die Klinik für Psychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität; im Vergleich zu mehreren Stadtvierteln des Großraumes New York City, welche durch die Krankenhäuser am Mount Sinai Medical Center, Bronx VA und Elmhurst Hospital versorgt werden). Bei den fMRT-Daten ist somit zu berücksichtigen, daß Neuroleptika durch die klinische Verbesserung und Amelioration der kognitiven Defizite bei Patienten zwar in der Regel günstig wirken, sie aber auch Beeinträchtigungen nach sich ziehen können.

5.2. NEURONALE GRUNDLAGEN DES ZEITSCHÄTZUNGSDEFIZITS BEI Schizophrenie

5.2.1. Funktionelle Anatomie der Zeitschätzung

Verstehen wir unter funktioneller Anatomie die Zuordnung von Funktionen (z.B. kognitiver Phänomene oder Prozesse) zu anatomischen Strukturen, so ließe sich anhand der bei Gesunden mittels fMRT erhobenen Ergebnisse eine funktionelle Anatomie der Zeitstruktur innerhalb des Arbeitsgedächtnisses, im engeren Sinne der Zeitschätzung, skizzieren. Hierbei kann ein allgemeines Muster (Kontrast Zeitschätzung vs. Ruhe) von einem spezifischen Muster (Kontrast Zeitschätzung vs. Frequenzdiskrimination) abgegrenzt werden. Die kognitive Leistung während der Zeitschätzung umfaßt neben dem zeitspezifischen Aspekt auch weniger spezifische Anteile, z.B. die akustische Wahrnehmung und Verarbeitung der Reize auf der Ebene primärer und sekundärer auditorischer Cortices.

Zieht man aktuelle neuropsychologische Modelle (Gibbon et al. 1997) der Zeitschätzung heran, so lassen sich neben der sensorischen Komponente und der hypothetisch angenommenen "internal clock", also einem anatomisch allenfalls unscharf charakterisierten, zumeist als oszillierender Komponente konzeptualisierten Zeitschätzungsmechanismus, mindestens noch eine Gedächtniskomponente (spezifisch oder unspezifisch), sowie eines Entscheidungsprozesses, der dann auch die motorische Ausführung des Tastendruckes beinhaltet, unterscheiden. Daher soll zunächst versucht werden, einigen dieser Komponenten neuroanatomische Korrelate zuzuordnen, um dann die zeitspezifische Putamen-Aktivierung als Hauptergebnis dieses Teils der Untersuchung auseinanderzusetzen.

Das wichtigste Ergebnis der Analyse gesunder Probanden ist der Nachweis einer für die Zeitschätzung (relativ) spezifischen Aktivierung im Putamen. Die Spezifität zeigt sich darin, daß sowohl der Vergleich zur Ruhebedingung als auch einer sehr ähnlich konstruierten aktiven, sich lediglich im zeitlichen Aspekt unterscheidenden Kontrollbedingung ein signifikantes Resultat liefert. Eine relative Deaktivierung etwa bei Frequenzschätzung kann den Befund nicht erklären, wie die Betrachtung der Parameterschätzer (parameter estimates) zeigt. Die Aktivierung in diesem Areal unterscheidet also die beiden aktiven Bedingungen, wobei der Aspekt der zeitlichen Information bei Zeitschätzung der offenbar einzige Unterschied auf kognitiver Ebene. Prima facie kann somit die Hypothese bestätigt werden. Diese Schlußfolgerung legt jedoch implizit das Theorem der kognitiven Subtraktion (cognitive subtraction) zugrunde, d.h. der Annahme, daß sich die Aktivität(szunahme) bzw. das Signalniveau annähernd additiv aus verschiedenen, auf Verhaltensebene abgrenzbaren Komponenten zusammensetzt und daher ein Effekt nach Subtraktion der nicht-spezifischen Komponenten isoliert werden kann (Friston et al. 1996b). Während dies ein gängiges Vorgehen bei fMRT-Studien mit vergleichbarem Ansatz ist, muß in Betracht gezogen werden, daß Interaktionseffekte zwischen Aktivitätsmustern auftreten können, mithin das Theorem einer rein additiven Verknüpfung von Aktivitätszuständen allenfalls annähernd die neurophysiologische Realität widerspiegelt. Daher existieren alternative Strategien (Sartori und Umilta 2000), welche jedoch auf bestimmte Studien-Designs abzielen und dafür ausgelegt sind. Im Gegensatz zu zahlreichen anderen Ansätzen kann für die Resultate unserer Studie jedoch festgehalten werden, dass sowohl im unspezifischen Kontrast Zeit-Ruhe wie auch unter Zeit-Frequenz eine Aktivitätsdifferenz vorlag, welche zudem quantitativ ähnlich stark ausgeprägt war. Für die Aktivierung im Putamen fand sich kein Anhalt für eine auch nur diskrete Erhöhung des Aktivitätsniveaus in der aktiven Kontrollbedingung Frequenzdiskrimination. Dies stützt die Aussage, dass die Aktivierung im Putamen ein für Zeitschätzung spezifischer Prozess ist.

Als alternative Erklärung zur Zeitspezifität könnte herangezogen werden, daß die Dynamik der aktiven Aufgaben sich geringfügig unterschied, da bei der Frequenzschätzung bereits vor Ende des zweiten Tones eine kognitive Entscheidung über den Vergleich zum ersten Ton getroffen werden konnte (d.h. vor Ende des 1000 ms Intervalls), dies bei Zeitschätzung jedoch nicht, oder zumindest nicht immer der Fall war. Die daraus möglicherweise resultierenden Unterschiede in der zeitlichen Dauer der Aufmerksamkeitsspanne liegen aber allenfalls im Bruchteil einer Sekunde gelegen haben und erscheinen daher für die Summenaktivität des BOLD-Signals vernachlässigbar.

Das vorliegende Resultat als Bestätigung einer (Teil-)Repräsentation der Verarbeitung zeitlicher Information ist konsistent mit zahlreichen andere Befunden, welche die Basalganglien in spezifischer Beziehung zur Zeitverarbeitung sehen (Gibbon et al. 1997, Lewis und Miall 2003): dies betrifft Läsionsstudien bei Nagetieren ebenso wie die Schlußfolgerungen aus pharmakologischen und Patientenstudien, insbesondere bei Morbus Parkinson, dessen dopaminerges Defizit anatomisch maßgeblich über den dopaminergen Input in das Putamen vermittelt wird. Neuere Studie zu Ableitungen bei Ratten zeigen striatale Neuronenaktivität, welche mit Zeitverarbeitungsaufgaben einhergeht (Matell et al. 2003). Aus weiteren zellulären Ableitungsstudien ergibt sich mit dem Nachweis der dopaminergen Modulation oszillatorischer lokaler neuronaler Netzwerke im Putamen auch ein potentielles zelluläres Korrelat (Ruskin et al. 1999).

Zu unserer Studie vergleichbare Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren sind nicht ganz einheitlich. Neben einem initial negativen Befunde einer PET-Studie zum Vergleich von Zeit- vs. Intensitätsschätzung (Maquet et al. 1996), liefern mehrere Studien Hinweise für die spezifische Rolle des Cerebellums (Jueptner et al. 1995) bzw. des Striatum (Hinton und Meck 1997). Beide letzteren Studien sind jedoch mit dem methodischen Nachteil behaftet, daß sie keine Kontrollbedingungen beinhalteten, welche hinsichtlich der Anforderungen an Gedächtnis, Schwierigkeit oder Diskrimination von Reizen angepaßt waren. Die dort nachgewiesenen und als zeitspezifisch postulierten Aktivitätsdifferenzen könnten daher auch auf Unterschiede in der Schwierigkeit der benutzten aktiven Aufgaben zurückgehen. Eine nähere Betrachtung des Cerebellum konnte in unserer Arbeit nicht geleistet werden, da sie nicht vorgesehen und durch Auswahl der technischen Parameter (insbesondere die Sequenz und die Lage des Schichtstapels) auch nicht geeignet war, cerebelläre Aktivierungen zu beurteilen; es kann somit nicht ausgeschlossen werden, daß ähnlich spezifische Aktivierungen im Cerebellum aufgetreten sein könnten. Eine ähnliche Einschränkung gilt hier für supplementär-motorische Areale, welche in einigen Zeitschätzungsaufgaben deutliche Aktivierung zeigen (Macar et al. 2004, Ferrandez et al. 2003). In einer PET-Studie an Affen konnte bei einer ähnlichen Zeitdiskriminationsaufgabe Aktivierung in den Basalganglien nachgewiesen werden (Onoe et al. 2001).

Unsere vorliegenden Befunde gehören somit zu den ersten, welche eine spezifische Rolle des Putamen bei Zeitschätzung beim Menschen mittels Bildgebung unter Verwendung einer adäquaten Kontrollbedingung belegen konnten. Dieser Befund wird in anderen Studien gestützt (Belin et al. 2002). Eine Erweiterung dieser Befunde mittels einer zeitlich höher aufgelösten Technik zeigte hierbei, daß schon früh, d.h. in der Enkodierungsphase eines zeitlichen Intervalls, die Aktivität im rechten Putamen anstieg, ferner eine Aktivierung des inferioren parietalen Cortex in der Enkodierungsphase und des DLPFC in der späteren Entscheidungsphase detektierbar ist, während Aktivierungen im Cerebellum auch erst später im Verlauf der Aufgabe auftraten (Rao et al. 2001). Interessanterweise finden sich ähnlich in motorischen Zeitverarbeitungsaufgaben Aktivierungen in den Basalganglien (Penhune et al. 1998), was die Vermutung nahe gemeinsames perzeptiver legt, dass hier ein Korrelat und motorischer Zeitverarbeitungsprozesse vorliegt, wenngleich besagte Studie ähnliche Aktivierungsmuster im Cerebellum fand.

Ungeachtet dieser Unterstützung unserer Befunde sind einige konzeptionelle Einschränkungen zu beachten, welche bei der Interpretation zu berücksichtigen sind. Das oben bereits erwähnte Konzept der kognitiven Subtraktion beachtend, ist festzuhalten, daß Zeitwahrnehmung als fundamentaler kognitiver Prozess nicht nur während einer explizit vom Probanden auszuführenden Aufgabe abläuft. Es muß vielmehr angenommen werden, dass eine Wahrnehmung der verstreichenden Zeit ein fortlaufender Prozess ist. Eine ständig oszillierende neuronale Einheit, als die z.B. der "pacemaker" in Gibbons Modell der Zeitverarbeitung konzipiert ist (Gibbon et al. 1997), würde somit nicht zwangsläufig eine Zunahme der Aktivität zeigen, wenngleich die Fokussierung auf den zeitlichen Aspekt mit einer Erhöhung einhergehen könnte, so wie dies bei der Lenkung der Aufmerksamkeit auf einen Prozess ist. Somit könnte genauer formuliert werden, daß explizite Zeitschätzung (im Sinne einer dem Probanden ausdrücklich abverlangten kognitiven Leistung) zu dieser Aktivierung im Putamen führt.

Doch auch bei dieser Betrachtung muß als alternative Erklärung beachtet werden, dass die zeitspezifische Aktivierung im Putamen Reflektion eines synaptischen Inputs aus anderen Regionen sein könnte; im Rahmen der besagten Zeitverarbeitungsmodelle beispielsweise der Substantia nigra und dort lokalisierter dopaminerger Neurone.

Der Effekt der Modulation eines Hirnareals bzw. eines neuronalen Netzwerkes durch Aufmerksamkeit, der zu einer Zunahme der Aktivität führt, wurde auch für die Zeitschätzung in einer Studie untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß jeweilige Anteile des Putamen (jedoch der linken Hemisphäre), der präsupplementär-motorischen Rinde, des rechten frontalen Operculums und DLPFC, sowie des linken und rechten inferioren Parietallappens eine Aktivitätszunahme bei selektiver Aufmerksamkeit auf Zeitschätzung zeigen, dies für eine Farbdiskriminationsaufgabe aber nur in einem visuellen corticalen Areal der Fall war (Coull et al. 2004). Dieser Ansatz berücksichtigt zwar die Komplexität der involvierten Netzwerke, lässt aber letztlich keine Rückschlüsse auf einen möglichen zentralen Oszillator als "Zeitgeber" zu.

Basierend auf einer Übersicht und Re-Analyse mehrerer Bildgebungsstudien postulieren Lewis und Miall, daß die zwischen den Studien doch teilweise unterschiedlichen Aktivierungsmuster möglicherweise auf zwei neuronale bzw. kognitive Sub-Systeme zurückzuführen sind: einerseits ein weitgehend automatisiertes, vor allem auf motorische und teilweise auf Generation prädefinierter zeitlicher Muster zurückgehendes System (anatomisch primär mit motorischen und prämotorischen Cortices, möglicherweise auch der Hörrinde und dem Kleinhirn assoziiert), andererseits ein kognitiv moduliertes System, welches auf der Funktion des präfrontalen und parietalen Cortex basiert (Lewis und Miall 2003). Eine der Implikationen dieser Theorie ist, daß einige basale Funktionen von dem ersteren, "motorischen" System ausgeführt werden können, aber komplexere Zeitverarbeitungsaufgaben zusätzlich das "kognitive" System in Anspruch nehmen und das resultierende neuronale Netzwerk erweitern. Dies wäre auch eine potentielle Erklärung der kognitiven Dissoziation von Zeitwahrnehmung im Millisekundenbereich und Zeitschätzung im Sekundenbereich (Rammsayer 1997). Unsere Befunde könnten in diesem Sinne interpretiert werden, dass die Aktivierung im Putamen die "überschießende" Aktivitätserhöhung eines "ausgelasteten" Systems darstellt; ohne eine gewisse teleologische Auslegung ist der Befund hier nicht sicher einzuordnen.

Ausgehend von diesen Betrachtungen können die Aktivierungen, welche im Zeit-Ruhe Kontrast, nicht aber im Zeit-Frequenz Kontrast gefunden wurden, als eine wahrscheinlich weniger spezifische oder unspezifische Komponente interpretiert werden und können auf andere kognitive Teilaspekte der Aufgabe zurückgeführt werden, die in den beiden aktiven Bedingungen weitgehend identisch sind.

So kann die Rolle des aktivierten Gyrus temporal superior bzw. temporalis transversus kann mit der sensorische Komponente der Aufgabe bzw. des funktionell-anatomischen Netzwerkes in Beziehung gesetzt werden. Auch Aktivierungen im anterioren Gyrus cinguli wurden sowohl bei Zeitschätzung wie auch Frequenzdiskrimination nachgewiesen, allenfalls mit leichter Variation von Lokalisation und Ausdehnung des aktivierten Clusters. Eine Meta-Analyse zu Bildgebungsstudien zu dieser Hirnregion konnte zeigen, daß mehrere Aspekte eines kognitiven Paradigmas diese Aktivierungen beeinflussen, so etwa Schwierigkeit einer Aufgabe oder Wahl der motorischen Antwortreaktion (Paus et al. 1998). Für die spezifische Rolle bei der Verarbeitung von Zeitdauer liegen für dieses Hirnareal also keine gesicherten Befunde vor.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Aktivierungen im DLPFC vor allem in der rechten Hemisphäre bei Zeitschätzung, aber auch bei Frequenzschätzung gefunden, sodaß eine spezifische Rolle zunächst unwahrscheinlich erscheint. Dennoch ist eine Aktivierung in diesem Areal einer der konsistentesten Befunde bei verschiedenen Zeitverarbeitungsaufgaben (Lewis und Miall 2003). Eine elektrophysiologische Studie mittels evozierter Potentiale legt hierbei auch eine relativ spezifische Rolle nahe, die aus

dem Nachweis einer zeitspezifischen langsamen negativen Potentialschwankung abgeleitet wird (Pfeuty et al. 2003).

Für neurobiologische Modelle der Zeitwahrnehmung ist hierbei von Interesse, dass eine funktionelle Beziehung zu Aspekten des Arbeitsgedächtnisses vorzuliegen scheint. Es wurde postuliert, dass dies ein gemeinsames neuronales Korrelat für Zeitverarbeitungswie auch Arbeitsgedächtnisprozesse ist (Lustig et al. 2005).

Letztlich ist Hemisphärenlateralisation als Aspekt den obigen Betrachtungen hinzuzufügen. Hierbei fällt auf, daß die meisten Aktivierungen in der rechten Hemisphäre liegen, insbesondere die zeitspezifische Aktivierung im Putamen, aber auch die DLPFC-Aktivierungen rechts deutlich stärker ausgeprägt sind. Die Lateralisation auf corticaler Ebene ist für beide aktive Aufgaben konsistent mit Annahmen bzw. Ergebnissen vorangegangener Studien und stärkt die Annahme, daß Zeitverarbeitung zumindest im Sekundenbereich eher eine Domäne der rechten Hemisphäre sein könnte. Dies ist in Einklang mit Theorien auf der Basis neuropsychologischer Studien und Läsionsstudien bei Menschen (Cutting 1997).

Während insgesamt unsere Resultate also die Hypothese bestätigen und in neueren Befunden weitere Bestätigung finden, sollten alternative Interpretationen berücksichtigt werden. In Experimenten an wachen Primaten konnte gezeigt werden, daß der zeitliche Aspekte der Dauer eines Lichtreizes bzw. die verstrichene Zeit bei Antizipation von Standarddauern, im posterioren Parietallappen (Area LIP) "repräsentiert" ist (Leon und Shadlen 2003). Dies würde wiederum in Frage stellen, warum es für Putamen oder Cerebellum dann spezifische Funktionen geben sollte und ob nicht zeitliche Repräsentation alleinig cortical vermittelt werden könnte. Als möglicher zellulärer Mechanismus hierfür wurde die linear ansteigende Aktivität ("climbing activity") bestimmter corticaler Neuronenverbände postuliert, durch welche eine zeitliche Integration des Signals möglich ist und welche so eine zeitliche Information repräsentiert (Durstewitz 2003, Reutimann et al. 2004). Eine solche Theorie vermag neben einer multiplen corticalen Repräsentation zeitlicher Intervalle auch zahlreiche Aspekte etablierter psychophysischer Abhängigkeiten bei "interval timing" zu erklären, unterstreicht aber den Aspekt der Zeitverarbeitung als intrinsischer Eigenschaft des Cortex und nicht einer spezialisierten anatomischen Struktur (Durstewitz 2004).

Wenngleich unserer Ergebnisse diese Theorie nicht widerlegen, bleibt unklar wie eine zeitspezifische Aktivierung im Putamen in dieser Alternativtheorie zu erklären wäre. Zusammenfassend kann also die Hypothese bestätigt werden, Zeitschätzung im Bereich einer Sekunde bei gesunden Probanden mit Aktivierungen des dorsolateral präfrontalen Cortex, anterior cingulären Cortex, Thalamus und Striatum einher, wobei die Aktivierung im Striatum spezifisch für Zeitschätzung ist.

5.2.2. Zeitschätzung bei Schizophrenie: Störung von Arbeitsgedächtnis und internem Zeitgeber ?

Die Verhaltensdaten bei schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden der ersten Experimentalreihe zeigen, daß zumindest in dieser Stichprobe ein relativ spezifisches Zeitschätzungsdefizit bei schizophrenen Patienten vorliegt: nicht nur ist die kognitive Leistung bei Zeitschätzung signifikant verschlechtert, auch ist dieses Defizit bei Frequenzschätzung nicht bzw. nicht so deutlich ausgeprägt, wie in der Interaktionsanalyse mittels ANOVA nachgewiesen. Da sich die Testleistung zur baseline ähnlich verhielt wie zur Testleistung während fMRT, ist festzuhalten, daß hier eine relativ spezifische kognitive Störung untersucht wurde.

Auf der Ebene kognitionspsychologischer Untersuchungen gibt es nur wenige neuere vergleichbare Studien, die Zeitschätzung im Sekundenbereich bei Schizophrenie untersuchten. In älteren Untersuchungen konnte eine schlechtere Schätzung kurzer Stimuli, etwa das Abschätzen einer Sekunde nachgewiesen werden (Goldstone und Lhamon 1956) und auch in der Zeitwahrnehmung im Millisekundenbereich finden sich kognitive Defizite (Rammsayer 1990). Während diese Befunde in ähnlichen Studien auch über mehrere zeitliche Bereiche repliziert werden konnten (Davalos et al. 2003) und prinzipiell eine enge Beziehung zwischen Zeitschätzung im Sekundenbereich und Arbeitsgedächtnis bestehen könnte (Elvevag et al. 2003), scheinen bei Schizophrenie zeitspezifische Mechanismen betroffen zu sein, die von anderen Funktionen zumindest teilweise unabhängig sind. Die Bedeutung dieses kognitionspsychologischen Befundes liegt darin, daß neben der Aussage über Zeitschätzung auch geprüft wurde, inwieweit dieses Defizit spezifisch ist, d.h. ob nicht bei einer ähnlichen Aufgabe mit ähnlicher

Anforderung, die sich lediglich in dem Aspekt unterscheidet, daß nicht auf die zeitliche Information (hier: Dauer) zu achten sei, ähnliche Defizite ergeben. Dies konnte mit der Interaktionsanalyse statistisch belegt werden, welche zeigt, daß nicht nur ein Gruppeneffekt vorliegt, vielmehr auch eine Wechselwirkung der Faktoren Gruppe und Aufgabe. Einschränkend ist festzuhalten, daß die vorliegende Stichprobe für eine solche Untersuchung eher gering ist, nur Männer umfaßte und der Einfluß der neuroleptischen Medikation berücksichtigt werden muß. Letzterer ist nicht vollständig geklärt. Während bei gesunden Probanden Neuroleptika wie Haloperidol zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistung bei Zeitverarbeitungsprozessen führt (MacDonald und Meck 2005), kann dies nicht einfach auf Patienten extrapoliert werden. Falls bei Patienten ein hyperdopaminerger Zustand vorliegt, wäre im Gegenteil zu erwarten, dass eine Reduktion der dopaminergen Neurotransmission dieses spezifische Defizit bessert. Interessanterweise zeigen in einer früheren Studien Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden, kein signifikantes Defizit in einer Zeitverarbeitungsaufgabe (Todd et al. 2000). In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die kein Haloperidol erhielten und mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden, deren gemeinsame funktionelle Gemeinsamkeit wahrscheinlich die geringere direkte bzw. längeranhaltende Besetzung postsynaptischer Dopamin-D2-Rezeptoren ist, wie sie bei Typika der Fall ist (Seeman 2002). Zumindest für Clozapin und Olanzapin müssen auch cholinerge Effekte berücksichtigt werden, wenngleich beide Medikamente, wie auch Risperidon, in mehreren kognitiven Bereichen zur Verbesserung der Leistung bei schizophrenen Patienten führen (Meltzer und McGurk 1999). Letztlich ist allein anhand der Verhaltensdaten nicht sicher darzustellen, ob nur basale oder auch sekundäre Prozesse wie Kurzzeitgedächtnis bei schizophrenen Patienten gestört sind.

Die fMRT-Untersuchungen zeigen zwei Aspekte der kognitiven Störung in der Patientengruppe auf. Zum einen kann der Vergleich der Zeitschätzungs- zur Ruhebedingung das allgemeine Muster veränderter Aktivierung bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe aufzeigen, zum anderen kann der differentielle Kontrast von Zeitschätzung gegen Frequenzdiskrimination einen Aufschluß über zeitspezifische Defizite geben. Hierbei soll insbesondere der Frage nachgegangen werden, ob die anhand der Verhaltensdaten aufgezeigte zeitspezifische kognitive Störung mit dem neuronalen Substrat eines "internen Zeitgebers" in Verbindung zu bringen sei.

Verstehen wir die beiden aktiven Bedingungen (Z und F) als Arbeitsgedächtnisaufgaben, kann zunächst ein Vergleich zu den verschiedenen bildgebenden Studien zum Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie geführt werden. Sowohl während der Zeitschätzungs- wie auch Frequenzdiskriminationsaufgabe zeigen sich bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen verminderte präfrontale Aktivierungen. Während das erwähnte Konzept der Hypofrontalität primär auf eine Verringerung des präfrontal-occipitalen Aktivitätsquotienten zurückzuführen ist, zeigen unsere Daten eine fokale präfrontale Minderaktivierung. Dieses fokale Aktivierungsdefizit ist konsistent mit den veränderten Aktivierungsmustern bei anderen Arbeitsgedächtnisaufgaben (Glahn et al. 2005). Jedoch finden mehrere Studien keinen Unterschied oder gar eine erhöhte Ruheaktivität der präfrontalen Rinde bei Schizophrenie. Der letztere Befund steht nicht in prinzipiellem Widerspruch zu unseren Resultaten, da Messungen zu Metabolismus oder Durchblutung im Ruhezustand (mittels PET oder SPECT) nicht direkt mit fMRT verglichen werden können, welches nur eine Differenz von Aktivitätsniveaus abbildet. Bei systematischer Betrachtung der negativen Befunden, beispielsweise fehlendem Anhalt für präfrontale Aktivierungsdefizite, wurde postuliert, daß eine Abhängigkeit von der Schwierigkeit der Aufgabe zu bestehen scheint (Manoach 2003). Hierbei wird zunächst angenommen, dass die Stärke präfrontaler Aktivierung mit zunehmender Arbeitsgedächtnislast zunimmt, dann aber nach Erreichen eines Aktivierungsmaximums abnimmt und mit zunehmender Erhöhung wieder abnimmt, was subjektiv mit einer Überforderung einhergeht und in einer charakteristischen physiologischen Kennlinie ("inverted U-curve") resultiert. Diese Kennlinie scheint bei Schizophrenie verschoben zu sein, was dazu führt, dass bei sehr leichten Aufgaben Patienten eine relativ erhöhte Aktivierung zeigen, um den Schnittpunkt der Kennlinien herum keine signifikanten Unterschiede zeigen, dann aber schon bei mittelschweren und insbesondere schweren Aufgaben eine relative Minderaktivierung zeigen.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig ein adaptives Verfahren zur individuellen Anpassung der kognitiven Testleistung benutzt, insbesondere um den häufig unspezifischen Effekten absinkender Motivation von Patienten bei subjektiver Überforderung zu entgegnen. Dennoch zeigen sich in beiden Aufgaben präfrontale Minderaktivierungen. Dies unterstreicht, daß präfrontale Aktivierungsunterschiede nicht ein "Artefakt unterschiedlicher Testleistung" sind (Weinberger und Berman 1996), vielmehr ein neuronales Korrelat beeinträchtigter kognitiver Leistung darstellen.

Hinsichtlich der spezifisch beeinträchtigten Zeitschätzung schizophrener Patienten legen unsere Befunde nahe, daß zwar eine Minderaktivierung des DLPFC bei Zeitschätzung vorliegt, diese aber nicht spezifisch für die Verarbeitung zeitlicher Information ist, da sie in ähnlicher Ausprägung auch in der aktiven Kontrollbedingung nachweisbar ist. Zeitspezifische Aktivierungsdefizite beschränkten sich auf Areale im medialen Präfrontalcortex, anteriorem Thalamus und Putamen, jeweils in der rechten Hemisphäre. Das im medialen PFC gelegene Cluster des differentiellen Kontrastes Zeitvs. Frequenzschätzung liegt überwiegend in der medialen Rinde, allenfalls mit wenigen angrenzenden Voxeln im Sulcus frontalis superior, jedoch nicht den im Kontrast Zeitschätzung gegen Ruhe nachgewiesenen weiter inferior gelegenen dorsolateralen und ventrolateralen PFC-Arealen. Der vordere Gyrus cinguli mit Brodmann Areal 24 und paracingulärem Cortex (BA 32) umfasst Areale, welche ähnlich intensiv Ziel bildgebender Studien bei Schizophrenie waren. Insbesondere anteriore Areale zeigen Reduktionen des Glucose-Metabolismus bei Schizophrenie (Haznedar et al. 1997) und mehrere neuropathologische Studien finden mikroskopische Pathologien der Neurone mehrerer Laminae (Benes 2000). Da in unserer vorangegangenen Hypothese und auf der Basis früherer Studien diesem Areal keine zeitspezifische Rolle zukommt, ist die Interpretation eines differentiellen Effektes nicht ganz klar. Unterschiede zwischen der Schwierigkeit der beiden aktiven Aufgaben erscheinen als Erklärung unwahrscheinlich, da Zeit- wie auch Frequenzaufgabe auf individuellem Schwierigkeitsniveau durchgeführt wurden. Es bleibt ebenso unklar, ob dieses Areal strukturell mit einem der ebenfalls vermindert aktivierten anterioren Thalamus-Kern verbunden ist. Dies könnte nahe legen, dass ein Teilaspekt des schizophrenen Zeitschätzungsdefizits neuronal auf der Basis veränderter medialer frontothalamischer Regelkreise beruht. Dies würde jedoch eine zumindest relativ zeitspezifische Rolle für diese Areale implizieren, die

durch die vorangegangene Analyse bei gesunden Probanden nicht hergeleitet werden kann.

Der Nachweis einer zeitspezifischen Minderaktivierung im Putamen, die mit der Dissoziation auf Verhaltensebene einhergehen, impliziert zunächst ein "basales" Zeitschätzungsdefizit (Rammsayer 1997), also eine Störung zeitspezifischer Strukturen wie eines neuronalen Zeitgebers. In Erweiterung des Zeit-Ruhe Kontrastes könnte also angenommen werden, dass die neuronale Grundlage des Zeitschätzungsdefizites eine Störung sowohl auf der Ebene "basaler" zeitspezifischer Mechanismen (Putamen), wie auch zusätzlicher sekundärer Systeme für Aufmerksamkeit oder Arbeitsgedächtnis (PFC) liegt. Diese Interpretation wird etwas eingeschränkt dadurch, daß die Lokalisation des Putamen-Clusters verglichen mit der bei gesunden Kontrollen gefundenen zeitspezifischen Aktivierung räumlich etwas verschoben ist und daher unklar bleibt, ob die beiden Areale funktionell identische Neuronenpopulationen betreffen. Zumindest kann aber festgehalten werden, daß die nachgewiesenen Abweichungen in der Aktivierung im Putamen, anterioren Thalamus und medialen PFC entweder in einer Störung dieser "basalen", d.h. vom Arbeitsgedächtnis unabhängigen Komponenten bestehen oder aber auf Interaktionen dieser mit neuronalen Korrelaten von Gedächtnis-, Entscheidungs- oder anderer Komponenten beruhen. In Hinblick auf die Stellung des anterioren Thalamus in neuronalen "Schaltkreisen" für Gedächtnis einerseits und der Rolle des medialen Präfrontalcortex und anterioren cingulären Cortex für die Integration von Informationen unterschiedlicher cerebraler Systeme andererseits, wäre denkbar, daß dies eine Schnittstelle zwischen den zwei dysfunktionalen Ebenen ("internal clock" und Arbeitsgedächtnis) bzw. neuronalen Systemen (Putamen und dorsolateralem PFC) darstellen könnte (Gibbon et al. 1997). Das Aktivitätsdefizit könnte daher eine Interaktion zeitspezifischer und zeitunspezifischer Komponenten und deren Modulation dieser Regionen darstellen.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, daß in der fMRT-Studie neben dem Nachweis zeitspezifischer Aktivierungen im Putamen bei gesunden Probanden die Störung dieser kognitiven Funktion bei Schizophrenen auf eine abweichende Funktion bzw. veränderte Aktivierungsniveaus auf mehreren Ebenen zurückzuführen ist: einer Dysfunktion in den Basalganglien, die möglicherweise neuronales Korrelat der von Rammsayer postulierten "basalen" Zeitwahrnehmungsstörung ist (Rammsayer 1997), auf der anderen Seite eine Dysfunktion des dorsolateralen Präfrontalcortex, einer bei schizophrenen Patienten gut etablierten funktionellen Pathologie, welche einhergeht mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses, einem Kernaspekt sowohl der kognitiven Störungen bei Schizophrenie im Allgemeinen, als auch der Zeitschätzung kurzer Intervallen im Sekundenbereich im Besonderen. Dies unterstützt die diesbezüglich aufgestellten Hypothesen H2 und H3.

5.3. CORTICALER METABOLISMUS UND GEDÄCHTNIS: Musteranalysen und der Beitrag des Präfrontalcortex zu kognitiven Störungen bei Schizophrenie

In den PET-Untersuchungen wurde nun ein der ersten Studie verwandter, aber in mehreren Aspekten unterschiedlicher, alternativer Zugang zur Analyse der Neurobiologie kognitiver Störungen gewählt. Zunächst konnte in dieser Stichprobe (nach Ausschluß einiger weniger Patienten) nachgewiesen werden, daß sich kognitive Defizite darstellen, die neben einer Verringerung der Kernleistung auch den Wechsel zu einer anderen "kognitiven Strategie" beinhaltet. Kernbefund ist hierbei, dass schizophrene Patienten eine serielle, auf der zeitlichen Reihenfolge basierende, aber letztlich ineffizientere Strategie benutzen. Dieser Befund ist konsistent in Hinblick auf die meist gestörte Testleistung dieser Patienten bei verbalen Gedächtnisaufgaben (Heinrichs und Zakzanis 1998). Andererseits zeigen Studien zur Verarbeitung von Reihenfolgen bei Schizophrenie ebenfalls Defizite (Elvevag et al. 2000), wenngleich diese wiederum in erster Linie auf defiziente Verarbeitung der Gedächtnisinhalte selbst ("item-specific memory retrieval") und erst sekundär auf den Aspekt der Information zur Reihenfolge der Stimuli (Elvevag et al. 2000, Elvevag et al. 2001).

Nachfolgend soll erörtert werden, wie das Muster alterierter corticaler Aktivität, gemessen als Metabolismus von Glucose, bei Schizophrenie am besten zu erklären ist. Hierbei soll insbesondere der Metabolismus präfrontaler Areale betrachtet werden. Eingangs war bereits in dieser Stichprobe der Befund einer Hypofrontalität im Sinne einer verringerten Korrelation frontaler zu occipitalen Arealen gezeigt worden (Hazlett et al., 1999). In den durchgeführten Analysen wurde diese Dysfunktion auf vier Ebenen untersucht. Erstens wurde ein metabolisches Profil über die verschiedenen Brodmann Areale der PFC, die seine komplexe Cytoarchitektonik widerspiegeln (Sanides 1962), zweitens wurde das Profil über frontale und temporale Areale betrachtet, drittens unter dem Gesichtspunkt einer funktionellen Gliederung der Areale der frontalen Rinde und viertens unter dem Aspekt der Typologie unterschiedlicher Cortex-Areale. Während die ersten beiden Ansatze prinzipiell dem der fMRT-Studie zur räumlichen Lokalisation funktioneller Defizite in der präfrontalen und temporalen Hirnrinde vergleichbar sind, betrachten die letzteren Ansätze die neuronalen Korrelate der kognitiven Störung im Zusammenhang mit einer funktionellen Ordnung der corticalen Areale nach Cortextypus bzw. funktioneller Bedeutung in einem modalitätsspezifischen Modell des Arbeitsgedächtnisses.

Die erste und zweite Gruppe der PET-Analysen sind zuvorderst unter dem Gesichtspunkt der präfrontalen Dysfunktion bei Schizophrenie zu sehen. Dieses mit verschiedenen Methoden nachgewiesene Phänomen (Buchsbaum und Hazlett 1998, Glahn et al. 2005, Volz 1997) ist oben bereits in Zusammenhang mit fMRT- und PET-Studien erörtert worden. Die somit als funktionell "hypofrontal" charakterisierte Stichprobe konnte nun in den vorliegenden Analysen genauer hinsichtlich des Metabolismus in einzelnen frontalen Arealen charakterisiert werden. So wird erstmals klar nach Brodmann Arealen aufgeteilt dargestellt, daß zwar das Aktivitätsmuster per se sich unterscheidet, dies jedoch hauptsächlich auf die Brodmann Areale des dorsolateralen und ventrolateralen PFC zurückzuführen ist, sowie die medialen Arealen BA 24 und 32, nicht jedoch den orbitofrontalen Cortex.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt darin, dass erstmals in einer größeren umedizierten Stichprobe schizophrener Patienten mittels PET die unterschiedlichen Brodmann Areale differentiell analysiert wurden. Das Ergebnis bestätigt die Annahmen neuerer Studien, dass das präfrontale Funktionsdefizit nicht global ist, sondern vorwiegend den dorsolateralen und wahrscheinlich auch den medialen PFC betrifft. Zu einem ähnlichen Schluß kommt auch eine Meta-Analyse über fMRT-Studie unter Verwendung des "2-back"-Paradigmas, einer klassischen Arbeitsgedächtnisaufgabe (Glahn et al. 2005). Der Begriff der "Hypofrontalität" ist insofern problematisch geworden, als er der Komplexität des räumlichen Musters der Dysfunktion nicht adäquat Rechnung zu tragen vermag. Daher ist auch die räumliche Auflösung der bildgebenden Verfahren ein wichtiger Aspekt in der Untersuchung dieser Störungen. Brodmann Areale stellen derzeit die kleinste funktionelle Einheit für die Analyse bildgebender Daten, es ist jedoch davon auszugehen, dass auch neuroanatomischer Ebene auch innerhalb dieser Areale noch Unterteilungen möglich sind, die mit den derzeit verfügbaren Methoden nicht zufrieden stellend aufgelöst werden können. Ein methodischer Vorteil der vorliegenden Studie ist die Analyse einzelner Brodmann Areale und deren Interaktion in Abhängigkeit von Diagnose wie auch funktionellen Überlegungen. Die Analysen beschränken sich also nicht nur auf eine Topologie des frontalen Metabolismus, sondern können auch die funktionelle Organisation der Hirnrinde berücksichtigen.

Das Aktivitätsmuster in dieser Studie ist konsistent mit dem früherer Studien unter Benutzung des CVLT, von dem der hier benutzte SVLT abgeleitet ist. Aktivierungen wurden dabei insbesondere in präfrontalen und temporalen Arealen detektiert (Ragland et al. 2000), sodaß es möglich erscheint, daß metabolische Defizite gerade in solchen Arealen ausgeprägt sind, die durch den Test am meisten aktiviert werden. FDG-PET mißt jedoch nicht nur die Aufgaben-spezifische Komponente; auch die Ruheaktivität der Neurone und Gliazellen, unspezifische Aktivierungskomponenten usf. tragen zu diesem summierten Signal bei. Daher könnte dem verminderten Glucose-Metabolismus schizophrener Patienten in diesen Arealen sowohl eine Reduktion der Ruheaktivität wie auch der Aufgaben-bezogenen Aktivierung zu Grunde liegen – oder eine Kombination beider Komponenten. Dies ist mit der benutzten Methodik nicht eindeutig zu trennen.

Bedeutsam ist bei dieser Betrachtung, dass über die unterschiedlichen präfrontalen Areale hinweg eine große Heterogenität besteht. Deutlich wird dies besonders in der bei schizophrenen Patienten relativ erhöhten Aktivität in BA 10. Dieses Areal ist hinsichtlich spezifischer kognitiver Leistungen noch nicht gut untersucht. Neuere Studien legen nahe, daß bei paralleler Ausführung zweier Aufgaben, verstärkte Aktivierung in diesem Areal auftritt (Collette et al. 2005). Aus neuroanatomischen Studien zur BA 10 wurde vermutet, daß dieses über spindelförmige Neurone des ACC (die so nur bei Primaten und dem Menschen vorkommen) synaptische Inputs erhält, welche BA 10 hinsichtlich der Konnektivität von anderen Arealen des PFC deutlich unterscheidet (Allman et al. 2002). In funktionellen Studien können Aktivierungen von BA 10 offenbar am stabilsten durch Aufgaben zum episodischen Gedächtnis beobachtet werden (Allman et al. 2002), ferner auch der Auswahl einer kognitiven Strategie zur Lösung einer Aufgabe, wie auch des Wechsels zwischen Dimensionen von Stimuli (Pollmann 2001). Eine plausible Interpretation ist daher die Annahme, dass ein Defizit der Aufmerksamkeitsallokation hinsichtlich der Dimensionen der Stimuli (verbale Information vs. Reihenfolge) besteht. Aufgrund der erst in den Anfängen befindlichen funktionellen Charakterisierung dieses Areals ist eine abschließende Interpretation des Befundes erhöhter Aktivität bei schizophrenen Patienten (und noch mehr bei schizotypischen Patienten) in dieser Studie nicht zu erbringen: zwar werden erhöhte regionale Aktivität bei schizophrenen Patienten häufig als kompensatorische Aktivierung verstanden - so etwa das Phänomen verringerter präfrontaler, aber erhöhter parietaler Aktivierung (Quintana et al. 2003). Letztlich ist ein solcher Erklärungsansatz für das Verständnis der Erkrankung bedingt hilfreich, zumindest sehr mechanistisch, insbesondere in Fällen, in denen gar nicht geklärt werden kann, ob die Dysfunktion eines Hirnareals funktionell überhaupt von einer anderen Region "übernommen" oder "ausgeglichen" werden kann. Eine solche Interpretation als funktionelle Kompensation würde darüber hinaus einen genaueren Funktionsbegriff voraussetzen (Ariew et al. 2002), der für diese Regionen derzeit schwer umfassend zu definieren ist.

Die differentiell ausgeprägten metabolischen Defizite erscheinen aber eindeutig für die funktionelle Organisation des PFC zuzutreffen. Die in der Analyse zum Modell von Goldman-Rakic durchgeführten Analysen zeigten die Interaktion von Gruppe mit funktionellem Cortex-Typus (verbal oder räumlich) und Brodmann Areal. Dieses Resultat deutet darauf hin, daß auch bei funktioneller Einteilung der Regionen eine dysproportionale Reduktion bei schizophrenen Patienten über die so organisierten Brodmann Areale besteht. Auf kognitionspsychologischer Ebene konnte festgestellt werden, daß kognitive Defizite schizophrener Patienten nicht global ausgeprägt sind, vielmehr bestimmte Funktionen wie Aufmerksamkeit oder Arbeitsgedächtnis stärker betreffen (Heinrichs 2001. Heinrichs Zakzanis 1998). verbale und Für

Gedächtnisaufgaben wurde gezeigt, daß selbst bei Kontrolle für semantische Cluster-Strategien ein Gedächtnisdefizit nachweisbar ist, sodaß eine semantischer Kategorisierung der zu erinnernden Wörter zumindest nicht ausschließlich das Defizit bei schizophrenen Patienten bestimmt (Brebion et al. 2004).

Zusammenfassend bestätigen diese Ergebnisse die Hypothesen einer verminderten Gedächtnisleistung, die mit reduziertem präfrontalem Glucose-Metabolismus einhergehen, wobei letzteres jedoch nur für dorsolaterale und ventrolaterale PFC-Areale, nicht jedoch den orbitofrontalen Cortex oder BA 10 zutrifft.

Die im zweiten Abschnitt der Analysen gefundene Interaktion von Gruppe, Lobus und Brodmann Areal zeigt, daß sich verminderter Glucosestoffwechsel im Cortex bei schizophrenen Patienten auch über den Frontallappen hinaus ungleichmäßig verteilt ist. Hierbei sind es frontale Areale, die zum Defizit am meisten beitragen. Dies erhärtet somit wiederum die Hypothese, daß metabolische wie funktionell-anatomische Veränderungen bei Schizophrenie in frontalen Cortices stärker ausgeprägt sind, wenngleich dies kein Beleg für eine spezifische, die Schizophrenie von anderen Krankheiten abgrenzende Verteilung ist.

5.4. Präfrontale Dysfunktion und das "schizophrene Spektrum"

Ein weiterer bedeutsamer Aspekt bei der Betrachtung der regionalen und insbesondere präfrontalen Alterationen ist das Verhältnis von schizophrenen zu schizotypischen Patientin. Kognitive Störungen bei schizotypischer Persönlichkeitsstörung sind meist geringer ausgeprägt als bei Schizophrenie, dennoch zeigen sich Defizite gegenüber gesunden Kontrollprobanden, was auch den California Verbal Learning Task (CVLT) betrifft (Voglmaier et al. 1997). In weiteren Studien scheinen verbales Gedächtnis oder visuomotorische Aufgaben eher betroffen als exekutive Funktionen, welche zusätzlich bei schizophrenen Patienten gestört sind (Matsui et al. 2004), ebenso eine Betonung der Defizite bei verbalen im Vergleich zu non-verbalen Gedächtnisaufgaben (Voglmaier et al. 2000, Bergman et al. 1998). Somit kann auch auf der Ebene kognitiver Funktionen angenommen werden, daß dieser klinische Phänotyp für kognitive Störungen eine

intermediäre Stellung zwischen ungestörter Kognition und den Defiziten schizophrener Patienten einnimmt, was über eine relativ breite Spannbreite von Paradigmata zutrifft (Cadenhead et al. 1999).

Ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Studie ist es, diese intermediäre Stellung auf neuronaler Ebene als metabolisches Defizit nachgewiesen zu haben. Wenngleich die Gruppe der schizotypischen Patienten hinsichtlich Alter und Geschlecht nicht so gut an die Kontrollen angepaßt war wie die Population schizophrener Patienten, zeigen die Analysen nach frontalen Brodmann Arealen auch bei Summation der jeweiligen linken und rechten homologen Areale ein gestörtes metabolisches Profil, das einer solchen Zwischenstellung auf biologischer Ebene entspricht. Dies unterstützt folglich auch das Konzept der schizotypischen Persönlichkeitsstörung als einer Störung des "schizophrenen Spektrums", welches in abgestufter Weise sowohl nicht-psychotische, als auch psychotische Störungsbilder einschließt. Keine Aussage erlauben die Daten jedoch hinsichtlich der Frage, inwiefern die Schizophrenie tatsächlich um eine biologisch abgrenzbare Krankheitsentität als Kategorie oder die Extremvariante eines in der Bevölkerung kontinuierlich verteilten Spektrums ist. Hierzu bedürfte es eines dimensionalen Maßes, welches derzeit nicht etabliert ist. Tsuang und Kollegen formulieren hierzu das Konzept der Schizotaxie (schizotaxia) als Neigung oder Prädisposition (liability) zu einer schizophrenen Störung, welches durch kognitive Defizite und bestimmte Negativsymptome charakterisiert ist (Tsuang et al. 2002).

Bisher wurde die Hypothese, daß die schizotypische Persönlichkeitsstörung auch mit intermediären neurobiologischen Veränderungen einhergeht nur in wenigen Studien geprüft. So konnte etwa diskrete neurologische Auffälligkeiten (Neumann und Walker 1999), Reduktionen des Volumens des Temporallappens (Downhill et al. 2001) oder der Querschnittsfläche des posterioren Corpus Callosum (Downhill et al. 2000), ferner auch diskrete Entwickungsanomalien und veränderte Cortisolspiegel (Weinstein et al. 1999) nachgewiesen werden. In mehreren Fällen sind die Veränderungen gegenüber gesunden Probanden signifikant, aber schwächer ausgeprägt als bei schizophrenen Patienten, wie mittels bildgebender Verfahren gezeigt (Dickey et al. 2002). Analog hierzu fand sich bei der Untersuchung thalamischer Kerne mittels MRT eine Volumenreduktion im Pulvinar bei schizophrenen und schizotypischen Patienten, im Nucleus mediodorsalis jedoch nur bei schizophrenen Patienten (Byne et al. 2001).

Eine interessante Abweichung von diesem Muster intermediärer Veränderungen findet sich in der vorliegenden Arbeit für rCMRGlu in BA 10 (insbesondere links), in welcher Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung eine noch höhere metabolische Rate als schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen zeigen. Solche Veränderungen werden von einigen Autoren als kompensatorische Reserve interpretiert. So legt Siever ein Konzept der Störungen des schizophrenen Spektrums vor, in welchem neurobiologische Gemeinsamkeiten in Genetik, klinischer Phänomenologie und kognitiver Störungen zwischen Schizophrenie und schizotypischer Persönlichkeitsstörung zurückgeführt werden auf gemeinsame neurobiologische Alterationen - etwa struktureller Alterationen im Temporallappen; dahingegen sind das relative Fehlen (prä)frontaler Strukturdefizite und vor allem eine reduzierte dopaminerge Aktivität im Striatum unterscheidende Merkmale der schizotypischen Störung, welchen "protektive" Funktion zukommt (Siever und Davis 2004). Unsere Ergebnisse sind in Einklang mit der Theorie von Siever, insbesondere hinsichtlich der Vermutung, dass das Muster einer Dysfunktion sowohl für das Krankheitsbild der Schizophrenie wie auch eine Disposition für Störungen des "schizophrenen Spektrums" mit regionalen Störungen des frontalen und temporalen Cortex einhergehen. Sie betreffen nicht bestimmte cytoarchitektonisch gruppierte Areale, wie die Analyse der Brodmann Areale nach corticalem Typus zeigen konnte. Sievers Modell fokussiert wie viele andere Theorien zur Schizophrenie auf den PFC und bedarf gerade hier einer anatomische Präzisierung, welche in der vorliegenden Studie erbracht wurde.

Einzig für den Temporallappen ergibt sich ein von der Theorie abweichendes Bild, insofern gezeigt werden konnte, daß bei schizotypischen Patienten eine Dissoziation hinsichtlich lateraler und medialer Areale vorliegt. Im Rahmen des Siever'schen Modelles könnte der relative Anstieg des Metabolismus in medialen Arealen einer protektiven Komponente entsprechen, während die Defizite in den lateralen Anteilen die obige Hypothese zur Überlappung der schizophrenen und schizotypischen Pathologie in diesem Areal unterstützen würden. Zusammenfassend kann also das Muster des Glucose-Metabolismus im Cortex - und insbesondere in präfrontalen Arealen - eine differenzierte Information enthalten über die Neurobiologie der Schizophrenie bzw. der schizotypischen Persönlichkeitsstörung als Erkrankung des schizophrenen Spektrums, welche die kognitiven Defizite dieser Patienten auf neurobiologischer Ebene widerspiegelt.

Charakterisiert man jedoch die Minderaktivität der unterschiedlichen Areale, so erlaubt die Einteilung nach Brodmann Arealen nicht nur die üblichen Strategien, das Defizit als regional spezifisches nachweisen zu wollen, d.h. etwa aufzuzeigen, daß frontale und temporale Areale im Gegensatz zu occipitalen oder parietalen Arealen stärkere metabolische Minderungen zeigen. Alternativ zu dieser "regionalen" Hypothese wurde mehrfach vermutet, daß es vor allem Störungen der heteromodalen Assoziationscortices sind. welche die Schizophrenie auszeichnen (für die schizotypische Persönlichkeitsstörung sind diese Hypothesen noch nicht angepaßt bzw. formuliert worden) und den kognitiven Phänotyp bestimmten. Die vorliegenden Daten dieser Studie sprechen dagegen. Es zeigt sich zwar, daß der Metabolismus etwa in proisocorticalen oder multimodalen / heteromodalen Assoziationscortices per se höher ist als etwa in unimodalen Assoziationsrinden, sich jedoch keine Interaktion mit dem Faktor Gruppe zeigt, diese Verteilung also über alle drei Gruppen ähnlich vorliegt. Im Gegensatz dazu zeigte sich aber, daß bei Betrachtung zweier sensorischer Systeme (visuell und akustisch) durchaus eine Interaktion von Gruppe mit corticalem Typus (geordnet nach primärer, sekundärer und Assoziationsrinde) vorlag. Hierbei zeigen sich die stärkeren Reduktionen bei Patienten nicht in den Assoziationsarealen, vielmehr in den primären Cortices. Insgesamt liefern diese zusätzlichen Analysen Anhaltspunkte dafür, daß die metabolischen Defizite nicht nach Rindentyp, wie dies etwa bei anderen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer der Fall ist (Stein et al. 1998), vorliegen; die Alterationen sind komplexer und mit solchen einfachen Modellen nicht ausreichend zu erklären.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine Störung des corticalen Metabolismus bei Schizophrenie und auch schizotypischer Persönlichkeitsstörung vorliegt. Diese Unterschiede sind zumeist Reduktionen der rCMRGlu in mehreren corticalen Arealen, wobei die rCMRGlu bei Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung meist intermediär zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten liegt. Diese Veränderungen sind regional dysproportional verteilt, betreffen aber vor allem den PFC, wenngleich einzelne Ausnahmen (z.B. BA 10) vorliegen. Das räumliche Verteilungsmuster dieser Veränderungen ist aber weder nach rein anatomischen (frontal vs. temporal), funktionellen (verbal vs. räumlich) oder die corticale Typologie betreffenden Kriterien (Störung heteromodaler Assoziationsrinden) zu ziehen, es erscheint vielmehr ein komplexes Muster mit vorwiegend präfrontaler und temporaler Beteiligung zu sein.

6. SCHLUßFOLGERUNGEN

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass mittels bildgebender Verfahren wie fMRT und PET die neuronale Grundlage der Zeitstruktur von Wahrnehmung und Gedächtnis untersucht werden kann. Für die Schizophrenie zeigt dies spezifische Störungen auf, welche möglicherweise zu kognitiven Kerndefiziten der Erkrankung gehören. Die Ergebnisse der fMRT- und PET-Studien lassen im einzelnen folgende Schlußfolgerungen zu.

Erstens zeigen die fMRT-Untersuchungen zur Zeitschätzung bei gesunden Probanden, dass Zeitschätzungsaufgaben ein Netzwerk corticaler (DLPFC, VLPFC, ACC) und subcorticaler (Striatum, Thalamus) Strukturen aktiviert, welches jedoch ähnlich einer Kontrollaufgabe (Frequenzdiskrimination) ist. Der Nachweis einer zeitspezifischen Aktivierung im rechten Putamen zeigt hierbei, daß es möglicherweise doch spezialisierte neuronale Strukturen für die zentrale Repräsentation der Information für Dauer gibt. Weitere Studien werden klären müssen, ob sich diese funktionelle Repräsentation nur auf die Information für Dauer bezieht oder eine übergeordnete Funktion im Rahmen einer letztlich cortical verteilten multiplen Repräsentation von Zeitdauer hat.

Zweitens lassen die fMRT-Untersuchungen bei schizophrenen Patienten die Schlussfolgerung zu, dass die gestörte Zeitschätzung als eine Komponente des schizophrenen Defizits für Zeitstruktur im Gedächtnis sowohl auf präfrontale wie auch striatale neuronale Minderaktivierung zurückzuführen ist. Dies spricht für ein "kombiniertes" Defizit eines basalen Zeitmechanismus und weiterer Arbeitsgedächtniskomponenten, welche ein Kerndefizit gestörter Kognition darstellen.

Drittens zeigt die PET-Studie, dass eine verminderte Leistung schizophrener Patienten bei einer verbal-seriellen Gedächtnisaufgabe mit einem heterogenen Muster präfrontaler Dysfunktion einhergeht. Schizophrene Patienten zeigen hierbei keine globale Hypofrontalität, vielmehr eine selektive Minderung des Glucose-Metabolismus um dorsolateralen und medialen Präfrontalcortex. Bestandteils dieses Musters ist auch eine relativ erhöhte Aktivität des frontopolaren Cortex. Viertens zeigen die Musteranalysen der PET-Daten, dass die corticale Dysfunktion bei Schizophrenie am ehesten als regionales Defizit frontaler und temporaler Brodmann Areale aufgefasst werden kann, nicht jedoch als eine Störung eines bestimmten corticalen Typus hinsichtlich dessen Cytoarchitektur. Hieraus ergibt sich, dass für weitere Untersuchungen die höhere räumliche Auflösung und Replikation dieser Befunde Ausgangsbasis für eine genauere Charakterisierung des metabolischen Defizites sein kann, wobei die multifokale Nature der Störung Berücksichtigung finden muß.

Fünftens weisen die Daten der PET-Studie daraufhin, dass sich auch auf neuronaler Ebene intermediäre Störungen der Glucose-Metabolismus, die eine im Vergleich zu schizophrenen Patienten quantitativ abgeschwächte Form bei ähnlicher regionaler Verteilung darstellen, als biologischer Marker für Störungen des schizophrenen Spektrums – hier der schizotypischen Störung – eignen können. Wir schlussfolgern aus den Ergebnissen dieser Analysen zum einen. dass die schizotypische Persönlichkeitsstörung eine der Schizophrenie biologisch verwandte, jedoch in der neuronalen Dysfunktion schwächer ausgeprägte Variante ist, Abweichungen in den regionalen Mustern im Glucose-Metabolismus der temporalen Rinde genuine Abweichungen zur Schizophrenie erkennen lassen (möglicherweise als genetische Komponente), und letztlich die relative Mehraktivität in isolierten corticalen Arealen wie BA 10 hier als "protektiver Faktor" bzw. Kompensation der bei Schizophrenie nicht mehr kompensierten Dysfunktion darstellt.

Einen möglicher Ausblick auf weitere Studien stellt die Kombination struktureller und funktioneller Bildgebung dar, welche insbesondere den Zusammenhang zwischen gestörter Struktur und Funktion innerhalb der schizophrenen Spektrums erhellen könnte. Hierbei wäre zu klären, inwiefern die relativ erhaltene Aktivität in zahlreichen frontalen und temporal Arealen bei schizotypischer Persönlichkeitsstörung das Fehlen struktureller Störungen (wie bei Schizophrenie) zur Grundlage hat. Dies würde es erlauben, den hirnstrukturellen und –funktionellen Endophänotyp der Störungen des schizophrenen Spektrums genauer zu definieren.

LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

- Abdolmaleky HM, Smith CL, Faraone SV, Shafa R, Stone W, Glatt SJ, Tsuang MT. 2004. Methylomics in psychiatry: Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 127 (1):51-59.
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M. 2000. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 97 (14):8104-8109.

Ackerknecht EH. 1957. Kurze Geschichte der Psychiatrie. Erste Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke.

- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP, Bunney WE, Jr., Jones EG. 1996. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry, 53 (5):425-436.
- Akbarian S, Bunney WE, Jr., Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG. 1993. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. Arch Gen Psychiatry, 50 (3):169-177.
- Allman J, Hakeem A, Watson K. 2002. Two phylogenetic specializations in the human brain. Neuroscientist, 8 (4):335-346.
- Alzheimer A. 1897. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Hirnrinde und zur anatomischen Grundlage einiger Psychosen. Monatsschrift Psychiatrie Neurologie, 2:82-120.
- Amunts K, Zilles K. 2001. Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex. Neuroimaging Clin N Am, 11 (2):151-169, vii.
- Andreasen NC. 1999. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. Arch Gen Psychiatry, 56 (9):781-787.
- Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. 1992a. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. Arch Gen Psychiatry, 49 (8):615-623.
- Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW, 2nd, Tyrrell G, Arndt S. 1990. Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. Arch Gen Psychiatry, 47 (7):615-621.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. 1997. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. Lancet, 349 (9067):1730-1734.
- Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, 2nd, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. 1992b. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. Arch Gen Psychiatry, 49 (12):943-958.
- Angle HV. 1973. Role of chlorpromazine in maintaining timing behavior in chronic schizophrenics. Psychopharmacologia, 28 (2):185-194.
- Ariew A, Cummins R, Perlman M, Hrsg. 2002. Functions. Oxford: Oxford University Press.
- Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ. 1995. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. Am J Psychiatry, 152 (5):738-748.
- Attwell D, Iadecola C. 2002. The neural basis of functional brain imaging signals. Trends Neurosci, 25 (12):621-625.
- Baddeley A. 1987. Working Memory. Oxford: Oxford University Press.
- Barros LF, Porras OH, Bittner CX. 2005. Why glucose transport in the brain matters for PET. Trends Neurosci, 28 (3):117-119.
- Battig MA, Montague F. 1981. Handbook of Semantic Word Normes. Erste Aufl. Hilldale (NJ): Lawrence Erlbaum.
- Belin P, McAdams S, Thivard L, Smith B, Savel S, Zilbovicius M, Samson S, Samson Y. 2002. The neuroanatomical substrate of sound duration discrimination. Neuropsychologia, 40 (12):1956-1964.

- Benes FM. 2000. Cortical Pathology: a New Generation of Quantitative Microscopic Studies. In: Harrinson PM, Roberts GW, Hrsg. The Neuropathology of Schizophrenia. Erste Aufl. Oxford: Oxford University Press, 81-104.
- Bergman AJ, Harvey PD, Roitman SL, Mohs RC, Marder D, Silverman JM, Siever LJ. 1998. Verbal learning and memory in schizotypal personality disorder. Schizophr Bull, 24 (4):635-641.
- Bergson H. 1994. Zeit und Freiheit. Hamburg: Europäische Verlagsanstalt.
- Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. 1986. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. Arch Gen Psychiatry, 43 (2):126-135.
- Berman KF, Illowsky BP, Weinberger DR. 1988. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. IV. Further evidence for regional and behavioral specificity. Arch Gen Psychiatry, 45 (7):616-622.
- Bleuler E. 1911. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Erste Aufl. Wien: Deuticke.
- Brebion G, David AS, Jones H, Pilowsky LS. 2004. Semantic organization and verbal memory efficiency in patients with schizophrenia. Neuropsychology, 18 (2):378-383.
- Brickman AM, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Byne W, Newmark RE, Brand J, Ahmed S, Mitelman SA, Hazlett EA. 2004. Thalamus size and outcome in schizophrenia. Schizophr Res, 71 (2-3):473-484.
- Brodmann K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Erste Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Buchsbaum MS, Hazlett EA. 1997. Update on PET glucose methodology. Int Rev Psychiatry, 9:339-354.
- Buchsbaum MS, Hazlett EA. 1998. Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia. Schizophr Bull, 24 (3):343-364.
- Buchsbaum MS, Hazlett EA, Haznedar MM, Spiegel-Cohen J, Wei TC. 1999. Visualizing fronto-striatal circuitry and neuroleptic effects in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand Suppl, 395:129-137.
- Buchsbaum MS, Wu JC, DeLisi LE, Holcomb HH, Hazlett E, Cooper-Langston K, Kessler R. 1987. Positron emission tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects: differences between normal controls and schizophrenic patients. Biol Psychiatry, 22 (4):479-494.
- Buchsbaum MS, Cappelletti J, Ball R, Hazlett E, King AC, Johnson J, Wu J, DeLisi LE. 1984a. Positron emission tomographic image measurement in schizophrenia and affective disorders. Ann Neurol, 15 Suppl:S157-165.
- Buchsbaum MS, Nenadic I, Hazlett EA, Spiegel-Cohen J, Fleischman MB, Akhavan A, Silverman JM, Siever LJ. 2002. Differential metabolic rates in prefrontal and temporal Brodmann areas in schizophrenia and schizotypal personality disorder. Schizophr Res, 54 (1-2):141-150.
- Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjartsson H, Lu D, Hazlett EA, Downhill J, Haznedar M, Fallon JH, Atlas SW. 1998. MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. Neuroreport, 9 (3):425-430.
- Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb HH, Cappelletti J, King AC, Johnson J, Hazlett E, Dowling-Zimmerman S, Post RM, Morihisa J, et al. 1984b. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. Arch Gen Psychiatry, 41 (12):1159-1166.
- Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, Waters RN, Cappelletti J, van Kammen DP, King AC, Johnson JL, Manning RG, Flynn RW, Mann LS, Bunney WE, Jr., Sokoloff L. 1982. Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 39 (3):251-259.
- Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ. 1996. 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 15 (5):442-455.
- Byne W, Buchsbaum MS, Kemether E, Hazlett EA, Shinwari A, Mitropoulou V, Siever LJ. 2001. Magnetic resonance imaging of the thalamic mediodorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder. Arch Gen Psychiatry, 58 (2):133-140.
- Cadenhead KS, Perry W, Shafer K, Braff DL. 1999. Cognitive functions in schizotypal personality disorder. Schizophr Res, 37 (2):123-132.
- Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. 2003. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. Am J Psychiatry, 160 (12):2209-2215.

- Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. 2000. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. Cereb Cortex, 10 (11):1078-1092.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM. 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and metaanalytic review. Am J Psychiatry, 159 (7):1080-1092.
- Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. 1998. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. Arch Gen Psychiatry, 55 (1):67-74.
- Cannon TD, van Erp TG, Bearden CE, Loewy R, Thompson P, Toga AW, Huttunen MO, Keshavan MS, Seidman LJ, Tsuang MT. 2003. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. Schizophr Bull, 29 (4):653-669.
- Cantor-Graae E, Warkentin S, Franzen G, Risberg J, Ingvar DH. 1991. Aspects of stability of regional cerebral blood flow in chronic schizophrenia: an 18-year followup study. Psychiatry Res, 40 (4):253-266.
- Carlsson A. 1978. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. Am J Psychiatry, 135 (2):165-173.
- Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS. 1999. Neurobiology of Mental Illness. Erste Aufl. New York / Oxford: Oxford University Press.
- Chatton JY, Pellerin L, Magistretti PJ. 2003. GABA uptake into astrocytes is not associated with significant metabolic cost: implications for brain imaging of inhibitory transmission. Proc Natl Acad Sci U S A, 100 (21):12456-12461.
- Church RM. 1984. Properties of the internal clock. Ann N Y Acad Sci, 423:566-582.
- Collette F, Olivier L, Van der Linden M, Laureys S, Delfiore G, Luxen A, Salmon E. 2005. Involvement of both prefrontal and inferior parietal cortex in dual-task performance. Brain Res Cogn Brain Res, 24 (2):237-251.
- Conrad K. 1959. Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Erste Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Corfas G, Roy K, Buxbaum JD. 2004. Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. Nat Neurosci, 7 (6):575-580.
- Coull JT, Vidal F, Nazarian B, Macar F. 2004. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. Science, 303 (5663):1506-1508.
- Crow TJ. 1980a. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br Med J, 280 (6207):66-68.
- Crow TJ. 1980b. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br J Psychiatry, 137:383-386.
- Crow TJ. 1997. Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? Schizophr Res, 28 (2-3):127-141.
- Cutting J. 1997. Principles of Psychopathology. Erste Aufl. Oxford: Oxford University Press.
- Damasceno BP. 1996. Time perception as a complex functional system: neuropsychological approach. Int J Neurosci, 85 (3-4):237-262.
- Davalos DB, Kisley MA, Ross RG. 2003. Effects of interval duration on temporal processing in schizophrenia. Brain Cogn, 52 (3):295-301.
- Davidson LL, Heinrichs RW. 2003. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry Res, 122 (2):69-87.
- Delis D, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. 1987. California Verbal Learning Test Manual Adult Version. Erste Aufl. San Antonio: Psychological Corporation.
- Delis DC, Freeland J, Kramer JH, Kaplan E. 1988. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. J Consult Clin Psychol, 56 (1):123-130.
- Densen ME. 1977. Time perception and schizophrenia. Percept Mot Skills, 44 (2):436-438.
- Dickey CC, McCarley RW, Shenton ME. 2002. The brain in schizotypal personality disorder: a review of structural MRI and CT findings. Harv Rev Psychiatry, 10 (1):1-15.

- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E, Hrsg. 1994. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Forschungskriterien. Erste Aufl. Bern: Verlag Hans Huber.
- Downhill JE, Jr., Buchsbaum MS, Wei T, Spiegel-Cohen J, Hazlett EA, Haznedar MM, Silverman J, Siever LJ. 2000. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. Schizophr Res, 42 (3):193-208.
- Downhill JE, Jr., Buchsbaum MS, Hazlett EA, Barth S, Lees Roitman S, Nunn M, Lekarev O, Wei T, Shihabuddin L, Mitropoulou V, Silverman J, Siever LJ. 2001. Temporal lobe volume determined by magnetic resonance imaging in schizotypal personality disorder and schizophrenia. Schizophr Res, 48 (2-3):187-199.
- Durstewitz D. 2003. Self-organizing neural integrator predicts interval times through climbing activity. J Neurosci, 23 (12):5342-5353.
- Durstewitz D. 2004. Neural representation of interval time. Neuroreport, 15 (5):745-749.
- Eastwood SL, Harrison PJ. 2005. Interstitial white matter neuron density in the dorsolateral prefrontal cortex and parahippocampal gyrus in schizophrenia. Schizophr Res, 79 (2-3):181-188.
- Eastwood SL, Burnet PW, Harrison PJ. 1995. Altered synaptophysin expression as a marker of synaptic pathology in schizophrenia. Neuroscience, 66 (2):309-319.
- Elvevag B, Egan MF, Goldberg TE. 2000. Memory for temporal order in patients with schizophrenia. Schizophr Res, 46 (2-3):187-193.
- Elvevag B, Weinberger DR, Goldberg TE. 2001. Short-term memory for serial order in schizophrenia: a detailed examination of error types. Neuropsychology, 15 (1):128-135.
- Elvevag B, McCormack T, Gilbert A, Brown GD, Weinberger DR, Goldberg TE. 2003. Duration judgements in patients with schizophrenia. Psychol Med, 33 (7):1249-1261.
- Endicott J, Spitzer RL. 1978. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 35 (7):837-844.
- Erkwoh R, Herpertz S, Sass H. 2003. Persönlichkeitsauffälligkeiten und schizophrene Psychose. Nervenarzt, 74 (9):740-747.
- Erkwoh R, Sabri O, Willmes K, Steinmeyer EM, Bull U, Sass H. 1999. Active and remitted schizophrenia: psychopathological and regional cerebral blood flow findings. Psychiatry Res, 90 (1):17-30.
- Erlenmeyer-Kimling L. 2000. Neurobehavioral deficits in offspring of schizophrenic parents: liability indicators and predictors of illness. Am J Med Genet, 97 (1):65-71.
- Fanous AH, Kendler KS. 2005. Genetic heterogeneity, modifier genes, and quantitative phenotypes in psychiatric illness: searching for a framework. Mol Psychiatry, 10 (1):6-13.
- Farjampour P, Hellstrom A. 2000. Discrimination of tone durations across the menstrual cycle. Percept Mot Skills, 90 (3 Pt 2):1059-1070.
- Farmer A, McGuffin P, Williams J. 2002. Measuring Psychopathology. Erste Aufl. Oxford: Oxford University Press.
- Ferrandez AM, Hugueville L, Lehericy S, Poline JB, Marsault C, Pouthas V. 2003. Basal ganglia and supplementary motor area subtend duration perception: an fMRI study. Neuroimage, 19 (4):1532-1544.
- Fischer F. 1929. Zeitstruktur und Schizophrenie. Z ges Neurol Psychiat, 121:544-575.
- Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Woermann FG, Miller DH, Ron MA. 2001. Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. Brain, 124 (Pt 5):882-892.
- Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Mazziotta JC. 1997. Human Brain Function. Erste Aufl. San Diego: Academic Press.
- Fraisse P. 1957. Psychologie du Temps. Erste Aufl. Paris: Presses Universitaire de France.
- Fraisse P. 1963. Psychology of Time. Erste Aufl. New York: Harper & Row.
- Fraisse P. 1984. Perception and estimation of time. Annu Rev Psychol, 35:1-36.
- Friston KJ, Frith CD, Fletcher P, Liddle PF, Frackowiak RS. 1996a. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. Cereb Cortex, 6 (2):156-164.
- Friston KJ, Price CJ, Fletcher P, Moore C, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1996b. The trouble with cognitive subtraction. Neuroimage, 4 (2):97-104.

- Fuster JM. 1999. Memory in the cerebral cortex: an empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate. Erste Aufl. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Fuster JM. 2000. Prefrontal neurons in networks of executive memory. Brain Res Bull, 52 (5):331-336.
- Gabrieli JD. 1998. Cognitive neuroscience of human memory. Annu Rev Psychol, 49:87-115.
- Gallistel CR, Gibbon J. 2000. Time, rate, and conditioning. Psychol Rev, 107 (2):289-344.
- Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Buchel C, Sauer H. 2004. Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. Cereb Cortex, 14 (1):91-96.
- Gibbon J, Church RM. 1990. Representation of time. Cognition, 37 (1-2):23-54.
- Gibbon J, Church RM, Meck WH. 1984. Scalar timing in memory. Ann N Y Acad Sci, 423:52-77.
- Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel C. 1997. Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. Curr Opin Neurobiol, 7 (2):170-184.
- Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI. 2005. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. Hum Brain Mapp, 25 (1):60-69.
- Goldman-Rakic PS. 1995. Cellular basis of working memory. Neuron, 14 (3):477-485.
- Goldman-Rakic PS. 1996. Regional and cellular fractionation of working memory. Proc Natl Acad Sci U S A, 93 (24):13473-13480.
- Goldstone S, Lhamon WT. 1956. The time sense; estimation of one second durations by schizophrenic patients. AMA Arch Neurol Psychiatry, 76 (6):625-629.
- Goldstone S, Nurnberg HG, Lhamon WT. 1979. Effects of trifluoperazine, chlorpromazine, and haloperidol upon temporal information processing by schizophrenic patients. Psychopharmacology (Berl), 65 (2):119-124.
- Griesinger W. 1871. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten. Dritte Aufl. Braunschweig: Verlag von Friedrich Wreden.
- Gross G. 2001. Therapie subklinischer (subdiagnostischer) Syndrome des Schizophreniespektrums. Fortschr Neurol Psychiatr, 69 Suppl 2:S95-100.
- Gruhle HW. 1932. Allgemeine Symptomatologie. In: Bumke O, Hrsg. Handbuch der Geisteskrankheiten Band IX Spezieller Teil V Die Schizophrenie. Erste Aufl. Berlin: Julius Springer, 135-292.
- Harrington DL, Haaland KY, Knight RT. 1998. Cortical networks underlying mechanisms of time perception. J Neurosci, 18 (3):1085-1095.
- Harrison P, Roberts G. 2000. The Neuropathology of Schizophrenia. Erste Aufl. Oxford: Oxford University Press.
- Harrison PJ. 1999a. The neuropathological effects of antipsychotic drugs. Schizophr Res, 40 (2):87-99.
- Harrison PJ. 1999b. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain, 122 (Pt 4):593-624.
- Harrison PJ, Owen MJ. 2003. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. Lancet, 361 (9355):417-419.
- Harrison PJ, Weinberger DR. 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry, 10 (8):804.
- Harrison PJ, Freemantle N, Geddes JR. 2003. Meta-analysis of brain weight in schizophrenia. Schizophr Res, 64 (1):25-34.
- Harrison PJ, Burnet PW, Falkai P, Bogerts B, Eastwood SL. 1997. Gene expression and neuronal activity in schizophrenia: a study of polyadenylated mRNA in the hippocampal formation and cerebral cortex. Schizophr Res, 26 (2-3):93-102.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Jeu LA, Nenadic I, Fleischman MB, Shihabuddin L, Haznedar MM, Harvey PD. 2000. Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. Schizophr Res, 43 (1):33-46.
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Luu C, Hazlett EA, Siegel BV, Jr., Lohr J, Wu J, Haier RJ, Bunney WE, Jr. 1997. Decreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in schizophrenia. Am J Psychiatry, 154 (5):682-684.
- Hecker E. 1871. Die Hebephrenie. Virchows Archiv, 52:394-429.
- Heinrichs RW. 2001. In Search of Madness Schizophrenia and Neuroscience. Erste Aufl. New York / Oxford: Oxford University Press.
- Heinrichs RW. 2005. The primacy of cognition in schizophrenia. Am Psychol, 60 (3):229-242.

- Heinrichs RW, Zakzanis KK. 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology, 12 (3):426-445.
- Heinrichs RW, Ruttan L, Zakzanis KK, Case D. 1997. Parsing schizophrenia with neurocognitive tests: evidence of stability and validity. Brain Cogn, 35 (2):207-224.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. 2004. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. Acta Psychiatr Scand, 110 (4):243-256.
- Hinton SC, Meck WH. 1997. The 'internal clocks' of circadian and interval timing. Endeavour, 21 (2):82-87.
- Hirsch SR, Weinberger DR. 2003. Schizophrenia. Zweite Aufl. Malden, Mass.: Blackwell Science.
- Hoagland H. 1933. The physiological control of judgments of duration: Evidence for a chemical clock. J Gen Psychol, 9:267-287.
- Hoenig J. 1995. Schizophrenia. Clinical Section. In: Porter GBR, Hrsg. A History of Clinical Psychiatry. Erste Aufl. London: Athlone, 336-348.
- Hoerl C, McCormack T, Hrsg. 2001. Time and Memory. Issues in Philosophy and Psychology. Erste Aufl. Oxford: Oxford University Press.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. 2005. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Am J Psychiatry, 162 (12):2233-2245.
- Hopkins R, Lewis S. 2000. Structural Imaging Findings and Macroscopic Pathology. In: Harrison PJ, Roberts GW, Hrsg. The Neuropathology of Schizophrenia. Erste Aufl. Oxford: Oxford University Press, 5-56.
- Horanyi-Hechst B. 1943. Zeitbewusstsein und Schizophrenie. Arch Psychiat, 116:287-292.
- Huber G. 1957. Die coenästhetische Schizophrenie. Fortschr Neurol Psychiatr, 25:491-520.
- Ingvar DH, Franzen G. 1974a. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. Lancet, 2 (7895):1484-1486.
- Ingvar DH, Franzen G. 1974b. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand, 50 (4):425-462.
- Ivry R. 1997. Cerebellar timing systems. Int Rev Neurobiol, 41:555-573.
- Ivry RB, Spencer RM. 2004. The neural representation of time. Curr Opin Neurobiol, 14 (2):225-232.
- Jablensky A. 2003. The epidemiological horizon. In: Hirsch SR, Weinberger DR, Hrsg. Schizophrenia. Zweite Aufl. Malden, Mass.: Blackwell Science, 203-231.
- Jakob H, Beckmann H. 1986. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. J Neural Transm, 65 (3-4):303-326.
- Jaspers K. 1913. Allgemeine Psychopathologie. Erste Aufl. Berlin: Julius Springer.
- Jezzard P, Matthews PM, Smith SM. 2001. Funtional MRI. Erste Aufl. Oxford: Oxford University Press.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. 1976. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet, 2 (7992):924-926.
- Jueptner M, Rijntjes M, Weiller C, Faiss JH, Timmann D, Mueller SP, Diener HC. 1995. Localization of a cerebellar timing process using PET. Neurology, 45 (8):1540-1545.
- Kaernbach C. 1991. Simple adaptive testing with the weighted up-down method. Percept Psychophys, 49 (3):227-229.
- Kahlbaum K. 1874. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Erste Aufl. Berlin: Hirschwald.
- Kasanin J. 1994. The acute schizoaffective psychoses. 1933. Am J Psychiatry, 151 (6 Suppl):144-154.
- Kemether EM, Buchsbaum MS, Byne W, Hazlett EA, Haznedar M, Brickman AM, Platholi J, Bloom R. 2003. Magnetic resonance imaging of mediodorsal, pulvinar, and centromedian nuclei of the thalamus in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 60 (10):983-991.
- Kennerley AJ, Berwick J, Martindale J, Johnston D, Papadakis N, Mayhew JE. 2005. Concurrent fMRI and optical measures for the investigation of the hemodynamic response function. Magn Reson Med, 54 (2):354-365.
- Kolle K. 1955. Die endogenen Psychosen, das delphische Orakel der Psychiatrie. Erste Aufl. München: J.F.Lehmann.
- Kraepelin E. 1893. Psychiatrie. Vierte Aufl. Leipzig: Abel.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, et al. 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A, 89 (12):5675-5679.

- Laruelle M, Abi-Dargham A. 1999. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. J Psychopharmacol, 13 (4):358-371.
- Lauritzen M, Gold L. 2003. Brain function and neurophysiological correlates of signals used in functional neuroimaging. J Neurosci, 23 (10):3972-3980.
- Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Reneman L, Gersons BP, van Royen EA. 1999. Dopamine D2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia. Psychiatry Res, 92 (1):33-44.
- Lee J, Park S. 2005. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. J Abnorm Psychol, 114 (4):599-611.
- Leon MI, Shadlen MN. 2003. Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. Neuron, 38 (2):317-327.
- Leonhard K. 1957. Aufteilung der endogenen Psychosen. Erste Aufl. Berlin: Akademie-Verlag.
- Leonhard K. 2003. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. Achte Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Levitt H. 1978. Adaptive testing in audiology. Scand Audiol Suppl, (6):241-291.
- Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lonnqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoega T, Helgason T. 2003. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. Am J Hum Genet, 73 (1):34-48.
- Lewis PA, Miall RC. 2003. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. Curr Opin Neurobiol, 13 (2):250-255.
- Lhamon WT, Goldstone S. 1973. Temporal information processing in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 28 (1):44-51.
- Lishman WA. 1997. Organic Psychiatry. Dritte Aufl. Oxford: Blackwell Science.
- Logothetis NK. 2002. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 357 (1424):1003-1037.
- Logothetis NK. 2003. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. J Neurosci, 23 (10):3963-3971.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature, 412 (6843):150-157.
- Lustig C, Matell MS, Meck WH. 2005. Not "just" a coincidence: frontal-striatal interactions in working memory and interval timing. Memory, 13 (3-4):441-448.
- Macar F, Anton JL, Bonnet M, Vidal F. 2004. Timing functions of the supplementary motor area: an event-related fMRI study. Brain Res Cogn Brain Res, 21 (2):206-215.
- MacDonald CJ, Meck WH. 2005. Differential effects of clozapine and haloperidol on interval timing in the supraseconds range. Psychopharmacology (Berl), 182 (2):232-244.
- Magistretti PJ, Pellerin L. 1996. The contribution of astrocytes to the 18F-2-deoxyglucose signal in PET activation studies. Mol Psychiatry, 1 (6):445-452.
- Magistretti PJ, Pellerin L. 1997. Metabolic coupling during activation. A cellular view. Adv Exp Med Biol, 413:161-166.
- Malapani C, Rakitin B, Levy R, Meck WH, Deweer B, Dubois B, Gibbon J. 1998. Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. J Cogn Neurosci, 10 (3):316-331.
- Malonek D, Grinvald A. 1996. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. Science, 272 (5261):551-554.
- Malonek D, Dirnagl U, Lindauer U, Yamada K, Kanno I, Grinvald A. 1997. Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A, 94 (26):14826-14831.

- Mangels JA, Ivry RB, Shimizu N. 1998. Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. Brain Res Cogn Brain Res, 7 (1):15-39.
- Manoach DS. 2003. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. Schizophr Res, 60 (2-3):285-298.
- Maquet P, Lejeune H, Pouthas V, Bonnet M, Casini L, Macar F, Timsit-Berthier M, Vidal F, Ferrara A, Degueldre C, Quaglia L, Delfiore G, Luxen A, Woods R, Mazziotta JC, Comar D. 1996. Brain activation induced by estimation of duration: a PET study. Neuroimage, 3 (2):119-126.
- Marneros A, Tsuang MT, Hrsg. 1986. Schizoaffective Psychoses. Erste Aufl. Berlin: Springer-Verlag.
- Matell MS, Meck WH, Nicolelis MA. 2003. Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. Behav Neurosci, 117 (4):760-773.
- Matsui M, Sumiyoshi T, Kato K, Yoneyama E, Kurachi M. 2004. Neuropsychological profile in patients with schizotypal personality disorder or schizophrenia. Psychol Rep, 94 (2):387-397.
- Mayer-Gross W. 1932. Die Klinik. In: Bumke O, Hrsg. Handbuch der Geisteskrankheiten Band IX Spezieller Teil V Die Schizophrenie. Erste Aufl. Berlin: Julius Springer, 293-578.
- McGrath JJ. 2006. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. Schizophr Bull, 32 (1):195-197.
- McGurk SR, Meltzer HY. 2000. The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. Schizophr Res, 45 (3):175-184.
- Meck WH. 1983. Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. J Exp Psychol Anim Behav Process, 9 (2):171-201.
- Meck WH. 1996. Neuropharmacology of timing and time perception. Brain Res Cogn Brain Res, 3 (3-4):227-242.
- Meck WH. 2005. Neuropsychology of timing and time perception. Brain Cogn, 58 (1):1-8.
- Meisenzahl EM, Frodl T, Zetzsche T, Leinsinger G, Maag K, Hegerl U, Hahn K, Moller HJ. 2002. Investigation of a possible diencephalic pathology in schizophrenia. Psychiatry Res, 115 (3):127-135.
- Meltzer HY, McGurk SR. 1999. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. Schizophr Bull, 25 (2):233-255.
- Minkowski E. 1933. Le Temps Vécu. Études phénoménologiques et psychopathologiques. Erste Aufl. Paris: d'Artrey.
- Mitelman SA, Buchsbaum MS, Brickman AM, Shihabuddin L. 2005. Cortical intercorrelations of frontal area volumes in schizophrenia. Neuroimage,
- Mitropoulou V, Harvey PD, Zegarelli G, New AS, Silverman JM, Siever LJ. 2005. Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: importance of working memory. Am J Psychiatry, 162 (10):1896-1903.
- Mitropoulou V, Harvey PD, Maldari LA, Moriarty PJ, New AS, Silverman JM, Siever LJ. 2002. Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: evidence regarding diagnostic specificity. Biol Psychiatry, 52 (12):1175-1182.
- Morel BA. 1852. Etudes Cliniques: Traité Théoretique et Practique des Maladies Mentales. Erste Aufl. Paris: Masson.
- Nenadic I, Gaser C, Volz HP, Rammsayer T, Hager F, Sauer H. 2003. Processing of temporal information and the basal ganglia: new evidence from fMRI. Exp Brain Res, 148 (2):238-246.
- Neumann CS, Walker EF. 1999. Motor dysfunction in schizotypal personality disorder. Schizophr Res, 38 (2-3):159-168.
- Nopoulos P, Swayze V, Flaum M, Ehrhardt JC, Yuh WT, Andreasen NC. 1997. Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. Biol Psychiatry, 41 (11):1102-1108.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A, 87 (24):9868-9872.
- Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M. 1997. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. Nature, 385 (6617):634-636.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia, 9 (1):97-113.

- Olney JW, Farber NB. 1995. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 52 (12):998-1007.
- Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. 1999. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. J Psychiatr Res, 33 (6):523-533.
- Onoe H, Komori M, Onoe K, Takechi H, Tsukada H, Watanabe Y. 2001. Cortical networks recruited for time perception: a monkey positron emission tomography (PET) study. Neuroimage, 13 (1):37-45.
- Ornstein RE. 1969. On the Experience of Time. Erste Aufl. Harmondworth: Penguin Books.
- Ornstein RE. 1997. On the Experience of Time. Oxford: Westview Press.
- Overall J, Gorham D. 1962. The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep, 10:799-812.
- Pakkenberg B. 1990. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. Arch Gen Psychiatry, 47 (11):1023-1028.
- Paus T, Koski L, Caramanos Z, Westbury C. 1998. Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies. Neuroreport, 9 (9):R37-47.
- Pelizzari CA, Chen GT, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT. 1989. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. J Comput Assist Tomogr, 13 (1):20-26.
- Pellerin L, Magistretti PJ. 2004. Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons. Neuroscientist, 10 (1):53-62.
- Penhune VB, Zattore RJ, Evans AC. 1998. Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction. J Cogn Neurosci, 10 (6):752-765.
- Perry RH, Oakley AE, Perry EK. 1996. Coronal brain map and dissection guide localization of Brodmann areas in coronoal sections
- Petronis A, Gottesman, II, Kan P, Kennedy JL, Basile VS, Paterson AD, Popendikyte V. 2003. Monozygotic twins exhibit numerous epigenetic differences: clues to twin discordance? Schizophr Bull, 29 (1):169-178.
- Pfeuty M, Ragot R, Pouthas V. 2003. When time is up: CNV time course differentiates the roles of the hemispheres in the discrimination of short tone durations. Exp Brain Res, 151 (3):372-379.
- Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. 1979. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. Ann Neurol, 6 (5):371-388.
- Pollmann S. 2001. Switching between dimensions, locations, and responses: the role of the left frontopolar cortex. Neuroimage, 14 (1 Pt 2):S118-124.
- Popken GJ, Bunney WE, Jr., Potkin SG, Jones EG. 2000. Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. Proc Natl Acad Sci U S A, 97 (16):9276-9280.
- Pöppel E. 1997. The Brain's Way to Create Nowness. In: Atmanspacher H, Ruhnau E, Hrsg. Time, Temporality, Now. Erste Aufl. Berlin / Heidelberg: Springer, 107-120.
- Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E, Kovalik E, Davidson T, Marder SR, Mazziotta JC. 2003. Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. Biol Psychiatry, 53 (1):12-24.
- Ragland JD, Coleman AR, Gur RC, Glahn DC, Gur RE. 2000. Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. Neuropsychologia, 38 (4):451-461.
- Rammsayer T. 1990. Temporal discrimination in schizophrenic and affective disorders: evidence for a dopamine-dependent internal clock. Int J Neurosci, 53 (2-4):111-120.
- Rammsayer T, Classen W. 1997. Impaired temporal discrimination in Parkinson's disease: temporal processing of brief durations as an indicator of degeneration of dopaminergic neurons in the basal ganglia. Int J Neurosci, 91 (1-2):45-55.
- Rammsayer TH. 1993. On dopaminergic modulation of temporal information processing. Biol Psychol, 36 (3):209-222.
- Rammsayer TH. 1997. Are there dissociable roles of the mesostriatal and mesolimbocortical dopamine systems on temporal information processing in humans? Neuropsychobiology, 35 (1):36-45.
- Rao SM, Mayer AR, Harrington DL. 2001. The evolution of brain activation during temporal processing. Nat Neurosci, 4 (3):317-323.

- Reutimann J, Yakovlev V, Fusi S, Senn W. 2004. Climbing neuronal activity as an event-based cortical representation of time. J Neurosci, 24 (13):3295-3303.
- Rioux L, Nissanov J, Lauber K, Bilker WB, Arnold SE. 2003. Distribution of microtubule-associated protein MAP2-immunoreactive interstitial neurons in the parahippocampal white matter in subjects with schizophrenia. Am J Psychiatry, 160 (1):149-155.
- Roberts WW, Harrison PJ. 2000. Gliosis and its Implications for the Disease Process. In: Harrison PJ, Roberts GW, Hrsg. The Neuropathology of Schizophrenia. Erste Aufl. Oxford: Oxford University Press, 137-150.

Rolls ET. 2000. Memory systems in the brain. Annu Rev Psychol, 51:599-630.

- Roy C, Sherrington C. 1890. On the regulation of the blood-supply of the brain. J Physiol, 11:85-108.
- Ruskin DN, Bergstrom DA, Kaneoke Y, Patel BN, Twery MJ, Walters JR. 1999. Multisecond oscillations in firing rate in the basal ganglia: robust modulation by dopamine receptor activation and anesthesia. J Neurophysiol, 81 (5):2046-2055.
- Sanides F. 1962. Die Architektonik des menschlichen Stirnhirns: zugleich eine Darstellung der Prinzipien seiner Gestaltung als Spiegel der stammesgeschichtlichen Differenzierung der Grosshirnrinde. Erste Aufl. Berlin: Springer.
- Sartori G, Umilta C. 2000. How to avoid the fallacies of cognitive subtraction in brain imaging. Brain Lang, 74 (2):191-212.
- Sass H, Jünemann K. 2001. Zur ätiologischen Stellung und Therapie der schizoiden und schizotypen Persönlichkeitsstörung. Fortschr Neurol Psychiatr, 69 Suppl 2:S120-126.
- Sass H, Wittchen H-U, Zaudig M, Hrsg. 1996. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Erste Aufl. Göttingen: Hogrefe.
- Sauer H. 1988. Schizoaffektive Psychosen: Klinik, Pharmakotherapie, Prämorbide Persönlichkeit (Habilitationsschrift). Heidelberg:
- Schlosser R, Gesierich T, Kaufmann B, Vucurevic G, Stoeter P. 2003. Altered effective connectivity in drug free schizophrenic patients. Neuroreport, 14 (17):2233-2237.
- Schneider K. 1992. Klinische Psychopathologie. 14te Aufl. Stuttgart: Georg Thieme.
- Seeman P. 2002. Atypical antipsychotics: mechanism of action. Can J Psychiatry, 47 (1):27-38.
- Seeman P, Lee T. 1975. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. Science, 188 (4194):1217-1219.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS. 1999. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. Biol Psychiatry, 45 (1):17-25.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. 1998. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. J Comp Neurol, 392 (3):402-412.
- Selemon LD, Mrzljak J, Kleinman JE, Herman MM, Goldman-Rakic PS. 2003. Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia: a morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9. Arch Gen Psychiatry, 60 (1):69-77.
- Shihabuddin L, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Haznedar MM, Harvey PD, Newman A, Schnur DB, Spiegel-Cohen J, Wei T, Machac J, Knesaurek K, Vallabhajosula S, Biren MA, Ciaravolo TM, Luu-Hsia C. 1998. Dorsal striatal size, shape, and metabolic rate in never-medicated and previously medicated schizophrenics performing a verbal learning task. Arch Gen Psychiatry, 55 (3):235-243.
- Siegel BV, Jr., Buchsbaum MS, Bunney WE, Jr., Gottschalk LA, Haier RJ, Lohr JB, Lottenberg S, Najafi A, Nuechterlein KH, Potkin SG, et al. 1993. Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. Am J Psychiatry, 150 (9):1325-1336.
- Siever LJ, Gunderson JG. 1983. The search for a schizotypal personality: historical origins and current status. Compr Psychiatry, 24 (3):199-212.
- Siever LJ, Davis KL. 2004. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. Am J Psychiatry, 161 (3):398-413.
- Siever LJ, Koenigsberg HW, Harvey P, Mitropoulou V, Laruelle M, Abi-Dargham A, Goodman M, Buchsbaum M. 2002. Cognitive and brain function in schizotypal personality disorder. Schizophr Res, 54 (1-2):157-167.

- Singh SM, McDonald P, Murphy B, O'Reilly R. 2004. Incidental neurodevelopmental episodes in the etiology of schizophrenia: an expanded model involving epigenetics and development. Clin Genet, 65 (6):435-440.
- Smith AJ, Blumenfeld H, Behar KL, Rothman DL, Shulman RG, Hyder F. 2002. Cerebral energetics and spiking frequency: the neurophysiological basis of fMRI. Proc Natl Acad Sci U S A, 99 (16):10765-10770.
- Sokoloff L. 1976. [1-14C]-2-deoxy-d-glucose method for measuring local cerebral glucose utilization. Mathematical analysis and determination of the "lumped" constants. Neurosci Res Program Bull, 14 (4):466-468.
- Southard EE. 1915. On the topographical distrubution of cortex lesions and anomalies in dementia praecox, with some account of their functional significance. Am J Insanity, 71:603-671.
- Speck O, Ernst T, Braun J, Koch C, Miller E, Chang L. 2000. Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. Neuroreport, 11 (11):2581-2585.
- Squire LR. 2004. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. Neurobiol Learn Mem, 82 (3):171-177.
- Staddon JE. 2005. Interval timing: memory, not a clock. Trends Cogn Sci, 9 (7):312-314.
- Staddon JE, Higa JJ. 1999. Time and memory: towards a pacemaker-free theory of interval timing. J Exp Anal Behav, 71 (2):215-251.
- Stangl D, Pfohl B, Zimmerman M, Bowers W, Corenthal C. 1985. A structured interview for the DSM-III personality disorders. A preliminary report. Arch Gen Psychiatry, 42 (6):591-596.
- Stein DJ, Buchsbaum MS, Hof PR, Siegel BV, Jr., Shihabuddin L. 1998. Greater metabolic rate decreases in hippocampal formation and proisocortex than in neocortex in Alzheimer's disease. Neuropsychobiology, 37 (1):10-19.
- Stevens JR. 1982. Neuropathology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 39 (10):1131-1139.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Erste Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Thune JJ, Pakkenberg B. 2000. Stereological studies of the schizophrenic brain. Brain Res Brain Res Rev, 31 (2-3):200-204.
- Todd J, Michie PT, Budd TW, Rock D, Jablensky AV. 2000. Auditory sensory memory in schizophrenia: inadequate trace formation? Psychiatry Res, 96 (2):99-115.
- Todtenkopf MS, Vincent SL, Benes FM. 2005. A cross-study meta-analysis and three-dimensional comparison of cell counting in the anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar brain. Schizophr Res, 73 (1):79-89.
- Torgersen S. 1985. Relationship of schizotypal personality disorder to schizophrenia: genetics. Schizophr Bull, 11 (4):554-563.
- Trimble MR. 1991. The Psychoses of Epilepsy. Erste Aufl. New York: Raven Press.
- Tsuang MT, Stone WS, Tarbox SI, Faraone SV. 2002. An integration of schizophrenia with schizotypy: identification of schizotaxia and implications for research on treatment and prevention. Schizophr Res, 54 (1-2):169-175.
- Tulving E. 2002. Episodic memory: from mind to brain. Annu Rev Psychol, 53:1-25.
- Tysk L. 1983. Estimation of time and the subclassification of schizophrenic disorders. Percept Mot Skills, 57 (3 Pt 1):911-918.
- Tysk L. 1984. A longitudinal study of time estimation in psychotic disorders. Percept Mot Skills, 59 (3):779-789.
- Verdoux H, Sutter AL. 2002. Perinatal risk factors for schizophrenia: diagnostic specificity and relationships with maternal psychopathology. Am J Med Genet, 114 (8):898-905.
- Voglmaier MM, Seidman LJ, Salisbury D, McCarley RW. 1997. Neuropsychological dysfunction in schizotypal personality disorder: a profile analysis. Biol Psychiatry, 41 (5):530-540.
- Voglmaier MM, Seidman LJ, Niznikiewicz MA, Dickey CC, Shenton ME, McCarley RW. 2000. Verbal and nonverbal neuropsychological test performance in subjects with schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry, 157 (5):787-793.
- Vollema MG, van den Bosch RJ. 1995. The multidimensionality of schizotypy. Schizophr Bull, 21 (1):19-31.
- Volz HP. 1997. Der präfrontale Kortex bei Schizophrenen eine magnetresonanzspektroskopische und funktionell-magnetresonanztomographische Untersuchung. Jena: Habilitation.

- Volz HP, Nenadic I, Gaser C, Rammsayer T, Hager F, Sauer H. 2001. Time estimation in schizophrenia: an fMRI study at adjusted levels of difficulty. Neuroreport, 12 (2):313-316.
- Wadenberg ML, Soliman A, VanderSpek SC, Kapur S. 2001. Dopamine D(2) receptor occupancy is a common mechanism underlying animal models of antipsychotics and their clinical effects. Neuropsychopharmacology, 25 (5):633-641.
- Wearden JH. 2002. Traveling in time: a time-left analogue for humans. J Exp Psychol Anim Behav Process, 28 (2):200-208.
- Weinberger DR, Berman KF. 1996. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 351 (1346):1495-1503.
- Weinberger DR, McClure RK. 2002. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? Arch Gen Psychiatry, 59 (6):553-558.
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. 1986. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. Arch Gen Psychiatry, 43 (2):114-124.
- Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. 1988. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. Arch Gen Psychiatry, 45 (7):609-615.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. 2001. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. Biol Psychiatry, 50 (11):825-844.
- Weinstein DD, Diforio D, Schiffman J, Walker E, Bonsall R. 1999. Minor physical anomalies, dermatoglyphic asymmetries, and cortisol levels in adolescents with schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry, 156 (4):617-623.
- Wetherill JB, Chen H, Vasudeva RB. 1966. Sequential estimation of quantal reponse curves: A new method of estimation. Biometrika, 53:439-454.
- Woods RP, Mazziotta JC, Cherry SR. 1993. MRI-PET registration with automated algorithm. J Comput Assist Tomogr, 17 (4):536-546.
- Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC. 1998a. Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. J Comput Assist Tomogr, 22 (1):139-152.
- Woods RP, Grafton ST, Watson JD, Sicotte NL, Mazziotta JC. 1998b. Automated image registration: II. Intersubject validation of linear and nonlinear models. J Comput Assist Tomogr, 22 (1):153-165.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry, 157 (1):16-25.
- Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ. 1997. Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. Am J Psychiatry, 154 (6):812-818.
- Zilles K, Palomero-Gallagher N, Schleicher A. 2004. Transmitter receptors and functional anatomy of the cerebral cortex. J Anat, 205 (6):417-432.
ANHANG

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. Heinrich Sauer und Herrn Professor Dr. Hans-Peter Volz für die Überlassung des Themas, sowie die freundliche Betreuung während der Erstellung dieser Dissertation.

Herrn Prof. Volz möchte ich für die Förderung in dieser Zeit danken, sowie die nicht wenigen Anstöße und Anregungen, welche das wissenschaftliche Arbeiten so interessant und persönlich bereichernd gestaltet haben. Dem Direktor der Klinik für Psychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität, Herrn Professor Dr. Heinrich Sauer, danke ich für die freundliche Unterstützung, die auch über die Anfertigung der Dissertation hinaus ein angenehmes Forschen in Jena ermöglicht hat.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. Christian Gaser möchte ich meinen nachdrücklichen und herzlichen Dank aussprechen. Es war nicht zuletzt seine Geduld, die sachlich kritischen methodische Diskussionen und die auch persönlich ausgesprochen angenehme Zusammenarbeit, welche zum Gelingen dieser Studien beigetragen haben. Mein Dank gilt auch den anderen Kollegen an der Klinik für Psychiatrie und dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, welche mittelbar oder unmittelbar durch ihre Mitarbeit an und Hilfe bei den dargestellten Forschungsprojekten beigetragen haben. Herrn Professor Dr. Thomas Rammsayer (Göttingen) bin ich für die Kooperation und die Unterstützung bei Design und Auswertung des Paradigmas für die fMRT-Studie verbunden.

Herrn Professor Dr. Monte S. Buchsbaum (New York) möchte ich für die freundliche Überlassung der PET-Daten und seine freundliche Unterstützung danken. Trotz der Kürze der Aufenthalte in seinem Labor gestaltete sich das intensive Arbeiten mit ihm und seinen Mitarbeitern vor Ort wie auch über die Entfernungen angenehm und gab in etlichen Diskussionen zahlreiche Impulse.

Die Studien wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (Kennziffer 01779602) bzw. dem National Institute of Mental Health (NIMH) gefördert.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken - meinen Eltern und meinem Bruder: die fortwährende immaterielle wie materielle Unterstützung hat meine Arbeit unterstützt, meine Interessen bestärkt und meinen Weg günstig beeinflußt.