

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat

## **Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Personen mit Schizophrenie**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jucia Yogendran  
aus Buxtehude

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.09.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dietmar Kuhl**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Jürgen Gallinat**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	5
<b>2. Theoretischer Hintergrund</b>	6
2.1 Das Störungsbild der Schizophrenie	6
2.2 Symptomatik der Schizophrenie	7
2.3 Klassifikationskriterien der Schizophrenie	9
2.4 Kognitive Defizite bei schizophrenen Erkrankungen	10
2.4.1 Defizite in den exekutiven Funktionen	10
2.4.2 Lern- und Gedächtnisdefizite	11
2.4.3 Aufmerksamkeitsdefizite	11
2.4.4 Arbeitsgedächtnisdefizite	12
2.5 Erkrankungsalter	13
2.6 Krankheitsverlauf	14
2.7 Ätiologie der Schizophrenie	15
2.7.1 Strukturelle Veränderungen des präfrontalen Kortex und des Hippocampus	16
2.7.2 Abnahme der Hirnvolumina als potentieller Erklärungsansatz	16
2.8. Zusammenhang zwischen Hirnvolumenveränderung und kognitiver Dysfunktion in Bezug auf das Erkrankungsalter	18
2.9 Fragestellung und Hypothesen	19
<b>3. Material und Methoden</b>	21
3.1 Datenerhebung	21
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.1.2 Rekrutierung der Versuchsperson	22
3.2 Erhebungsinstrumente	22
3.2.1 Erhebungsinstrumente des Erkrankungsalters	22
3.2.2 MATRICS Consensus Cognitive Battery	22
3.2.2.1 Verarbeitungsgeschwindigkeit	23
3.2.2.2 Verbales Lernen	24
3.2.2.3 Visuelles Lernen	24
3.2.2.4 Arbeitsgedächtnis	24
3.2.2.5 Logisches Denken und Problemlösen	25
3.2.2.6 Aufmerksamkeit/Vigilanz	26
3.2.2.7 Gütekriterien des MCCB	26
3.2.3 Magnetresonanztomographie	26
3.2.4 Vorverarbeitung und Berechnung der Hirnvolumina	27
3.3 Datenaufbereitung der Verhaltensdaten und statistische Analysen	27
<b>4. Ergebnisse</b>	29
4.1 Stichprobe	29
4.2 Überprüfung der Hypothesen	31
4.2.1 Erste Hypothese	31
4.2.2 Zweite Hypothese	31
4.2.3 Dritte Hypothese	31
4.2.4 Vierte Hypothese	32
<b>5. Diskussion</b>	33
5.1 Erste Hypothese	33
5.2 Zweite Hypothese	34
5.3 Dritte Hypothese	35
5.4 Vierte Hypothese	36
5.5 Limitationen und kritische Betrachtung	37
5.5.1 Stichprobe	37

5.5.2 Untersuchungsdesign .....	37
5.6 Resümee und Ausblick .....	38
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>38</b>
<b>6.1 Abstract.....</b>	<b>40</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>41</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>9. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>10. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>11. Danksagung .....</b>	<b>55</b>
<b>12. Lebenslauf.....</b>	<b>56</b>
<b>13. Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>57</b>

## **1. Einleitung**

Dank kognitiver Funktionen kann der Mensch Signale aus der Umwelt wahrnehmen und weiterverarbeiten. Zu den wichtigsten kognitiven Funktionen zählen die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, das Lernen, das Planen von Handlungen sowie die räumliche Orientierung (Hayes, 1995). Viele psychische Erkrankungen gehen mit einer Beeinträchtigung der Kognition einher (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde [DGPPN], 2019). Insbesondere bei Patienten mit einer Schizophrenie ist die kognitive Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Gesunden eingeschränkt (DGPPN, 2019). Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Störung, die klinisch durch charakteristische Störungen des Erlebens, des Denkens und der Wahrnehmung gekennzeichnet ist (Gaebel und Wölwer, 2010; DGPPN, 2019). Kognitive Defizite treten bei ca. 70 % der Patienten auf und sind bereits einige Jahre vor der ersten psychotischen Episode festzustellen (Huang et al., 2016; Schnell, 2014). Sie betreffen global alle kognitiven Funktionsbereiche, vorrangig die Exekutivfunktionen, die Aufmerksamkeit sowie das Gedächtnis (Huang et al., 2016; Schnell, 2014). Es gibt diverse Evidenz dafür, dass die Schizophrenie eine biologische Ursache hat, die auf mehreren Ebenen beschrieben werden kann. Auf der neurochemischen Ebene wird unter anderem ein Dopaminüberschuss oder eine Fehlregulation verschiedener Neurotransmitter in bestimmten Hirnregionen für die komplexe Symptomatik der schizophrenen Patienten vermutet (Lang et al., 2007). Es konnten aber auch strukturelle Veränderungen in spezifischen Hirnarealen nachgewiesen werden. So wurden bei Patienten mit einem hohen Erkrankungsrisiko für eine Schizophrenie Anomalien in grauer und weißer Hirnsubstanz gefunden (Steen et al., 2006; Witthaus et al., 2008). Steen und Kollegen konnten in ihrer Metaanalyse eine Volumenreduktion des gesamten Gehirns bei ersterkrankten Patienten mit einer Schizophrenie aufzeigen (Steen et al., 2006). Kühn und Kollegen (2012) sowie auch andere Wissenschaftler fanden insbesondere eine Verminderung des Volumens im Hippocampus und präfrontalen Kortex (PFC) (Kühn et al., 2012; Klär et al., 2010; Shepherd et al., 2012; Steen et al., 2006). Das durchschnittlich festgestellte Hippocampusvolumen war dabei bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduziert (Steen et al., 2006). Diese morphologischen Befunde gehen mit einer Störung der kognitiven Funktionen dieser Patientengruppen einher (siehe Moritz et al., 2017), was die Volumenreduktion im Hippocampus als Indikator für eine abnorme Hirnfunktion (siehe McCarley et al., 1993) in den Vordergrund stellt. Die kognitiven Dysfunktionen als eines der Merkmale einer Schizophrenie sind besonders mit einem frühen Krankheitsbeginn assoziiert (Teigset et al., 2018). Ein frühes Erkrankungsalter

zählt zu den Faktoren, die bei der Schizophrenie mit ungünstigen Verläufen in Zusammenhang gebracht wird (Bandelow et al., 2008). Mit einem prognostisch relativ schlechten Verlauf werden insbesondere Psychosen mit Beginn bereits im Kindes- und Jugendalter bis hin zur Adoleszenz mit mindestens einmonatiger Anfangssymptomatik assoziiert. Im Einklang mit diesen Befunden konnten Sporn und Kollegen (2003) signifikant größere Hirnvolumenreduktionen bei Schizophrenieerkrankten mit frühem Krankheitsbeginn im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufzeigen. Weitere Befunde geben einen Hinweis, dass die graue Substanz bereits im Prodromalstadium reduziert ist, d.h. in dem Stadium, wo unspezifische Krankheitssymptome vor dem eindeutigen manifesten Krankheitsausbruch auftreten (Antwerpes, 2021). Zusätzlich wurde in den Untersuchungen einer Follow-up-Studie deutlich, dass die Kognition innerhalb an Schizophrenie Erkrankter bei jenem mit einem sehr frühen Krankheitsbeginn im Vergleich zu jenen mit einem späten Beginn stärker beeinträchtigt waren (Röpcke und Eggers, 2005).

Im Rahmen meiner Dissertation möchte ich daher untersuchen, ob und inwieweit ein Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit, dem Volumen der grauen Substanz (insbesondere im PFC sowie im Hippocampus) und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer Schizophrenie besteht. Außerdem soll untersucht werden, welchen Einfluss das Erkrankungsalter darauf hat.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, weitere empirische Evidenz zur Beantwortung dieser Fragen zu liefern.

## **2. Theoretischer Hintergrund**

In diesem Kapitel wird zunächst das Störungsbild der Schizophrenie mit besonderem Fokus auf kognitive Defizite und das Erkrankungsalter der schizophrenen Patienten dargestellt. Anschließend gehe ich für meine Fragestellung auf die relevanten Strukturen des Gehirns ein und stelle deren Funktion dar.

### **2.1 Das Störungsbild der Schizophrenie**

Die Schizophrenie ist ein heterogenes und komplexes Krankheitsbild, welches durch schwerwiegende Einschränkungen in verschiedenen Funktionsbereichen wie zum Beispiel in der Wahrnehmung, dem Denken, der Ich-Funktionen, der Affektivität, dem Antrieb und in der Psychomotorik charakterisiert ist (Wobrock et al., 2004). Abhängig von der Verlaufsform und je nach Person variieren die aufgeführten Symptome mitunter deutlich, wobei es kein einheitliches Symptom gibt, das bei allen Patienten auftritt. Anerkannte

Klassifikationssysteme für die Diagnosestellung von psychischen Störungen wie der Schizophrenie sind die *International Classification of Diseases* in Version 10 (ICD-10) der *World Health Organization* (WHO) und das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* in Version 5 (DSM-5) der American Psychiatric Association (APA) (Dilling und Freyberger, 2016; APA, 2013; DGPPN, 2019).

Weltweit sind laut der Weltgesundheitsorganisation mehr als 21 Millionen Menschen an einer Schizophrenie erkrankt, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (zwölf Millionen vs. neun Millionen, WHO, 2016). Die Jahresinzidenz, an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt bei 0.01 bis 0.02 %, wobei die Lebenszeitprävalenz in der Altersgruppe der 15- bis 16-Jährigen bei durchschnittlich einem Prozent liegt unabhängig vom kulturellen Hintergrund (Gaebel und Wölwer, 2010).

In den nachfolgenden Abschnitten wird auf die Symptome der Schizophrenie sowie auf die diagnostischen Kriterien und die relevanten klinischen Subtypen detailliert eingegangen.

## **2.2 Symptomatik der Schizophrenie**

Die Kernsymptome einer Schizophrenie lassen sich in zwei Übergriffe kategorisieren: den Positiv- und den Negativsymptomen (Fähndrich und Stieglitz, 1989).

Zu der Positivsymptomatik zählen hauptsächlich Halluzinationen, Wahn- und Ich-Störungen sowie formale Denkstörungen (Casper et al., 2018). Halluzinationen sind oftmals akustischer Herkunft und zeigen sich typischerweise durch kommentierende oder dialogische Stimmen (Gaebel und Wölwer, 2010). Es kommen aber auch häufig optische Halluzinationen und weniger häufig taktile, gustatorische oder olfaktorische Sinnestäuschungen vor.

Die verschiedenen Wahnphänomene werden unter dem Begriff der inhaltlichen Denkstörungen zusammengefasst (Hahlweg, 2009). Am häufigsten kommen der Verfolgungswahn und der Beziehungswahn vor. Beim Verfolgungswahn glaubt der Patient zum Beispiel, dass er von anderen verfolgt werde oder andere ihm einen Schaden zufügen wollen (Hahlweg, 2009). Beim Beziehungswahn bekommen Geschehnisse, Objekte oder Menschen einen individuellen und abnormen, meist negativen oder gefährlichen, Inhalt zugeschrieben (Hahlweg, 2009).

Ich-Störungen umfassen die Beeinträchtigung der Ich-Umwelt-Grenze, bei denen der Patient eine gestörte Umwelt- oder Selbstwahrnehmung besitzt oder in den Glauben versetzt wird, dass persönliche Faktoren (z. B. Gedanken) in die Umwelt gelangen oder von dieser

manipuliert werden (Ich-Störungen mit Fremdbeeinflussungserleben) (Rösler et al., 2016).

Bei den formalen Denkstörungen ist der Ablauf des Denkens gestört. Sie äußern sich besonders verbal im zusammenhanglosen Sprechen (Rösler et al., 2016). Hierbei sind aufgrund von fehlendem Kontext und veränderter Schnelligkeit der Gedankenabfolge die Gedankengänge schwer nachvollziehbar (Rösler et al., 2016).

Im Gegensatz zu den Positivsymptomen gehören die Negativsymptome zu den Zeichen der Krankheit, die zur Minderung bis hin zum Verlust der psychischen Funktionen führen (Gaebel und Wölwer, 2010). Dazu gehören unter anderem die Affektstörung, Aufmerksamkeitsstörungen, Konzentrationsstörungen, Antriebsminderung und Störungen des Sozialverhaltens (Gaebel und Wölwer, 2010).

Die Affektstörungen äußern sich oftmals in einer Gleichgültigkeit oder Teilnahmslosigkeit in bestimmten Situationen und im Ausdruck von inadäquaten Emotionen.

Häufig werden ebenfalls Beeinträchtigungen in sozialen oder beruflichen Bereichen berichtet. So lassen sich teilweise Schwierigkeiten bei der Aufrechterhaltung von zwischenmenschlichen Kontakten, beim Etablieren im Arbeitsleben oder generell bei der Verwirklichung von zielführenden Rollen im Alltag aufzeigen (Hahlweg, 2009).

Die Negativsymptomatik, insbesondere die Affektstörung, stellt ein relevantes Problem in der Therapie der Schizophrenie dar, da sie mit einem erhöhten Suizidrisiko in Verbindung gebracht wird (Gaebel und Wölwer, 2010). Das Lebenszeitrisiko für einen Suizid ist bei schizophrenen Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung um das zwölffache erhöht (Owen, 2016). Psychomotorische Störungen äußern sich beispielsweise in reduzierter körperlicher Aktivität und Interaktion mit der Umwelt, es fehlen im schlimmsten Fall spontane Bewegungen, die auch als katatoner Stupor bezeichnet werden (Hahlweg, 2009). Zu dieser Gruppe von Störungen wird der Mutismus (psychisch bedingtes Schweigen) und die Katalepsie (Erstarren in abnormer Körperhaltung) hinzugezählt.

Insgesamt wird deutlich, dass die Schizophrenie eine sehr heterogene Erkrankung darstellt. Einige Symptome oder Symptomkombinationen, wie z. B. akustische Halluzinationen oder Wahnvorstellungen treten gehäuft in den Vordergrund. Die Symptome bilden die Basis für die Klassifizierung der Subtypen in der ICD-10-Klassifizierung (Gaebel und Wölwer, 2010).



### **2.3 Klassifikationskriterien der Schizophrenie**

Die Diagnosestellung der Schizophrenie erfolgt anhand operationalisierter Klassifikationssysteme, in Deutschland ist die Codierung nach ICD-10 der WHO verbindlich (DGPPN, 2019). Anhand des ICD-10 Kodierungssystems werden, je nach Ausprägung und Muster der Symptome, verschiedene Subtypen differenziert: paranoide, hebephrene, katatone und undifferenzierte Schizophrenie (Dilling und Freyberger, 2016). Hierbei handelt es sich um syndromatische Ausprägungen der Symptome (Caspar et al., 2018).

Die häufigste Form der Schizophrenie mit zwei Drittel der Betroffenen ist die paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (F20.0) (Gaebel und Wölwer, 2010). Kennzeichnend für die paranoide Schizophrenie (F20.0) sind akustische Halluzinationen und Wahnphänomene wie Verfolgungswahn, Vergiftungswahn oder Beziehungswahn (Gaebel und Wölwer, 2010).

Bei der hebephrenen Schizophrenie (F20.1) dominieren hingegen Störungen im Affekt, im Antrieb und im formalen Denken das klinische Bild (Gaebel und Wölwer, 2010). Die Störung im Affekt äußert sich mit inadäquaten und läppischen Verhaltensweisen und Bemerkungen. Diese Form kommt häufiger bei Erkrankungsbeginn im Kindes- und Jugendalter vor (Gaebel und Wölwer, 2010).

Darüber hinaus, kann bei einer nicht klaren Zuteilung der Symptome nach ICD-10 die undifferenzierte Schizophrenie (F20.3) als Diagnose gestellt werden (Gaebel und Wölwer, 2010).

Die Diagnose einer Schizophrenie darf dabei nach ICD-10 nur gestellt werden, wenn mindestens eines der unten beschriebenen Symptome von a - d (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) oder mindestens zwei Kriterien aus den Punkten e - h über einen Zeitraum von mindestens einem Monat oder länger zutrifft (DGPPN, 2019). Zusätzlich müssen vorher andere psychische oder organische Störungen, die als Ursache der Symptome in Frage kommen könnten, ausgeschlossen werden (Dilling und Freyberger, 2016).

- a. Gedankenlautwerden, -einklang, -entzug, -ausbreitung.
- b. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen.
- c. Kommentierende oder dialogische Stimmen.
- d. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn).

- e. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität.
- f. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss.
- g. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor.
- h. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt.

## **2.4. Kognitive Defizite bei schizophrenen Erkrankungen**

Bei ca. 70 % der Patienten sind außerdem kognitive Defizite vorhanden, die bereits einige Jahre vor der ersten psychotischen Episode festzustellen sind (Huang et al., 2016; Schnell, 2014).

Sie betreffen global alle kognitiven Funktionsbereiche, vorrangig die Exekutivfunktionen, die Aufmerksamkeit sowie das Gedächtnis, weshalb die kognitiven Defizite eine besondere Relevanz bei der Betrachtung der schizophrenen Erkrankung darstellen (Huang et al., 2016; Schnell, 2014). Zu den kognitiven Einschränkungen werden unter anderem Defizite in der Aufmerksamkeit, im Arbeitsgedächtnis, im Wortgedächtnis und in den Exekutivfunktionen des PFC, wie abstraktes Denken, Wortflüssigkeit und Behinderungen von dominanten Reaktionen auf einen Reiz, gezählt (Michie et al., 2000).

In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen kognitiven Funktionen - Exekutivfunktionen, Lerngedächtnis, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis - in Bezug auf die Schizophrenie und deren Defizite erläutert und dargestellt.

### **2.4.1 Defizite in den exekutiven Funktionen**

„Exekutive Funktionen beschreiben die Fähigkeit, Handlungen vorzubereiten, zu planen und ihre Ausführung zu überwachen“ (Müller, 2008, S. 286). An einer Schizophrenie erkrankte Patienten weisen in kognitiven Testungen, insbesondere in Aufgaben, die kognitive (exekutive) Kontrolle erfordern, Defizite auf (Gilvarry et al. 2001). In einer Studie von Chan und Kollegen (2006) kam heraus, dass an Patienten, die erstmalig an einer Schizophrenie erkrankte bereits vor Erhalt einer Pharmakotherapie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe Beeinträchtigungen bezüglich ihrer Exekutivfunktionen vorwiesen. Dies bestätigten Müller et. al. im Jahr 2008.

Wenn die kognitive Leistung in der ersten psychotischen Episode insgesamt reduziert ist, zeigen sich die exekutiven Leistungen zum Zeitpunkt der ersten Episode der Schizophrenie besonders auffällig (Bilder et al., 2000).

#### **2.4.2 Lern- und Gedächtnisdefizite**

Gedächtnisdefizite gehören neben den Störungen der Exekutivfunktionen zu den bedeutendsten kognitiven Kennzeichen der Schizophrenie (Exner, 2008). Heinrichs und Zakzanis (1998) verdeutlichten in ihrer Metaanalyse, in der über 204 Studien mit inbegriffen waren, dass das verbale Gedächtnis von allen untersuchten kognitiven Parametern die höchsten Defizite aufzeigt.

Ergebnisse aus einer weiteren Metaanalyse unterstützen diese Erkenntnisse. Hierbei wurden über 70 Studien mit Schizophreniepatienten verglichen. Ein Hauptbefund bestand in Störungen des Gedächtnisses, vor allem des Langzeitgedächtnisses (Aleman et al., 1999).

Als Ursache für Defizite des verbalen Gedächtnisses bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie gelten Veränderungen im Frontallappen (Mehler-Wex et al., 2008).

Yeo und Kollegen (1997) fanden in ihrer Studie heraus, dass Kinder mit einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Schizophrenie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe bezüglich der verbalen Gedächtnisleistung trotz statistischer Kontrolle der intellektuellen Fähigkeiten deutliche Differenzen vorwiesen. Niemi und Kollegen (2003) befassten sich in ihrer Übersichtsarbeit mit 16 verschiedenen Studien über relevante Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter für die Entwicklung einer Schizophrenie. Mit ihren Befunden wurde die These unterstützt, dass die Defizite im verbalen Gedächtnis neben anderen Störungen der Neurokognition eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung einer Schizophrenie spielen.

#### **2.4.3 Aufmerksamkeitsdefizite**

Die Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit des Menschen, bestimmte Reize aus der Umwelt intensiver wahrzunehmen und andere Reize aktiv auszuschließen (Stangl, 2021).

Die Entwicklung von verschiedenen Testverfahren in der differentiellen Psychologie beruht auf der Erforschung der Aufmerksamkeit als eigenständige kognitive Leistung und dient der Abgrenzung von Bereichen wie der Intelligenz oder dem Gedächtnis (Kathmann und Reuter, 2008). Die Aufmerksamkeitsspanne hat dabei einen Einfluss auf die individuelle Rehabilitations- und Resozialisationsprognose bei Schizophreniepatienten und spielt somit auch eine entscheidende Rolle in der Klinik und Therapie der Erkrankung (Mehler-Wex et al., 2008). Die Tests für Daueraufmerksamkeit messen unter anderem die Vigilanz, welche sich auf einen Zustand erhöhter und dauerhafter Reaktionsbereitschaft über einen längeren Zeitraum bezieht, sowie der selektiven Aufmerksamkeit der Erkrankten. Die Unterscheidung der Reize in zielgebundene, relevante und nicht zielführende, irrelevante Reize erfolgt durch die selektive Aufmerksamkeit. Zur Messung der Daueraufmerksamkeit

stellt der computergestützte *Continuous Performance Test* (CPT) eine gängige Methode dar (Mehler-Wex et al., 2008). Schizophrene Patienten zeigten bereits bei leichten Aufgaben Einschränkungen (Reaktion auf einen einfach isolierten Reiz) des CPT (Cornblatt und Keilp, 1994). In Aufgaben mit höherem Schwierigkeitsgrad, wie in der modifizierten Version der *Continuous Performance Test-Identical Pairs* (CPT-IP) der CPT, war die Aufgabenleistung vergleichbar niedrig wie bei der gesunden Kontrollgruppe. Hierbei mussten die Schizophreniepatienten bestimmte Abfolgen von Zahlen oder Muster erkennen, was einen ständigen Abgleich zwischen Arbeitsgedächtnis und Reizimpuls erfordert (Cornblatt et al., 1989). Anhand der Identical Pairs fanden Laurent und Kollegen (1999) auch bei Verwandten ersten Grades von Schizophreniepatienten subtile Defizite in der Aufmerksamkeit.

Die Prognose der schizophrenen Erkrankung wird bereits durch die Aufmerksamkeitsdefizite im Kindes- und Jugendalter bezüglich der kognitiven Leistung im Erwachsenenalter, der sozialen Readaption und der Rehabilitation der Kognition negativ beeinflusst (Silverstein et al., 2002).

Außerdem ist auch die Reaktionsgeschwindigkeit, ein weiteres Maß für Aufmerksamkeit, bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert (Zahn et al., 1998; Asarnow und Karatekin, 2001).

#### **2.4.4 Arbeitsgedächtnisdefizite**

Das Arbeitsgedächtnis wird generell als Verbindungsstelle zwischen Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, Langzeitgedächtnis, kognitiver Kontrolle und Handlungsplanung angesehen (Wolf und Walter, 2008). Die Wahrnehmungsinhalte verschiedener Sinnesmodalitäten werden hier für eine limitierte Zeitspanne gespeichert und bei Bedarf manipuliert, um nachfolgenden bedeutsamen Abläufen für Kognition und Verhalten bereitzustehen (Wolf und Walter, 2008). „Für eine Vielzahl kognitiver Prozesse, etwa grundlegende mathematische Operationen bis hin zur sprachlichen und komplexeren visuell-räumlichen Leistungen, gilt es als eine der wesentlichen kognitiven Voraussetzungen“ (Wolf und Walter, 2008, S. 232). Der Unterschied zwischen dem Arbeitsgedächtnis und anderen Gedächtnisformen besteht darin, dass es eine kontrollierende regulierende Instanz mit limitierter Aufnahmekapazität ist und die gespeicherten Inhalte nur für eine kurze Zeitdauer verfügbar sind (Wolf und Walter, 2008). Ein Beispiel für die Relevanz des Arbeitsgedächtnisses ist das Merken von einer Telefonnummer aus einem Telefonbuch bis

zur Einwahl der Nummer in das Telefon mit anschließendem Vergessen (Wolf und Walter, 2008). Verschiedene Autoren beschreiben die Defizite im Arbeitsgedächtnis als Hauptkomponente der kognitiven Beeinträchtigung bei Schizophreniepatienten (Goldman-Rakic 1994; Keefe 2000; Weis und Krug, 2008).

## **2.5 Erkrankungsalter**

Im Allgemeinen kann eine schizophrene Erkrankung in jedem Lebensalter vorkommen (Gaebel und Wölwer, 2010). Für die Erstmanifestation der schizophrenen Erkrankung kann auf eine Einteilung des Ersterkrankungsalters in drei Altersspannen zurückgegriffen werden (Löhrs und Hasan, 2018). Bei einer Manifestation der Erkrankung zwischen dem 13. und 18. Lebensjahr kann nach Löhrs und Hasan (2018) von einer sogenannten Early-Onset-Schizophrenia (EOS) gesprochen werden. Der Beginn vor dem 13. Lebensjahr wird als Childhood-Onset-Schizophrenia (COS) bezeichnet. Bei der Late-Onset-Schizophrenia (LOS) liegt das Alter der Betroffenen zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr (Löhrs und Hasan, 2018). Das erste Krankheitsereignis manifestiert sich in etwa zwei Drittel der Fälle vor dem 30. Lebensjahr und eher selten vor dem 15. Lebensjahr (Gaebel und Wölwer, 2010). Im Allgemeinen stehen bei Patienten im Jugendalter in der ersten Episode des Krankheitsverlaufs Störungen im formalen Denken und affektive Beeinträchtigungen im Vordergrund. Hierbei kommen Positivsymptome, wie Wahn und Halluzinationen, seltener vor (Gaebel und Wölwer, 2010). Im Gegensatz dazu kommt es bei Patienten mit höherem Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose eher zu einer Verlagerung zur Positivsymptomatik (Gaebel und Wölwer, 2010).

Das heißt, dass die Früherkrankten im jungen und mittleren Lebensalter vom vollen Umfang der typischen Symptomatik der Schizophrenie betroffen sind (Gaebel und Wölwer, 2010).

Insgesamt gibt es nur wenige Unterschiede bezüglich des Erkrankungsrisikos unter den Geschlechtern (Tandon et al., 2009). Signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern sind insbesondere im Ersterkrankungsalter und in der Krankheitsentwicklung zu finden (Gaebel und Wölwer, 2010). Eine schlechte Prognose stellt die Ersterkrankung in der Jugend beim männlichen Geschlecht dar, die ebenfalls zahlenmäßig die Frauen übertreffen (Vyas et al., 2007). Studien der WHO zeigen, dass das männliche Geschlecht bei der Ersthospitalisation im Durchschnitt drei bis vier Jahre jünger als Frauen ist (Caspar et al., 2018; Falkenburg und Tracy, 2014; Gaebel und Wölwer, 2010). Bei den Männern liegt der Peak der Ersterkrankungen im Alter zwischen 20 bis 25, bei Frauen insgesamt fünf Jahre

später (Vyas et al., 2007). Mendrek und Mancini-Marie (2016) führen als Gründe für die Geschlechterunterschiede an, dass Männer aufgrund sozialer Isolation, schlechterer Bildung sowie mangelnder Beziehungen wie Freundschaften anfälliger für frühere Krankheitsmanifestation sind.

Im Hinblick auf die Erstdiagnose beim weiblichen Geschlecht werden im Alter der 45- bis 50-jährigen Frauen höhere Zahlen im Vergleich zu Männern gefunden. Zusätzlich lässt sich ein schlechterer Verlauf erkennen (Vyas et al., 2007). Als Grund für das Auftreten der schizophrenen Symptome in diesem Alter werden die Postmenopause der Frau und der verminderte Östrogenspiegel der Frau vermutet (Mendrek und Mancini-Marie, 2016).

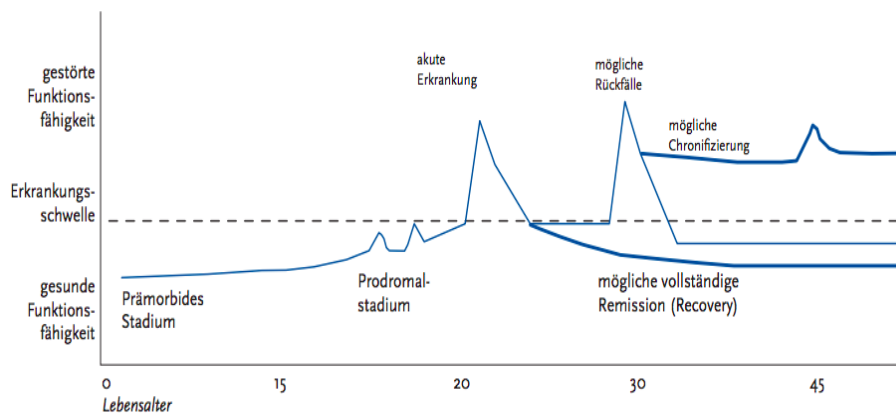
## **2.6 Krankheitsverlauf**

Der Krankheitsverlauf der Schizophrenie lässt sich in vier verschiedene Stadien untergliedern: ein prämorbid Stadium, Prodromalstadium, psychotisches Stadium und stabiles Stadium (Tandon et al., 2009). Abbildung 1 zeigt einen Überblick über die Entwicklungsstadien der Schizophrenie und deren Manifestation im Lebensalter. Die Kennzeichen im prämorbid Stadium sind subtile, unspezifische Störungen der Kognition, Motorik und/oder im Sozialverhalten (Schenkel und Silverstein, 2004).

Der klinischen Krankheitsmanifestation geht meist eine sogenannte initiale Prodromalphase, ein bis zu mehreren Jahren andauerndes Vorstadium, voraus, welche untypische Beeinträchtigungen in kognitiven Prozessen, im Affekt und im Sozialverhalten aufweisen kann (DGPPN, 2019).

Psychotische Episoden mit unterschiedlichen Zeitintervallen sind charakteristisch für den Verlauf einer Schizophrenie. Bei dem Großteil der Betroffenen kommt es nach Erstmanifestation zu weiteren Episoden, während schätzungsweise bei 25 % der Betroffenen innerhalb ihrer Lebensspanne ausschließlich eine psychotische Episode diagnostiziert wird (Cechnicki et al., 2010; Gaebel und Wölwer, 2010). Bei 20 % der Erkrankten kommt es zu einem chronischen Verlauf, während knapp 50 % der Patienten unter einer rezidivierenden Symptomatik leiden (Owen, 2016). Die Heterogenität der Verläufe geht mit einer negativen Beeinflussung der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit einher (Owen, 2016).

Abbildung 1: Entwicklungsstadien der Schizophrenie



Quelle: Gaebel & Wölwer, 2010

## 2.7 Ätiologie der Schizophrenie

Einer der Erklärungsansätze zur Entstehung des heterogenen Krankheitsbildes der Schizophrenie ist das Vulnerabilitäts-Stress-Modell. Dabei wird angenommen, dass eine Kombination aus individueller Vulnerabilität und selbsterlebten Stressereignissen vorliegt, die die Krankheit auslöst (Wirtz, 2021). Vulnerabilität meint in diesem Zusammenhang die eigenen genetischen bzw. biologischen sowie sozialen Faktoren (Wirtz, 2021). Beispielhaft können hier Infektionen im Kindesalter und Frühgeburten als biologische Faktoren genannt werden, ein Migrationshintergrund oder Diskriminierungserfahrungen als soziale Faktoren sowie psychische Erkrankungen in der Primärfamilie als genetische Faktoren (Janoutová et al., 2016; Lincoln und Heibach, 2017; Löhrs und Hasan, 2018). Beeinflusst wird die Interaktion aus Vulnerabilität und Stressereignissen von psychosozialen Faktoren. Diese Faktoren umfassen Coping-Strategien, Resilienz, soziale Unterstützung, Bindung und die eigene Impulskontrolle (Wirtz, 2021).

Laut Vulnerabilitäts-Stress-Modell begünstigt das gleichzeitige Auftreten von belastenden Ereignissen und hoch ausgeprägter Vulnerabilität die Entstehung einer psychiatrischen Erkrankung (Wirtz, 2021).

Insgesamt kommt es also zu einem Zusammenspiel von endogenen (biologischen Faktoren) und exogenen (sozialen Faktoren) Stressoren, die angeboren sind oder durch Umweltreize Einfluss auf den Ausbruch der Erkrankung nehmen (Caspar et al., 2018).

Die oben genannten Beschreibungen zur Ätiologie der Schizophrenie machen deutlich, dass die Entstehung der Erkrankung multifaktoriell bedingt ist. Im Hinblick auf meine Fragestellung werde ich im Folgenden einen besonderen Fokus auf hirnstrukturelle

Veränderungen als mögliche biologische Faktoren legen. Dabei wird es insbesondere um Veränderungen im PFC und Hippocampus gehen.

### **2.7.1 Strukturelle Veränderungen des präfrontalen Kortex und des Hippocampus**

Anatomisch strukturelle Veränderungen stellen einen bedeutenden Erklärungsansatz für die Defizite im Gedächtnis bei Schizophreniepatienten dar (Weis und Krug, 2008).

Zum PFC zählt man die Areale des Frontallappens, die rostral von der prämotorischen Rinde bis zur Vorderseite zum Frontalpol reichen. Diesem Bereich des Großhirns werden soziale und psychische Kompetenzen zugeschrieben (Trepel, 2017). Für kognitive Funktionen wie Handlungsplanung, Urteilsvermögen und Konzentration, also den Exekutivfunktionen, ist der PFC entscheidend (Trepel, 2017). Er nimmt somit die Rolle eines „Intelligenzzentrums“ ein (Trepel, 2017). Funktionsstörungen in diesem Areal können unter anderem Symptome wie zum Beispiel formale und inhaltliche Denkstörungen, Störung der Wahrnehmung oder Halluzinationen sein (Trepel, 2017).

Der Hippocampus und der mediotemporale Kortex sind relevant für die Gedächtnisenkodierung und -konsolidierung, wohingegen der PFC die zu verarbeitenden Informationen organisiert und selektiert und verantwortlich für strategische Vorgehensweisen ist (Fletcher & Henson, 2001). Der Hippocampus ist medial vom kaudalen Temporallappen lokalisiert. Gedächtnisdefizite und die verminderte Merkfähigkeit des Lernens sind Ausdruck von Fehlfunktionen in diesem Bereich (Antonova et al., 2004; Wible, 2013; Steen et al., 2006; Weis und Krug, 2008; Klär et al., 2010; Kühn et al., 2012; Shepherd et al., 2012).

In bildgebenden Verfahren lassen sich neben funktionellen Differenzen auch strukturelle Unterschiede in den betreffenden Hirnregionen bei gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu schizophrenen Patienten aufzeigen (Weis & Krug, 2008). Oft sind es Volumenreduktionen der weißen und grauen Substanz, insbesondere im dorsolateralen PFC sowie im Temporallappen, die in den Studien Unterschiede aufzeigten (Weis und Krug, 2008).

### **2.7.2 Abnahme der Hirnvolumina als potentieller Erklärungsansatz**

Ein großer Forschungsschwerpunkt widmet sich der Untersuchung des Hirnvolumens von Schizophrenieerkrankten und stellt eine Verminderung des Volumens als Biomarker für die Erkrankung und klinische Symptomatik in den Vordergrund.



In einer frühen Studie von 2004 konnten mit bildgebenden Verfahren zunächst Reduktionen des gesamten Gehirnvolumens und der grauen Masse bei Erwachsenen mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden (Nakamura et al., 2004). Weitere Studien konnten jedoch Hinweise dafür finden, dass diese Volumenreduktionen mit dem Krankheitsverlauf in direktem zeitlichen Zusammenhang stehen (Andreasen et al., 2013; Veijola et al., 2014 ).

Steen und Kollegen (2006) fassten in einer großen Metaanalyse Ergebnisse von 66 Studien über Patienten mit erster psychotischer Episode und deren Gehirnvolumina im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zusammen. Erstens wurde hierbei im Durchschnitt eine Reduktion des Gesamthirnvolumens von 2,7 % ersichtlich. Zweitens zeigten sich insbesondere im Hippocampus auffällige Reduktionen der grauen Substanz im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Steen et al., 2006). Vor allem spielen die zwei Hirnareale - der PFC und der Hippocampus - eine entscheidende Rolle als Erklärungsansatz für die Beeinträchtigung der Gedächtnissysteme bei schizophrenen Patienten (Weis und Krug, 2008).

So erkannten beispielsweise Kühn und Kollegen (2012) sowie auch andere Wissenschaftler eine Verminderung des Volumens im Hippocampus und PFC bei Personen mit Schizophrenie (Kühn et al., 2012; Klär et al., 2010; Shepherd et al., 2012; Steen et al., 2006). Außerdem gibt es Hinweise, dass sich im Laufe der Zeit die graue Substanz von anterioren cingulären, frontalen und temporalen Lappen, Hippocampus, Amygdala, Thalamus und Insula abnehmen kann (Shepherd et al., 2012).

Guo und Kollegen (2014) untersuchten in einer anderen Metaanalyse explizit das Volumen des Hippocampus und beobachteten, dass die Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Gruppe bilateral Reduktionen des Hippocampusvolumen aufwies.

Darüber hinaus gaben Mehler und Warnke (2002) weitere Hinweise auf die Reduktionen der Gehirnvolumina im Temporal- und Frontalkortex, im Thalamus sowie bei längerem Bestehen der Erkrankung im Hippocampus und der Vermis cerebelli.

Es wird ersichtlich, dass eine Verminderung der Hirnvolumina in möglichen Zusammenhang mit Schizophreniepatienten steht. Es ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, in welchen Ausmaß dieser Zusammenhang besteht. Hier widersprechen sich einige bisherige Erkenntnisse an einigen Stellen.

## **2.8. Zusammenhang zwischen Hirnvolumenveränderung und kognitiver Dysfunktion in Bezug auf das Erkrankungsalter**

Kognitive Defizite sind eines der Kernmerkmale sowie Frühzeichen der Schizophrenie, worüber häufig in der bisherigen Forschungsliteratur berichtet wurde (Heinrichs und Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately et al., 2009; Schaefer et al., 2013).

Zunächst fanden Guo und Kollegen (2014) in ihren Untersuchungen heraus, dass bei noch Antipsychotika behandlungsnaiven schizophrenen Patienten zum Zeitpunkt der ersten Episode ein geringeres Volumen an grauer Substanz im Hippocampus mit schlechterer kognitiver Leistung assoziiert werden konnte. Hierbei zeigten sich die Defizite insbesondere im Arbeitsgedächtnis sowie im verbalen und visuellen Lernen (Guo et al., 2014). Weiterhin konnten schlechtere Exekutivfunktionen mit einem geringeren Volumen an grauer Masse im linken orbital inferior frontal in Zusammenhang gebracht werden (Guo et al., 2014).

Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen von Ortiz-Gil und Kollegen (2011). In diesen zeigten die Teilnehmer mit Schizophrenie auch ein reduziertes Volumen des gesamten Hirns, der grauen Substanz sowie erweiterte Seitenventrikel, die mit der Erkrankung assoziiert werden konnten. Allerdings gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Hirnvolumina bei Schizophreniepatienten mit kognitiven Funktionseinschränkungen im Vergleich zu Schizophreniepatienten ohne kognitive Einschränkungen (Ortiz-Gil et al., 2011).

Weiterhin konnten andere Autoren Reduktionen insbesondere im Temporallappen sowie im periventrikulären Bereich bei Schizophreniepatienten nicht mit der Schwere der Symptome, des Funktionsniveaus und einer Abnahme der Kognition in Zusammenhang bringen (Veijola et al., 2014). Insgesamt zeigte sich in ihrer Stichprobe jedoch, dass es zum Fortschreiten der Verringerung des Gehirnvolumens auch noch nach Ausbruch der Krankheit kam, aber die Einnahme von Antipsychotika vermutlich zu den weiteren Reduktionen des Hirnvolumens im Verlauf beigetragen haben könnte (Veijola et al., 2014).

Darüber hinaus zeigte sich in einer weiteren Metaanalyse ein besseres Funktionsniveau bei Schizophreniepatienten, die ein größeres Volumen der grauen Substanz im fronto- limbischen Gehirnnareal aufwiesen (Wojtalik et al., 2017). Unter Funktionsniveau wurden unter anderem die sozialen Fähigkeiten, Lebensqualität sowie die Selbstständigkeit der Patienten mit angeführt (Wojtalik et al., 2017).

Ein frühes Erkrankungsalter zählt zu den Faktoren, die bei der Schizophrenie mit ungünstigen Verläufen in Zusammenhang gebracht werden (Bandelow et al., 2008).

Außerdem sind insbesondere Psychosen bei Kindern und Jugendlichen in der Pubertät und in der Adoleszenz mit mindestens einmonatiger Anfangssymptomatik mit einem prognostisch relativ schlechten Verlauf assoziiert (Teigset et al., 2018).

Darüber hinaus wurde in der Studie von Witthaus und Kollegen (2009) die graue Hirnsubstanz von Patienten mit einem extrem hohen Risiko für Schizophrenie mit schizophrenen Patienten der ersten Episode verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die Gruppe der schizophrenen Patienten der ersten Episode signifikante Reduktionen in den Arealen des PFC und Hippocampus im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit sehr hohem Risiko für eine Schizophrenie aufzeigten. Diese Befunde geben einen Hinweis darauf, dass die graue Substanz bereits im Prodromalstadium reduziert sein kann.

Weiterhin wurde in den Untersuchungen einer Langzeitstudie deutlich, dass bei einem sehr frühen Beginn einer Schizophrenie im Vergleich zum Auftreten bei Patienten im Erwachsenenalter die Kognition stärker beeinträchtigt war (Röpcke und Eggers, 2005).

Außerdem führen Arango und Kollegen (2008) an, dass die Ergebnisse sowohl von Querschnittsstudien an Patienten der ersten Episode als auch von Längsschnittstudien zu Schizophrenie im Kindesalter und zum Auftreten bei Jugendlichen das Konzept der früh einsetzenden Schizophrenie als fortschreitende neurologische Entwicklungsstörung mit frühen und späten Entwicklungsstörungen stützen.

## **2.9 Fragestellung und Hypothesen**

Die dargestellten Studien geben Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen reduziertem Hirnvolumen im PFC und im Hippocampus sowie der kognitiven Leistungsfähigkeit. Ebenso lassen die bisherigen Befunde einen Zusammenhang zwischen dem Ersterkrankungsalter und der kognitiven Leistungsfähigkeit vermuten.

Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, weitere empirische Evidenz zur Beantwortung der Frage zu liefern, ob es einen Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem Gehirnvolumen in den Bereichen des PFC sowie im Hippocampus bei schizophrenen Patienten gibt und ob dieser durch das Ersterkrankungsalter beeinflusst wird. Im Rahmen meiner Dissertation möchte ich daher zuerst untersuchen, ob und inwieweit ein Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem Gehirnvolumen in den Arealen des PFC sowie im Hippocampus bei Patienten mit Schizophrenie besteht. Daraufhin

soll untersucht werden, ob und inwieweit das Ersterkrankungsalter diesen Zusammenhang moderiert.

Meine Untersuchung/Betrachtung geht von folgenden Hypothesen aus:

#### Hypothese 1

H0: Das Volumen der grauen Substanz in den Arealen des PFC sowie im Hippocampus bei Personen mit einer Schizophrenieerkrankung ist nicht signifikant kleiner im Vergleich zu gesunden Probanden.

H1: Das Volumen der grauen Substanz in den Arealen des PFC sowie im Hippocampus bei Personen mit einer Schizophrenieerkrankung ist signifikant kleiner im Vergleich zu gesunden Probanden.

#### Hypothese 2

H0: Die kognitive Leistung ist bei den Personen mit einer Schizophrenieerkrankung nicht signifikant geringer im Vergleich zu gesunden Probanden.

H1: Die kognitive Leistung ist bei den Personen mit einer Schizophrenieerkrankung signifikant geringer im Vergleich zu gesunden Probanden.

#### Hypothese 3

H0: Das Volumen der grauen Substanz im PFC und Hippocampus bei Patienten mit einer Schizophrenieerkrankung korreliert nicht (positiv) mit der kognitiven Leistungsfähigkeit.

H1: Das Volumen der grauen Substanz im PFC und Hippocampus bei Patienten mit einer Schizophrenieerkrankung korreliert (positiv) mit der kognitiven Leistungsfähigkeit.

#### Hypothese 4

H0: Das Ersterkrankungsalter bei Schizophrenieerkrankten moderiert nicht den vermuteten positiven Zusammenhang zwischen der grauen Substanz in beiden Arealen (PFC, Hippocampus) und der kognitiven Leistungsfähigkeit.

H1: Das Ersterkrankungsalter bei Schizophrenieerkrankten moderiert den vermuteten positiven Zusammenhang zwischen der grauen Substanz in beiden Arealen (PFC, Hippocampus) und der kognitiven Leistungsfähigkeit.

### **3. Material und Methoden**

Die folgenden Abschnitte erläutern die Erhebung der in dieser Arbeit verwendeten Daten. Die eingesetzten Erhebungsinstrumente und das Verfahren sowie das Vorgehen der statistischen Datenanalyse werden ausführlich dargestellt.

#### **3.1 Datenerhebung**

Unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Kühn und Prof. Dr. med. Gallinat wurden im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie an schizophrenen Patienten die Daten für die vorliegende Arbeit erhoben. Das durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SFB 936 finanzierte Forschungsvorhaben ist die Untersuchung der Hauptfragestellung „Steigerung der Kopplung neuronaler Aktivität und strukturellen Plastizität bei Menschen mit Schizophrenie durch Training mit Videospielen“. Die Studienteilnehmer durchlaufen bei Studieneinschluss eine Gesamtuntersuchungszeit von ca. vier bis sechs Stunden, aufgeteilt auf drei geteilte Testsitzungen (eine Stunde MRT, zwei bis drei Stunden neurokognitive Testungen, ein bis zwei Stunden klinische Interviews). Die Trainingsdauer beträgt dabei insgesamt zwei Monate mit einer täglichen Beschäftigungsdauer des Mediengerätes von 30 min. Insgesamt gibt es drei Testzeitpunkte, die jeweils acht Wochen voneinander getrennt sind, indem diese Untersuchungen erneut und im Follow-up durchgeführt werden. Die verwendeten Daten in der vorliegenden Arbeit gehen ausschließlich auf den ersten Testzeitpunkt im Erhebungszeitraum von Juli 2016 bis November 2018 ein. Diese Arbeit umfasst Daten von insgesamt  $n = 141$  Testpersonen. Zu Beginn der Datenerhebung erfolgte die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien der Schizophreniepatienten sowie der gesunden Kontrollgruppe durch eingewiesene Mitarbeiter der Trainingsstudie.

##### **3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden für die Patientengruppe sowie in die gesunde Kontrollgruppe Männer und Frauen im Alter zwischen 18-55 Jahren eingeschlossen. Die Zielgruppe für die Patientengruppe der Studie waren klinisch stabile Patienten/innen nach dem ICD-10 (Dilling und Freyberger, 2016) mit mindestens einer schizophrenen Episode im Leben und mit vorhandener Restsymptomatik. Komorbide majore psychiatrische Erkrankungen, signifikanter Alkohol- und Substanzmissbrauch im Jahr zuvor, signifikante somatische und neurologische Erkrankungen, vorherige Elektrokrampftherapien, klinisch relevante Anämien sowie vorheriges exzessives Videospielverhalten in den letzten sechs Monaten vor Studienbeginn (mehr als durchschnittlich eine Stunde am Tag) führten zu einem Ausschluss

aus der Studie. Zusätzlich gehören MRT-Kontraindikationen wie Schwangerschaft, Platzangst oder Metalle im Körper zu den allgemeinen Ausschlusskriterien. Für die Kontrollgruppe wurden gesunde Personen ohne neurologische oder psychiatrische Erkrankungen mit in die Studie eingeschlossen.

### **3.1.2 Rekrutierung der Versuchsperson**

Die Patienten wurden hauptsächlich in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Hamburg-Eppendorf rekrutiert. Mittels Aushängen von Werbeplakaten und über eBay-Kleinanzeigen wurden sowohl die gesunden Probanden als auch die Schizophreniepatienten für die Studie angeworben. Außerdem wurden auf der Spezialstation für Psychosen und Bipolare Störungen sowie der Krisentagesklinik für Jugendliche und junge Erwachsene mit Psychosen des UKE freiwillige Teilnehmer für die Studie rekrutiert.

### **3.2 Erhebungsinstrumente**

Die Erfassung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit wurde mittels der MATRICS Consensus Cognitive Battery (*MCCB*) (Nuechterlein und Green, 2006) durchgeführt. Um die Ausprägung des Störungsbildes der schizophrenen Psychopathologie festzuhalten, wurde in klinischen Interviews auf die *Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS)* (Kay et al., 1987) zurückgegriffen. Die Erfassung des Schweregrads der Schizophreniepatienten wurde mittels Clinical Global Impression of Severity Skala (CGI-S-Skala) eingeschätzt. Ebenfalls wurden in diesem Zusammenhang Daten bezüglich des Ersterkrankungsalters sowie zum Krankheitsverlauf in einem strukturierten Interview erhoben. Einführend werden im Folgenden die oben erwähnten Erhebungsinstrumente erläutert.

#### **3.2.1 Erhebungsinstrumente des Erkrankungsalters**

Im Rahmen des klinischen Interviews wurde der bisherige Störungsverlauf der Testpersonen anhand des Ersterkrankungsalters (in Jahren), die Einnahme von Antipsychotika sowie der Anzahl an psychotischen Episoden erfasst.

#### **3.2.2 MATRICS Consensus Cognitive Battery**

Im Rahmen der Measurement and Treatment Research To Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS), einem Projekt des National Institute of Mental Health, wurde ein standardisiertes Messinstrument entwickelt, um die kognitive Leistungsfähigkeit von Schizophreniepatienten erfassen zu können (Nuechterlein und Green, 2006). Diese Testbatterie untersucht in einer relativ kurzen Untersuchungsdauer von etwa 90 Minuten die

kognitiven Hauptdomänen, die eine hohe Relevanz für das Krankheitsbild der Schizophrenie oder für ähnliche psychiatrische Störungen darstellen. Dabei kommen zehn verschiedene Tests zum Einsatz. Die sieben kognitiven Domänen beinhalten: Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Vigilanz, Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses, schlussfolgerndes Denken und Problemlösen, verbales Lernen und visuelles Lernen sowie soziale Kognition. Der Fokus liegt in der vorliegenden Arbeit auf der neurokognitiven Leistungsfähigkeit, somit wurde der neurokognitive Gesamtwert der MCCB-Skala ohne Domäne der sozialen Kognition ausgewertet. Die zehn verschiedenen Tests sollen in einer bestimmten Reihenfolge durchgeführt werden, dies hat den Hintergrund, dass für den Einstieg mit einfacheren Aufgaben begonnen wird. Zusätzlich wechseln sich verbale und nonverbale Aufgaben ab. Die Hinweise zur Durchführung und Anweisungen der Aufgaben im Manual des MCCB (Nuechterlein und Green, 2006) wurden bei der Erhebung der Messdaten beachtet und detailgetreu umgesetzt. Im Folgenden werden die sechs neurokognitiven Domänen des MCCB aufgelistet, die bei der Datenerhebung eingeflossen sind.

#### **3.2.2.1 Verarbeitungsgeschwindigkeit**

Im MCCB dienen der Trail Making Test A (TMT-A), das Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS): Symbol Coding und der Category Fluency Test (Tiere) (Fluency) zur Ermittlung der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die kognitive Testbatterie startet mit dem TMT-A. Hierbei sollen die Studienteilnehmer die auf einem Blatt Papier abgebildeten Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Für die Bearbeitung besteht ein Zeitlimit von 300 Sekunden. Die Bewertung der Aufgabe erfolgt basiert auf der Bearbeitungsdauer in Sekunden. Dieser Test überprüft nicht nur die Verarbeitungsgeschwindigkeit, sondern auch die Fähigkeit des visuellen Scannens und visuomotorischen Trackings (Nuechterlein und Green, 2006).

Im BACS Symbol Coding Test aus dem Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Keefe, 1999) wird dem Studienteilnehmer ein Aufgabenblatt mit einem Lösungsschlüssel gezeigt, der die Zahlen von eins bis neun verschiedenen Phantasiesymbole zuordnet. In randomisierter Aufführung befinden sich die Symbole auf dem restlichen Abschnitt des Blattes. Der Teilnehmer hat genau 90 Sekunden Zeit, den Symbolen die dazugehörige Zahl zuzuordnen. Jede richtige Zahl wird mit einem Rohwertpunkt versehen, jede falsche Zahl führt zu einem Abzug an der Gesamtzahl der fertiggestellten Items. Die maximal zu erreichende Gesamtpunktzahl beträgt 120 Rohwertpunkte. Dabei werden die

visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie Teile der Merkfähigkeit erfasst (Nuechterlein und Green, 2006). Mit dem Category Fluency Test kommt es zur Testung der verbalen Verarbeitungsgeschwindigkeit (Nuechterlein und Green, 2006). Für diesen Test muss der Teilnehmer innerhalb von 60 Sekunden so viele unterschiedliche Tiere wie möglich aufzählen. Die Anzahl an genannten Tieren bildet den Rohwert.

#### **3.2.2.2 Verbales Lernen**

Der Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR, Brandt und Benedict, 2001) erfasst die verbale Lernfähigkeit. Der Testleiter liest dem Studienteilnehmer zwölf Wörter aus drei verschiedenen semantischen Kategorien vor. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, alle Wörter zu nennen, an die er sich erinnern kann. Dabei muss die Reihenfolge der Wörter nicht beachtet werden. Dieser Durchgang wird insgesamt dreimal wiederholt. Für jedes richtig wiedergegebene Wort gibt es jeweils einen Rohpunkt. Es werden alle Rohpunktwerte der Durchgänge miteinander addiert. Insgesamt kann der Proband einen Maximalwert von 36 Punkten erreichen.

#### **3.2.2.3 Visuelles Lernen**

Der Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) von Benedict (1997) stellt in der MCCB die Domäne für das visuelle Lernen dar. Der Studienteilnehmer bekommt in diesem Test zehn Sekunden lang ein Blatt vorgezeigt, auf dem sechs verschiedene geometrische Figuren sichtbar sind. Nach der Einprägungsphase (zehn Sekunden) wird der Studienteilnehmer aufgefordert, die präsentierten Formen bildgetreu und in der korrekten Platzierung auf einem leeren Blatt Papier nachzuzeichnen. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal mit denselben geometrischen Formen wiederholt. Der Studienteilnehmer kann eine maximale Punktzahl von 36 erzielen, wobei er in jedem der drei Durchgänge null bis zwölf Punkte erreichen kann. Die richtige Positionierung, die Exaktheit und die korrekte Form der gezeichneten Objekte fließen in die Bewertung mit ein und sind für die entsprechende Punkteverteilung relevant. Eine genaue Zeichnung mit der richtigen Platzierung wird mit zwei Punkten bewertet. Trifft nur die korrekte Zeichnung zu oder nur die richtige Platzierung der geometrischen Form, gibt es jeweils einen Punkt. Der Proband erhält keinen Punkt, wenn Zeichnungen fehlen oder es keine Übereinstimmung mit der vorgegebenen Zeichnung gibt.

#### **3.2.2.4 Arbeitsgedächtnis**

Die Messung des Arbeitsgedächtnisses erfolgt im MCCB anhand zwei verschiedener Tests. Der Wechsler Memory Scale Spatial Span (WMS) in der dritten Edition ist für die Erfassung



des nonverbalen Arbeitsgedächtnisses zuständig (Wechsler, 1997). Der Test überprüft diese Fähigkeit des Studienteilnehmers, indem der Teilnehmer sich an die richtige Reihenfolge von Blöcken und deren Platzierung erinnert. Auf dem WMS-Spatial-Span Brett befinden sich zehn verschiedene blaue Würfel, auf denen zusätzlich auf der zum Testleiter zugewandten Seite die Zahlen eins bis zehn notiert sind. In dieser Aufgabe tippt der Testleiter eine festgelegte Zahlenreihenfolge, die der Studienteilnehmer in der richtigen Reihenfolge im Anschluss wiederholen muss. Es werden zwei Durchgänge mit jeweils zwei Sequenzen pro Item durchgeführt. Dabei steigt die Länge der Sequenz bei den nachfolgenden Items an (Nuechterlein und Green, 2006). Im zweiten Teil des WMS besteht die Aufgabe des Studienteilnehmers darin, in umgekehrter Reihenfolge die zuvor vom Testleiter gezeigten Würfel zu berühren. Für jede korrekt nachgetippte Reihenfolge (vorwärts und rückwärts) gibt es ein Rohwertpunkt. Insgesamt können zwölf Rohwertpunkte vom Teilnehmer im WMS vorwärts und WMS rückwärts erreicht werden.

Die Domäne für das verbale Arbeitsgedächtnis in der MCCB stellt der Letter-Number Span Test von Gold und Kollegen (1997) dar. Der Testleiter liest eine Liste mit Buchstaben (A bis Z) und Zahlen (eins bis neun) ungeordnet vor. Die Aufgabe der Probanden besteht darin, zuerst die Zahlen von der kleinsten bis zur größten Zahl zu nennen sowie im Anschluss die Buchstaben alphabetisch zu sortieren (Nuechterlein und Green, 2006). Einen Rohwertpunkt gibt es bei jeder vollständigen und richtigen Wiedergabe einer Liste. Insgesamt können in dieser Testdomäne vierundzwanzig Rohwertpunkte erreicht werden.

### **3.2.2.5 Logisches Denken und Problemlösen**

Die Neuropsychological Assessment Batterie (NAB) dient zur Erfassung von kognitiven Fähigkeiten und Funktionen (Stern und White, 2003). Der Mazes-Test in der MCCB stellt einen Abschnitt der Domäne Exekutivfunktionen der NAB dar. Dieser Test ermittelt Aspekte des logischen Denkens und Problemlösens, wie das vorausschauende Verhalten, Impulskontrolle und Planungsverhalten (Nuechterlein und Green, 2006). Die NAB Mazes erfordert die Bearbeitung von sechs verschiedenen Labyrinthaufgaben, die im Schwierigkeitsgrad ansteigen. Jedes Labyrinth besitzt eine festgelegte maximale Bearbeitungszeit. Wird das Labyrinth in der vorgegebenen Zeit nicht abgeschlossen wird dies mit null Punkten bewertet. Wenn der Studienteilnehmer das Labyrinth innerhalb der maximal festgelegten Bearbeitungsdauer abschließt, wird die Zeit vom Testleiter in Sekunden notiert. Es werden Rohpunktwerte von eins bis fünf, je nach Bearbeitungsgeschwindigkeit, vergeben.

### **3.2.2.6 Aufmerksamkeit/Vigilanz**

Der Continuous Performance Test–Identical Pairs (CPT-IP, Cornblatt et al., 1988) misst die längerfristige fokussierte Aufmerksamkeit oder Vigilanz. Die Aufgabe des Probanden beinhaltet die Beobachtung einer Reihe von mehrstelligen Zahlen für eine kurze Zeit auf dem Computerbildschirm. In schneller Abfolge werden die Stimuli in drei Durchgängen in Form von zweistelligen, dreistelligen und vierstelligen Zahlen präsentiert. Die Probanden werden aufgefordert, bei zwei aufeinanderfolgenden gleichen Stimuli die linke Maustaste zu betätigen (Nuechterlein und Green, 2006). Es werden Zielreize, das sind identische Zahlen, sowie Füllreize (bspw. 2805 gefolgt von 5678) und Fangreize, die ähnlich, jedoch nicht identisch zur vorausgegangenen Zahl sind (bspw. 2805 gefolgt von 2801), überprüft.

Über die Auswertungsoption der CPT-IP-Software erfolgt die Auswertung des CPT-IP. Die Ergebnisse werden statistisch zusammengefasst und jede der drei Sequenzen (zweistellige, dreistellige und vierstellige Zahlen) erhält ein Sensitivity Index (D'Prime). Der D'Prime berücksichtigt sowohl die richtigen als auch die falschen Reaktionen auf die Reize (Cornblatt et al., 1988) und stellt ein Maß für die Sensitivität bei der Differenzierung der Reize dar. Das heißt, umso höher der D'Prime Wert ist, desto besser konnte der Proband identische Zahlen von ähnlichen Zahlenkombinationen unterscheiden.

### **3.2.2.7 Gütekriterien des MCCB**

Die zehn finalen Tests der MATRICS Consensus Cognitive Battery wurden in einer Studie mit  $n = 176$  schizophrenen Patienten hinsichtlich verschiedener Gütekriterien validiert (Nuechterlein et al., 2008).

Für die vorhandenen zehn Untertests in der Testbatterie wurden akzeptable Retest-Reliabilitäten von  $r = .69$  für den HVLRT bis hin zu  $r = .85$  für den BACS Symbol Coding Test gefunden. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient für die verschiedenen Tests des aktuellen MCCB beträgt .68 bis .85 (Nuechterlein et al., 2008).

### **3.2.3 Magnetresonanztomographie**

Die strukturellen MRT-Aufnahmen sind an einem Siemens Skyra 3T-Scanner (Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer Standard-32-Kanal-Kopfspule entstanden. Hierfür wurde eine dreidimensionale T1-gewichtete magnetisierungsaufbereitete Gradienten-Echo-Sequenz (MPRAGE) angewendet (TR = 2500 ms; Echozeit = 2,12 ms; TI = 1100 ms, Erfassungsmatrix = 240 x 241 x 194, Flip Winkel = 9°, 0,8 x 0,8 x 0,94 mm Voxelgröße) .

### **3.2.4 Vorverarbeitung und Berechnung der Hirnvolumina**

Um die Hirnvolumina der Schizophreniepatienten sowie die der gesunden Kontrollen zu schätzen, wurde eine voxelbasierte Morphometrie mittels Matlab (Version 2016b) und der CAT12 Toolbox (Version v1278, Gaser und Dahnke, 2016), welche eine Erweiterung der SPM12 Toolbox darstellt, durchgeführt (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat12/CAT12-Manual.pdf>). Hierfür wurden die CAT12 Standardeinstellungen verwendet.

CAT12 führt automatisch eine Neuausrichtung innerhalb des Subjekts (intrasubject realignment), eine Bias-Korrektur, Segmentierung und Normalisierung durch. Die Segmentierung in drei Voxelklassen (graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Zerebrospinalflüssigkeit (CSF)) wurde mittels adaptiver maximaler a posteriori-Segmentierung und partieller Volumensegmentierung durchgeführt. Die extrahierten GM-Karten wurden mit einem FWHM-Kernel von 8 mm geglättet.

Die Verarbeitung umfasste mehrere Stufen der Qualitätsprüfung: Die Bilder wurden vor der Verarbeitung visuell auf Artefakte untersucht. Dann wurde eine statistische Qualitätskontrolle basierend auf der Intersubjekthomogenität nach der Segmentierung durchgeführt. Weiterhin wurde pro Person ein totaler intrakranieller Volumenwert (TIV) ausgegeben, welcher anschließend als Kovariate in den statistischen Analysen verwendet wurde.

Für die Unterteilung der grauen Hirnmasse in verschiedene Regions-of-Interest (ROIs) wurde der Hammers Atlas verwendet (Hammers et al., 2003). Von theoretischem Interesse für die vorliegende Arbeit war das Hirnvolumen des Hippokampus und des PFC. Der Hippokampus (nachfolgend AVG Hippokampus) wurde als Mittelwert pro Person aus dem rechten und linken Hippokampus des Hammers Atlas berechnet. Für den PFC (nachfolgend AVG PFC) wurden pro Person folgende ROIs aus dem Hammers Atlas verwendet und gemittelt: superiorer frontaler Gyrus (links/rechts), mittelfrontaler Gyrus (links/rechts), inferior frontaler Gyrus (links/rechts) sowie der orbitofrontaler Gyrus (links/rechts).

### **3.3 Datenaufbereitung der Verhaltensdaten und statistische Analysen**

Verhaltensdaten – MCCB. Die Daten der MCCB wurden mittels computergestützter Auswertungssoftware aufbereitet. Es erfolgte eine Aufstellung der Gesamtwerte sowie eine Korrektur für Alter und Geschlecht der Testpersonen. Diese entspricht der Empfehlung zur Datenaufbereitung klinischer Studien nach Nuchterlein und Green (2006), die an Schizophreniepatienten Anwendung finden soll.

Für eine einheitliche Anpassung an eine T-Verteilung wurden die neun neurokognitiven Untertests von Rohwerten in T-Werte transformiert. In unserer Studie ist diese Verteilung durch einen Mittelwert von 50 bei einer Standardabweichung von zehn charakterisiert.

Zur Analyse der Daten wurden die Statistikprogramme JASP (JASP Team, 2019), Microsoft Excel und SPSS 23 von IBM (IBM Corp., 2015) herangezogen.

Hypothese 1 und 2: Um den Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz im Hippokampus sowie PFC und kognitive Leistungsfähigkeit zu untersuchen, dienten der Durchschnittswert vom Hirnvolumen im rechten und linken Hippokampus, der Durchschnittswert aller Hirnareale im PFC und der neurokognitive Gesamtwert als abhängige Variable. Das Gesamthirnvolumen, Alter, Geschlecht, und Bildungsjahre stellten die unabhängigen Variablen dar. Zur Überprüfung der Hypothese wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet. Diese Analyseform erlaubt es, Kovariaten zu kontrollieren. So wurde Geschlecht und Alter mit in die Analyse als Kovariate aufgenommen, um wichtige demografische Merkmale zu kontrollieren. Weiterhin diente auch das Gesamthirnvolumen als wichtige Kovariate für diese Analyse, weil die relative Größe der beiden ROIs zum Gesamtvolumen und nicht ihre absolute Größe für die Überprüfung der Hypothese von Interesse ist (d.h. auch Männer und Frauen unterscheiden sich im absoluten aber weniger im relativen Gesamthirnvolumen) (Luders und Toga, 2010).

Hypothese 3 und 4: Eine multiple lineare Regressionsanalyse wurde im Rahmen der Überprüfung der dritten Hypothese verwendet, um den Einfluss des Volumens der grauen Substanz im PFC sowie im Hippocampus auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei schizophrenen Patienten zu untersuchen. Die abhängige Variable war der neurokognitive Gesamtwert. Die unabhängigen Variablen waren der Durchschnittswert vom Hirnvolumen im rechten und linken Hippocampus sowie der Durchschnittswert aller Hirnareale im PFC. Als Kovariaten dienten Gesamthirnvolumen, Alter, Bildungsjahre und Geschlecht.

Die vierte Hypothese wurde ebenfalls mittels einer linearen multiplen Regressionsanalyse überprüft. Hierbei wurde untersucht, ob das Ersterkrankungsalter bei an einer Schizophrenie Erkrankten den vermuteten positiven Zusammenhang zwischen der grauen Hirnmasse in beiden Arealen (PFC, Hippocampus) und der kognitiven Leistungsfähigkeit moderiert.

Die unabhängigen Variablen waren der Durchschnittswert vom Hirnvolumen im rechten und linken Hippocampus sowie der Durchschnittswert aller Hirnareale im PFC. Als Kovariaten dienten Gesamthirnvolumen, Alter, Bildungsjahre und Geschlecht.

Die Moderatorvariabel stellte das Ersterkrankungsalter dar.

Das Signifikanzniveau für alle Berechnungen wurde auf  $p < 0.05$  gesetzt, entspricht demnach einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

#### 4. Ergebnisse

Im Folgenden werden nach einer kurzen Beschreibung der Stichprobe sowie der in dieser Arbeit verwendeten Skalen und Variablen (siehe Tabelle 1) die Ergebnisse der untersuchten Hypothesen präsentiert.

##### 4.1 Stichprobe

Die Gesamtstichprobe umfasste insgesamt 141 Teilnehmer, wobei 74 der gesunden Kontrollgruppe und 67 der Schizophreniegruppe angehörten. Da die Stichprobe Teil eines größeren, bereits bereinigten, Datensatzes war, wurden keine Patienten aus der Analyse ausgeschlossen.

Insgesamt waren 62 % Teilnehmer männlich ( $n = 88$ ) und 37 % weiblich ( $n = 52$ ). Der Mittelwert für das Alter lag bei 30.13 ( $SD \pm 8.27$ ) Jahren. Der Bildungsgrad der Teilnehmer wurde über die aufsummierte Anzahl der absolvierten Schul- und Ausbildungsjahre bestimmt und lag im Mittelwert bei 15.8 ( $SD \pm 3.9$ ).

Zur Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wurde die demographischen Daten in Tabelle 1 zusammengefasst. Im Alter sowie im Geschlecht unterschieden sich die Gruppen nicht, in der Anzahl der Bildungsjahre konnte hingegen ein signifikanter Gruppenunterschied gefunden werden.

*Tabelle 1: Demographie im Gruppenunterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Schizophreniegruppe, verglichen mittels t-Test und Mann-Withney U-Test*

Demographische Daten	Gesunde Kontrollgruppe	Schizophrenie-Gruppe	p-Wert
	n = 74	n = 67	
Alter	29.6 $\pm$ 7.5	30.8 $\pm$ 9,0	0.397
Geschlecht (n=Männer)	46 (63.9 %)	42 (62.7 %)	0.970
Bildungsjahre	16.5 $\pm$ 3.6	15.0 $\pm$ 4.2	0.034

Neben der Demographie wurden weitere für die Hypothesen relevante Variablen untersucht, um die beiden Gruppen beschreiben zu können. Zum einen wurde die kognitive Leistungsfähigkeit mittels des durch die MCCB gemessenen neurokognitiven Gesamtwerts

ermittelt, zum anderen verschiedene Hirnvolumenmessungen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

*Tabelle 2: Deskriptive Statistik der verwendeten Verhaltensdaten für die Stichprobe der gesunden Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten*

Kontrollgruppe (n = 74)							
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>Mdn</i>	<i>SD</i>	Schiefe	Kurtosis	<i>SE</i>
NG	72	47.74	48.00	8.50	-0.54	0.57	1.00
Total	74	1558.53	1562.30	139.53	-0.11	-0.45	16.22
GM	74	682.88	684.36	56.73	-0.05	0.78	6.59
AVG Hip	74	2.31	2.29	0.21	0.09	0.70	0.02
AVG PFC	74	19.44	19.12	1.95	0.24	1.07	0.23
Schizophreniegruppe (n = 67)							
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>Mdn</i>	<i>SD</i>	Schiefe	Kurtosis	<i>SE</i>
NG	59	38.05	36.00	10.67	0.35	-0.55	1.39
Total	67	1531.65	1549.16	148.29	-0.16	-0.53	18.12
GM	67	655.62	655.25	68.77	-0.22	-0.80	8.40
AVG Hip	67	2.22	2.22	0.26	-0.17	0.18	0.03
AVG PFC	67	18.53	18.72	2.28	-0.20	-0.75	0.28
Onset age	67	21.05	20.50	8.88	-0.15	1.20	1.09

*Anmerkungen: n = Stichprobengröße, M = Mittelwert, Mdn = Median, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, NG = neurokognitiver Gesamtwert (MCCB), Total = Gesamthirnvolumen, GM = Gehirnvolumen der grauen Substanz, AVG Hip = Durchschnittswert vom Hirnvolumen im rechten und linken Hippocampus, AVG PFC = Durchschnittswert aller Hirnareale im präfrontalen Kortex, Onset age = Ersterkrankungsalter in der Schizophreniegruppe*

## 4.2 Überprüfung der Hypothesen

### 4.2.1 Erste Hypothese

*Hippocampus*: Es konnte kein Unterschied im Volumen der grauen Substanz des Hippocampus (AVG Hip) zwischen gesunden Kontrollpersonen und Personen mit einer schizophrenen Erkrankung ( $F(1,134) = 3.101, p = .081$ ) gefunden werden.

Die Kovariaten Gesamtvolumen des Gehirns ( $F(1,134) = 45.668, p < .001$ ) sowie Alter ( $F(1,134) = 5.076, p = .026$ ) zeigten hingegen einen signifikanten Zusammenhang mit dem Volumen der grauen Substanz des Hippocampus. Je jünger eine Person war und je größer das Gesamtgehirnvolumen, desto größer war auch das Hippokampusvolumen. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Hippokampusvolumen ( $F(1,134) = 0.042, p = 0.838$ ).

*Präfrontalkortex*. Der Mittelwert im Volumen der grauen Substanz des PFC in der Kontrollgruppe unterschied sich nicht signifikant vom Mittelwert der Schizophreniegruppe ( $F(1,134) = 3.464, p = .065$ ). Auch hier konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden. Das Gesamtvolumen des Gehirns zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Volumen der grauen Substanz des PFC ( $F(1,134) = 123.066, p < .001$ ) und mit dem Alter ( $F(1,134) = 67.645, p < .001$ ). Bei der demografischen Kontrollvariable Geschlecht ( $F(1,134) = 8.626, p = .004$ ) zeigte sich ebenso ein signifikanter Effekt.

### 4.2.2 Zweite Hypothese

Für die zweite Hypothese sollte überprüft werden, ob sich die kognitive Leistungsfähigkeit der beiden Gruppen, gemessen am Gesamtrohwert der MCCB, unterscheidet. Hier konnte die Nullhypothese verworfen werden, da die Kontrollgruppe ein signifikant besseres Ergebnis im MCCB erreichte als die Schizophreniegruppe ( $F(1,134) = 28.839, p < .001$ ).

Bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit gab es weder beim Geschlecht ( $F(1,134) = 0.228, p = .634$ ), noch beim Alter ( $F(1,134) = 1.322, p = .252$ ) oder bei den Bildungsjahren ( $F(1,134) = 2.365, p = .127$ ) einen signifikanten Einfluss.

### 4.2.3 Dritte Hypothese

Im Rahmen der dritten Hypothese wurde in einem multiplen Regressionsmodell mittels linearer Regressionsanalyse der Einfluss des Volumens der grauen Substanz im PFC sowie im Hippocampus auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei schizophrenen Patienten

untersucht. Vermutet wurde, dass, je größer die jeweiligen Hirnvolumina waren, desto besser die Teilnehmer in den kognitiven Tests abgeschnitten haben.

Das gesamte Regressionsmodell ( $F(6, 123) = 1.77, p = .111$ ) erlangte keine Signifikanz auf einem 5%-Niveau. Keiner der beiden Prädiktoren (AVG Hippocampus  $p > .19$ ; AVG PFC  $p > .98$ ) zeigte eine signifikante Varianz in der kognitiven Leistungsfähigkeitsvariable auf. Die Nullhypothese wurde somit bestätigt, weder das Hippokampusvolumen noch das Volumen des PFC hatten einen signifikanten Einfluss auf die kognitive Leistung schizophrener Patienten.

Lediglich die Bildungsjahre korrelierten positiv mit der kognitiven Leistungsfähigkeit ( $t(6, 123) = 2.30, p < .023$ ). Je mehr Bildungsjahre, desto bessere Testergebnisse in der MATRICS. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die einzelnen Prädiktoren und Kontrollvariablen des Regressionsmodells.

*Tabelle 3: Ergebnisse der linearen multiplen Regressionsanalyse des Volumens der grauen Hirnmasse im PFC sowie des Hippocampus auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen mit einer Schizophrenie*

	<i>b</i>	<i>SE(b)</i>	$\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>
AVG PFC	0.019	0.755	.004	0.026	.980
AVG Hip	6.858	5.233	.152	1.310	.192
Total	0.003	0.013	.042	.252	.801
Bildungsjahre	0.557	0.242	.203	2.299	.023
Geschlecht	0.747	2.673	.034	.280	.780
Alter	0.068	0.145	.053	.469	.640

*Anmerkungen.*  $R^2 = .079$  ( $n = 129, p = .111$ ). AVG PFC = Durchschnittswert aller Areale im PFC, AVG Hip = Durchschnittswert vom Hirnvolumen im rechten und linken Hippocampus, Total = Gesamthirnvolumen.

#### 4.2.4 Vierte Hypothese

Es besteht keine Evidenz, dass das Volumen der grauen Substanz im PFC sowie im Hippocampus bei schizophrenen Patienten positiv mit der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert. Somit wurde die vierte Hypothese, dass das Ersterkrankungsalter einen signifikanten Einfluss darauf einnimmt, verworfen.



## **5. Diskussion**

In der bisherigen Forschungsliteratur wurden kognitive Defizite als eines der Kernmerkmale sowie Frühzeichen der Schizophrenie aufgezeigt (Heinrichs und Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately et al., 2009; Schaefer et al., 2013). Neben dem Ersterkrankungsalter wurde auch ein verringertes Volumen der grauen Hirnsubstanz im PFC sowie Hippocampus in seiner Beziehung zur kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht. Hinsichtlich dieser Zusammenhänge fand man stark inkonsistente Befunde.

Ziel der vorliegenden Studie war es, weitere empirische Evidenz zur Beantwortung der Frage zu liefern, ob es einen Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem Gehirnvolumen in den Bereichen des PFC sowie im Hippocampus bei schizophrenen Patienten gibt und ob dieser durch das Ersterkrankungsalter beeinflusst wird. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen zu den einzelnen Hypothesen genauer diskutiert.

### **5.1 Erste Hypothese**

In der ersten Hypothese der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob schizophrene Patienten im Vergleich zu Gesunden ein niedrigeres Volumen der grauen Substanz im PFC sowie im Hippokampus aufweisen. Dies konnte nicht bestätigt werden, da sich das Volumen beider Gruppen nicht signifikant voneinander unterschied. Neben zahlreichen Studien, die einen solchen Unterschied empirisch nachweisen konnten (Kühn et al., 2012; Klär et al., 2010; Shepherd et al., 2012; Steen et al., 2006; Nakamura et al., 2004, 2008; Bachmann et al., 2004), gibt es jedoch auch Studien, die solche Hirnvolumenunterschiede in den untersuchten Gruppen nicht finden konnten (Kuo und Pogue-Geile, 2019).

Die umfassende Metaanalyse von 246 Studien, welche in der Zwischenzeit im Jahr 2019 erschienen ist, deckte sich mit unseren Ergebnissen (Kuo und Pogue-Geile, 2019).

Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Volumenunterschied im PFC und im Hippokampus bei Schizophreniepatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gefunden werden (Kuo & Pogue-Geile, 2019). Kuo und Pogue-Geile (2019) untersuchten in ihrer Metaanalyse 13 verschiedene Hirnregionen, wobei sie in den kortikalen sowie subkortikalen Volumen keine signifikanten Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und gesunder Kontrollgruppe finden konnten.

Ein weiterer Grund, warum in der vorliegenden Studie der Volumenunterschied nicht gefunden werden konnte, könnte daran liegen, dass ausschließlich Patienten ohne Komorbiditäten eingeschlossen wurden.

Studien in der Vergangenheit zeigten beispielsweise, dass insbesondere Cannabiskonsum und Medikamenteneinnahme einen großen Einfluss auf die Volumenänderung bei Schizophreniepatienten haben können (Rais et al., 2008; Navari & Dazzan, 2009). Cannabiskonsum stellt bei diesen Patienten mit einer Prävalenz von 28 bis zu 50 % laut Green und Kollegen (2004) sowie Boydell und Kollegen (2006) ein häufiges Phänomen darstellt. Rais und Kollegen fanden heraus, dass schizophrene Patienten, die Cannabis konsumieren eine größere Reduktion des Volumens der grauen Substanz verzeichneten als nicht konsumierende Patienten.

Es sei anzunehmen, dass Patienten in unserer Stichprobe kein Cannabis konsumierten, da es ein Ausschlusskriterium war, was ein Grund für die nicht vorhandene Reduktion der Hirnvolumina sein könnte.

Kritisch zu betrachten sind daher vergangene Studien, die einen Hirnvolumenunterschied zwischen Schizophreniepatienten und gesunder Kontrollgruppe gefunden haben. Hierbei könne auch der erhöhte Cannabiskonsum bei Schizophreniepatienten im Rahmen eines systematischen Bias zum gefundenen Hirnvolumenunterschied geführt haben.

Demzufolge stellt für eine bessere Objektivierbarkeit und Vergleichbarkeit die detaillierte Erfassung bezüglich Behandlungsdauer, regelmäßigen Medikamenteneinnahme, Medikationsgruppe, weiterer anderer psychiatrischer Erkrankungen bzw. Komorbiditäten insbesondere für heterogene Stichproben eine enorme Relevanz dar.

Ein weiterer möglicher Grund für den fehlenden Volumenunterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe könnte in einem Selektionsbias bestehen und sich nur bestimmte Patienten für ein Training mit einem Mediengerät interessieren (dies wurde im Rahmen der Rekrutierung in der Hauptstudie verlangt).

## **5.2 Zweite Hypothese**

In der zweiten Hypothese wurde die kognitive Leistung zwischen Personen mit einer Schizophrenieerkrankung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass an einer Schizophrenie erkrankte Menschen signifikant schlechter in der kognitiven Testbatterie abschnitten als gesunde Probanden, sodass die Nullhypothese verworfen werden konnte.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Studien (Mesholam-Gately et al., 2009; Schaefer et al., 2013; Fatouros-Bergman et al., 2014; McCleery et al., 2014; Zhang et al., 2019). McCleery und Kollegen (2014) haben beispielsweise MCCB Daten von 105 Schizophreniepatienten mit einer ersten psychotischen Episode mit 105

Schizophreniepatienten im chronischen Stadium sowie mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und ausgewertet. Dabei zeigten alle Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikante Beeinträchtigungen in allen Domänen der MCCB.

Neurokognitive Defizite sind eines der Kernmerkmale sowie gelten auch als Frühzeichen einer Schizophrenie (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately et al., 2009; Schaefer et al., 2013). In einer großen Metaanalyse aus China zeigten sich in allen Domänen und Subdomänen signifikante Differenzen hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten, die sich in der ersten Krankheitsepisode befanden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Zhang et al., 2019). Fatouros-Bergman und Kollegen (2014) fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass Schizophreniepatienten bereits in frühen Stadien der Erkrankung ohne bisherige Medikation mit Antipsychotika neurokognitive Defizite vorwiesen. Dies deutet darauf hin, dass die kognitiven Defizite bei den Personen mit Schizophrenie bereits in den frühen Stadien auftreten können.

### **5.3 Dritte Hypothese**

Im Rahmen der dritten Hypothese wurde untersucht, ob das Volumen der grauen Substanz im PFC sowie des Hippokampus bei Patienten mit einer Schizophrenie positiv mit der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert. Hierbei sollte somit herausgefunden werden, ob bei einem größeren Hirnvolumen eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit bei schizophrenen Patienten zu erwarten ist.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Die Alternativhypothese wurde somit verworfen, die Nullhypothese wurde angenommen.

Im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen stehen Untersuchungen von Ortiz-Gil und Kollegen (2011). In diesen zeigten die Teilnehmer mit einer Schizophreniediagnose zwar typische strukturelle bildgebende Befunde, die mit der Erkrankung assoziiert werden. Dazu zählen reduziertes Hirnvolumen, reduziertes Volumen der grauen Substanz und erweiterte Seitenventrikel. Allerdings gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Hirnvolumina bei Schizophreniepatienten mit kognitiven Funktionseinschränkungen im Vergleich zu Schizophreniepatienten ohne kognitive Einschränkungen (Ortiz-Gil et al., 2011).

Nichtsdestotrotz lassen sich in der Literatur reichlich Studien finden, die den vermuteten Zusammenhang zwischen Kognition und Hirnvolumina bei Patienten mit Schizophrenie finden (Guo et al., 2014; Wojtalik et al., 2017). Das heißt, die Studie finden Evidenz für einen Zusammenhang zwischen reduziertem Hirnvolumen und verminderten kognitiven Fähigkeiten. So fanden Guo und Kollegen 2014 in ihren Untersuchungen heraus, dass bei

von Antipsychotika behandlungsnaiven Patienten in der Erstmanifestation einer Schizophrenie ein geringeres Volumen an grauer Substanz im Hippocampus bestand. Zusätzlich wurde dies mit schlechterer kognitiver Leistung im Arbeitsgedächtnis sowie im verbalen und visuellen Lernen assoziiert. In einer weiteren Studie schlossen Schizophreniepatienten in den kognitiven Domänen der MATRICS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe schlechter ab (McCleery et al., 2014). Diese Befunde stützen die Idee, dass Patienten insbesondere nach Erstmanifestation einer Schizophrenie an breiten kognitiven Defiziten leiden (Keefe et al., 2005).

In einer weiteren Metaanalyse über neuronale Korrelate bei Schizophreniepatienten fand man heraus, dass ein besseres funktionelles Ergebnis mit größeren Volumen der grauen Substanz des fronto-limbischen und Gesamthirnvolumen sowie mit kleineren Ventrikeln assoziiert wurden (Wojtalik et al., 2017).

Ziel unserer Studie war es, einen Erklärungsansatz im verminderten Hirnvolumen für die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Schizophreniepatienten zu finden. In unseren Ergebnissen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Hirnvolumina im PFC und Hippokampus zwischen Schizophreniepatienten und gesunden Probanden nachgewiesen werden, sodass anhand dieser Daten kognitive Defizite nicht mit einem verminderten Hirnvolumen assoziiert werden konnten.

Um diese Fragestellung abschließend klären zu können, benötigt es weiterer wissenschaftlicher Evidenz anhand größerer Datensätze mit vermutlich einer größeren Breite an Krankheitsausprägung.

#### **5.4 Vierte Hypothese**

Da die dritte Hypothese nicht bestätigt werden konnte, dass ein Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und kognitiver Leistungsfähigkeit bestünde, musste die vierte Hypothese verworfen werden.

In diesem Fall konnte nicht untersucht werden, ob das Alter der Erstmanifestation einer Schizophrenie einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Kognition und Hirnvolumen habe. Die Annahme, dass die früh einsetzende Schizophrenie als fortschreitende neurologische Entwicklungsstörung zu betrachten ist, konnte somit nicht näher evaluiert werden (Arango et al., 2008).

## **5.5 Limitationen und kritische Betrachtung**

Bei der vorliegenden Arbeit müssen bei der Interpretation der Ergebnisse verschiedene Limitationen in Betracht gezogen werden. Im Folgenden wird dazu die in dieser Arbeit verwendeten Stichprobe diskutiert. Außerdem werden Einschränkungen und Mängel der verwendeten Erhebungsinstrumente aufgezeigt.

### **5.5.1 Stichprobe**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass in die Analyse der Daten keine Differenzierung der Schizophreniepatienten in Krankheitsstadien oder unterschiedlichen Episoden stattfand.

Weiterhin ist ein direkter Vergleich mit Studien, die nur Schizophreniepatienten ohne Vormedikation in der ersten Episode oder Erkrankungen mit einem Verlauf von unter zwei Jahren eingeschlossen haben, mit unserer Stichprobe nur eingeschränkt möglich. Das liegt daran, dass die vorliegende Stichprobe heterogen in Bezug auf die Ausprägung der Symptome und des Krankheitsverlaufes ist: Auf der Spezialstation für Psychosen des UKE wurden die Probanden direkt rekrutiert, wobei sich mehr als die Hälfte der schizophrenen Patienten bei Erfassung der Daten in einer vollstationären Behandlung befanden. Die Differenzierung hinsichtlich des Krankheitsverlaufes der eingeschlossenen Patienten zwischen einmaliger psychotischer Episode und chronischem Krankheitsverlauf fand nicht statt. Weiterhin war die Stichprobe bezüglich der Einnahme von Neuroleptika heterogen und es erfolgte keine detaillierte Erfassung der Behandlungsdauer. Es gibt Studien, die Hinweise dazu liefern, dass die Einnahme von Antipsychotika großen Einfluss auf die Volumenveränderung der grauen Substanz hat (Navari & Dazzan, 2009).

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass sich der Effekt der Volumenreduktion mit einer homogenen Patientengruppe (im Vergleich zur Kontrollgruppe) gegebenenfalls eher hätte nachweisen lassen können.

### **5.5.2 Untersuchungsdesign**

In der vorliegenden Arbeit liegt eine Querschnittserhebung vor. Die ermittelten Ergebnisse lassen daher nur eine korrelative Interpretation zu und geben keinen Hinweis über die Kausalität der Zusammenhänge. Der Einschluss der schizophrenen Patienten in der vorliegenden Arbeit erfolgte nur bei fehlender Substanzmittelabhängigkeit, mit Ausnahme der Nikotinabhängigkeit. Eine systematische Datenerhebung bezüglich des bisherigen Konsums von psychotropen Substanzen der Patienten über die Lebensspanne wurde aber nicht durchgeführt. Daher fand keine Berücksichtigung der langfristigen Einnahme von

psychotropen Substanzen bei der Analyse der Fragestellung statt. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Dauer sowie Anzahl der Medikation der schizophrenen Patienten nicht kontrolliert wurde. Die Relevanz der Einnahme von Neuroleptika zeigt sich in verschiedenen Studien (Steen et al., 2006; Navari & Dazzan, 2009; Moncrieff & Leo, 2010; Boonstra et al., 2011; Veijola et al., 2014). Einige Befunde legen nahe, dass Antipsychotika regional und nicht global auf das Gehirn wirken und zu volumetrischen Veränderungen (Reduktionen vom Volumen der grauen Substanz) führen können (Navari & Dazzan, 2009). Insbesondere stellten die Autoren fest, dass das Ausmaß der Reduktion bei Gebrauch von typischen Antipsychotika im Vergleich zu atypischen größer war. Weiter beschreiben mehrere Autoren, dass die Antipsychotika sowohl zur Verringerung als auch zur Erhöhung des Volumens der grauen Substanz führen können (Navari & Dazzan, 2009; Moncrieff & Leo, 2010; Boonstra et al., 2011). Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Dauer der Medikamenteneinnahme ein zusätzlicher Faktor sein könnte, der Einfluss auf das Volumen hat. In dieser Arbeit kann ein solcher Einfluss aufgrund fehlender Daten jedoch nicht evaluiert werden.

## **5.6 Resümee und Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss des Volumens der grauen Substanz im PFC und im Hippocampus auf die kognitive Leistungsfähigkeit der schizophrenen Patienten untersucht werden. Es konnte aufgezeigt werden, dass die kognitive Leistungsfähigkeit der Schizophreniegruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert war. Dennoch konnte, stimmig zum aktuellen wissenschaftlichen Konsens, kein Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz im PFC und im Hippocampus zur kognitiven Leistungsfähigkeit gefunden werden. Um zukünftig einen Zusammenhang von unterschiedlichen hirnstrukturellen Regionen auf die Kognition zu erhalten, ist es einerseits wichtig, eine größere und homogenere Patientengruppen, andererseits aber auch mehr unterschiedliche Einflussfaktoren (wie beispielsweise Compliance) zu ermitteln.

## **6. Zusammenfassung**

Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, welche Auswirkungen das Volumen der grauen Substanz im PFC sowie Hippocampus bei schizophrenen Patienten auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat und ob das Erkrankungsalter den vermuteten Zusammenhang moderiert. Für die Studie wurden Männer und Frauen im Alter von 18-55 Jahren in die Patienten- sowie in die gesunde Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Gesamtstichprobe umfasste insgesamt  $n = 141$  Untersuchungsteilnehmer, wovon  $n = 74$  der gesunden

Kontrollgruppe angehörten und  $n = 67$  der Patientengruppe mit Schizophrenie. Die Einschlusskriterien für die Patientengruppe der Studie waren klinisch stabilisierte Patienten/innen mit einer Schizophrenie laut ICD-10, die mindestens eine schizophrene Episode im Leben hatten und keine sonstigen komorbiden Störungen aufwiesen. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde anhand der neurokognitiven Testbatterie MATRICS, das Hirnvolumen mittels T1 gewichteter MRT Daten und das Ersterkrankungsalter anhand eines klinischen Interviews erfasst. Eine Kovarianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied im Volumen der grauen Substanz des Hippocampus ( $p = 0.081$ ) und des PFC ( $p = 0.065$ ) zwischen gesunden Kontrollprobanden und Personen mit einer schizophrenen Erkrankung. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen gesunden Kontrollprobanden und Personen mit einer schizophrenen Erkrankung ( $p < 0.001$ ). In einem multiplen Regressionsmodell konnte kein signifikanter Einfluss des Volumens der grauen Substanz im PFC ( $p = 0.980$ ) sowie im Hippocampus ( $p = 0.190$ ) auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei schizophrenen Patienten gefunden werden. Abschließend ist zu erwähnen, dass keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz (im PFC und Hippocampus) und der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie dem Erkrankungsalter gefunden werden konnte. Trotz mehrerer positiven Studien gibt es noch keine einheitlichen Befunde, welche Hirnstrukturen bei schizophrenen Patienten ursächlich für die kognitiven Defizite sind, weshalb es hier weiterer Forschung an größeren Patientenkollektiven benötigt.

## 6.1 Abstract

This study investigated the effects of gray matter volume in the PFC and hippocampus on cognitive performance in schizophrenic patients and whether age at onset moderates the presumed relationship. For the study, men and women aged 18-55 years were included in the patient group as well as the healthy control group. The total sample included a total of  $n = 141$  study participants, of which  $n = 74$  were in the healthy control group and  $n = 67$  were in the patient group with schizophrenia. The inclusion criteria for the study patient group were clinically stabilized patients with schizophrenia according to ICD-10, who had at least one schizophrenic episode in their lifetime and had no other comorbid disorders. Cognitive performance was assessed using the MATRICS neurocognitive test battery, brain volume using T1-weighted MRI data, and age at first illness using a clinical interview. An analysis of covariance revealed no significant difference in hippocampal gray matter volume ( $p = 0.081$ ) and PFC volume ( $p = 0.065$ ) between healthy control subjects and individuals with schizophrenia. However, there was a significant difference in cognitive performance between healthy control subjects and subjects with schizophrenic disorder ( $p < 0.001$ ). In a multiple regression model, no significant influence of gray matter volume in the PFC ( $p = 0.980$ ) as well as in the hippocampus ( $p = 0.190$ ) on cognitive performance in schizophrenic patients was found. Finally, it should be mentioned that no evidence was found for a relationship between gray matter volume (in the PFC and Hippocampus) and cognitive performance and age of onset. Despite several positive studies, there are still no consistent findings as to which brain structures are causative for the cognitive deficits in schizophrenic patients, so further research on larger patient collectives is needed here.



## **7. Abkürzungsverzeichnis**

ACC	Anterioren Cingulären Cortex
APA	American Psychiatric Association
BACS	Brief Assesment of Cognition in Schizophrenia
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
CGI-S-Skala	Clinical Global Impression of Severity Skala
COS	Childhood-Onset-Schizophrenia
CPT	Continuous Performance Test
CPT-IP	Continuous Performance Test – Identical Pairs
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
D'Prime	Sensitivity Index
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EOS	Early-Onset-Schizophrenia
Fluency	Category Fluency: Animal Naming
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test-Revised
ICD-10	International Classification of Diseases

IKK	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
LOS	Late-Onset-Schizophrenia
MATRICS	Measurement and Treatment Research To Improve Cognition in Schizophrenia
MCCB	MATRICS Consensus Cognitive Battery
MRT	Magnetresonanztomographie
NAB	Neuropsychological Assessment Batterie
NIMH	National Institute of Mental Health
PFC	Präfrontaler Cortex
ROIs	Regions-of-Interest
TIV	Totaler intrakranieller Volumenwert
TMT	Trail Making Test
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WHO	World Health Organization
WMS	Wechsler Memory Scale Spatial Span

## 8. Literaturverzeichnis

Aleman, A., Hijman, R., De Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1358-1366.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5 Aufl.)*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.

Andreasen, N. C., Liu, D., Ziebell, S., Vora, A., & Ho, B. C. (2013). Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 170(6), 609-615.

Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia research*, 70(2-3), 117-145.

Antwerpes, F (2021). Prodromalstadium. DocCheck Flexikon.

WWW: <https://flexikon.doccheck.com/de/Prodromalstadium> (Stand: 28.05.2021, 16:15).

Arango, C., Moreno, C., Martínez, S., Parellada, M., Desco, M., Moreno, D., ... & Rapoport, J. (2008). Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 341-353.

Asarnow, R. F., & Karatekin, C. (2001). Neurobehavioral perspective. *Schizophrenia in children and adolescents*. Cambridge University Press, Cambridge, 135-167.

Bachmann, S., Bottmer, C., Pantel, J., Schröder, J., Amann, M., & Schad, M. E. L. R. (2004). MRI-morphometric changes in first-episode schizophrenic patients at 14 months follow-up.

Bandelow, B., Gruber, O., & Falkai, P. (2008). Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F2). *Kurzlehrbuch Psychiatrie*, 62-90.

Benedict, R. H. (1997). Brief Visual Memory Test-Revised: Professional Manual. *Odessa, FL: Psychological Assessment Resources*.

Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., ... & Geisler, S. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 549-559.

Boonstra, G., van Haren, N.E., Schnack, H.G., Cahn, W., Burger, H., Boersma, M., de Koon, B., Grobbee, D.E., Hulshoff, P.H., Kahn, R.S., 2011. Brain volume changes after withdrawal of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 31, 146–153.

Boydell J, Van Os J, Caspi A, Kennedy N, Giouroukou E, Fearon P, Farrell M, Murray RM. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychological medicine*. 2006 Oct;36(10):1441-6.

Brandt, J., & Benedict, R. H. (2001). *Hopkins verbal learning test--revised: professional manual*. Psychological Assessment Resources.

Caspar, F., Pjanic, I., & Westermann, S. (2018). *Klinische Psychologie*. Wiesbaden: Springer VS.

Cechnicki, A., Cichocki, Ł., & Franczyk-Glita, J. (2010). Consistency of symptomatic dimensions of schizophrenia in a 12 year follow-up study. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 4, 29-36.

Chan, R. C., Chen, E. Y., & Law, C. W. (2006). Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia. *Schizophrenia research*, 82(1), 51-64.

Cornblatt, B. A., Risch, N. J., Faris, G., Friedman, D., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry research*, 26(2), 223-238.

Cornblatt, B. A., Lenzenweger, M. F., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1989). The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry research*, 29(1), 65-85.

Cornblatt, B. A., & Keilp, J. G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 20(1), 31-46.

DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Kurzfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019, (Online).[https://www.dgppn.de/\\_Resources/Persistent/43ca38d4b003b8150b856df48211df68e412d9c9/038-009k\\_S3\\_Schizophrenie\\_2019-03.pdf](https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/43ca38d4b003b8150b856df48211df68e412d9c9/038-009k_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf) (Stand: 24.08.2021, 12:55).

Dilling, H., & Freyberger, H. (2016). Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Bern: Hogrefe.

Exner, C. (2008). Gedächtnis—Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 252-269). Springer, Berlin, Heidelberg.

Fähndrich, E., & Stieglitz, R. D. (1989). *Leitfaden zur Erfassung des psychopathologischen Befundes: halbstrukturiertes Interview anhand des AMDP-Systems*. Hogrefe Verlag.

Falkenburg, J., & Tracy, D. K. (2014). Sex and schizophrenia: a review of gender differences. *Psychosis*, 6(1), 61-69. doi:10.1080/17522439.2012.733405

Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., & Farde, L. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 158(1-3), 156-162.

Fletcher, P. C., & Henson, R. N. A. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124(5), 849-881.

Gaebel, W., Wölwer, W., & Robert-Koch-Institut. (2010). *Schizophrenie*. Robert-Koch-Inst..

Gaser, C., & Dahnke, R. (2016). CAT-a computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data. *Hbm*, 2016, 336-348.

- Gilvarry, C. M., Russell, A., Jones, P., Sham, P., Hemsley, D., & Murray, R. M. (2001). Verbal fluency in patients with schizophrenia and affective psychoses and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 31(4), 695-704.
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 54(2), 159-165.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness*. Washington, DC, 71-82.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, Clark WS, HGDH Research Group. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia research*. 2004 Feb 1;66(2-3):125-35.
- Guo, X., Li, J., Wang, J., Fan, X., Hu, M., Shen, Y., ... & Zhao, J. (2014). Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naïve, first-episode patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 152(2-3), 339-343.
- Hahlweg, K. (2009). Schizophrenie. In *Lehrbuch der Verhaltenstherapie* (pp. 407-434). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Hammers, A., Allom, R., Koepp, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., ... & Duncan, J. S. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human brain mapping*, 19(4), 224-247.
- Hayes, N. (1995). *Kognitive Prozesse - eine Einführung*. In J. Gerstenmaier (Hrsg.), *Einführung in die Kognitionspsychologie* (S. 11 - 40). München: Ernst Reinhardt Verlag.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426.

Huang, M., Huang, Y., Yu, L., Hu, J., Chen, J., Jin, P., & Xu, Y. (2016). Relationship between negative symptoms and neurocognitive functions in adolescent and adult patients with first-episode schizophrenia. *BMC psychiatry*, 16(1), 344.

IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Janoutová, J., Janáčková, P., Šerý, O., Zeman, T., Ambroz, P., Kovalová, M., & Janout, V. (2016). Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters*, 37(1), 1-8.

JASP Team (2019). JASP (Version 0.11.1) [Computer software].

Kathmann, N., & Reuter, B. (2008). Aufmerksamkeit—Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 166-179). Springer, Berlin, Heidelberg.

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261-276.

Keefe, R. S. (1999). *Brief assessment of cognition in Schizophrenia BACS*. Duke University Medical Center: NeuroCog Trials.

Keefe RSE (2000) Working memory dysfunction and its relevance in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey PD (eds) *Cognition in schizophrenia: characteristics, correlates, and treatment*. Oxford University Press, Oxford, pp 16–49.

Keefe, R. S., Eesley, C. E., & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 57(6), 688-691.

Klär, A. A., Ballmaier, M., Leopold, K., Häke, I., Schaefer, M., Brühl, R., & Gallinat, J. (2010). Interaction of hippocampal volume and N-acetylaspartate concentration deficits in schizophrenia: a combined MRI and 1H-MRS study. *Neuroimage*, 53(1), 51-57.

- Kühn, S., Musso, F., Mobascher, A., Warbrick, T., Winterer, G., & Gallinat, J. (2012). Hippocampal subfields predict positive symptoms in schizophrenia: first evidence from brain morphometry. *Translational psychiatry*, 2(6), e127-e127.
- Kuo, S. S., & Pogue-Geile, M. F. (2019). Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 98, 85-94.
- Lang, U. E., Puls, I., Müller, D. J., Strutz-Seebohm, N., & Gallinat, J. (2007). Molecular mechanisms of schizophrenia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 20(6), 687-702.
- Laurent, A., Saoud, M., Bougerol, T., d'Amato, T., Anchisi, A. M., Biloa-Tang, M., & Rochet, T. (1999). Attentional deficits in patients with schizophrenia and in their non-psychotic first-degree relatives. *Psychiatry research*, 89(3), 147-159.
- Lincoln, T., & Heibach, E. (2017). *Psychosen*. Hogrefe Verlag.
- Löhrs, L., & Hasan, A. (2018). Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf der Schizophrenie. *PSYCH up2date*, 12(06), 467-481.
- Luders, E., & Toga, A. W. (2010). Sex differences in brain anatomy. *Progress in brain research*, 186, 2-12.
- McCarley, R. W., Shenton, M. E., O'donnell, B. F., & Nestor, P. G. (1993). Uniting Kraepelin and Bleuler: the psychology of schizophrenia and the biology of temporal lobe abnormalities. *Harvard Review of Psychiatry*, 1(1), 36-56.
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., ... & Nuechterlein, K. H. (2014). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophrenia research*, 157(1-3), 33-39.



- Mehler, C., & Warnke, A. (2002). Structural brain abnormalities specific to childhood-onset schizophrenia identified by neuroimaging techniques. *Journal of neural transmission*, 109(2), 219-234.
- Mehler-Wex, C., Schwenck, C., & Warnke, A. (2008). Kognition bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 70-81). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Mendrek, A., & Mancini-Marie, A. (2016). Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 67, 57-78.
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315.
- Michie, P. T., Kent, A., Stienstra, R., Castine, R., Johnston, J., Dedman, K., & Jablensky, A. (2000). Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(1\_suppl), A74-A85.
- Moncrieff, J., & Leo, J. (2010). A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychological medicine*, 40(9), 1409.
- Moritz, S., Krieger, E., Bohn, F., & Veckenstedt, R. (2017). Schizophrenie. In S. Moritz, E. Krieger, F. Bohn, & R. Veckenstedt (Hrsg.), *MKT+: Individualisiertes Metakognitives Therapieprogramm für Menschen mit Psychose* (S. 7-38). Heidelberg: Springer Verlag.
- Müller, B. (2008). Exekutivfunktionen—Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 285-302). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Nakamura, K., Kawasaki, Y., Suzuki, M., Hagino, H., Kurokawa, K., Takahashi, T., & Kurachi, M. (2004). Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional magnetic resonance imaging to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophrenia bulletin*, 30(2), 393-404.

Navari, S., & Dazzan, P. (2009). Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychological medicine*, 39(11), 1763.

Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., & Lönngqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia research*, 60(2-3), 239-258.

Nuechterlein, K. H., & Green, M. F. (2006). *MATRICES Consensus Cognitive Battery Manual*. Los Angeles, CA: MATRICS Assessment Inc.

Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., & Goldberg, T. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203-213.

Ortiz-Gil, J., Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Canales-Rodríguez, E. J., Sarro, S., Gomar, J. J., ... & McKenna, P. J. (2011). Neural correlates of cognitive impairment in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 199(3), 202-210.

Owen, M. J. (2016). Schizophrenie: Was gibt es an neuen Erkenntnissen?. *Gesundheitswesen*, 78, 619.

Owen, M. J., & Sawa, A. (2016). Mortensen PB. *Schizophrenia Lancet*, 388, 86-97.

Rais, M., Cahn, W., Van Haren, N., Schnack, H., Caspers, E., Hulshoff Pol, H., & Kahn, R. (2008). Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 490-496.

Röpcke, B., & Eggers, C. (2005). Early-onset schizophrenia. *European child & adolescent psychiatry*, 14(6), 341-350.

Rösler, M., Stieglitz, R. D., & Trabert, W. (2016). *Das AMDP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde*. Hogrefe.

Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophrenia research*, 150(1), 42-50.

Schenkel, L. S. and S. M. Silverstein (2004). "Dimensions of Premorbid Functioning in Schizophrenia: A Review of Neuromotor, Cognitive, Social, and Behavioral Domains." *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 130, no. 3: 241-70.

Schnell, T. (2014). *Moderne Kognitive Verhaltenstherapie bei schweren psychischen Störungen*. Springer Berlin Heidelberg.

Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1342-1356.

Silverstein, M. L., Mavrolefteros, G., & Close, D. (2002). Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 28(1), 157-165.

Sporn, A. L., Greenstein, D. K., Gogtay, N., Jeffries, N. O., Lenane, M., Gochman, P., & Rapoport, J. L. (2003). Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2181-2189.

Stangl, W. (2021). Aufmerksamkeit. Lexikon für Psychologie und Pädagogik.  
<https://lexikon.stangl.eu/8372/aufmerksamkeit> (Stand: 08.05.2021, 11:00).

Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry*, 188(6), 510-518.

Stern, R. A., & White, T. (2003). *NAB, Neuropsychological Assessment Battery: administration, scoring, and interpretation manual*. Psychological Assessment Resources.

Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia research*, 110(1-3), 1-23.

Teigset, C. M., Mohn, C., Brunborg, C., Juuhl-Langseth, M., Holmén, A., & Rund, B. R. (2018). Do clinical characteristics predict the cognitive course in early-onset schizophrenia-spectrum disorders?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.

Trepel, M. (2017). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Fischer Gustav Verlag GmbH & Company KG.

Vyas, N. S., Hadjulis, M., Vourdas, A., Byrne, P., & Frangou, S. (2007). The Maudsley early onset schizophrenia study. *European child & adolescent psychiatry*, 16(7), 465-470.

Veijola, J., Guo, J. Y., Moilanen, J. S., Jääskeläinen, E., Miettunen, J., Kyllönen, M., ... & Kiviniemi, V. (2014). Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PloS one*, 9(7), e101689.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler memory scale (WMS-III)*. San Antonio, TX: Psycho-logical corporation.

Weis, S., & Krug, A. (2008). Gedächtnis—Bildgebung. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 270-284). Springer, Berlin, Heidelberg.

Wible, C. G. (2013). Hippocampal physiology, structure and function and the neuroscience of schizophrenia: a unified account of declarative memory deficits, working memory deficits and schizophrenic symptoms. *Behavioral Sciences*, 3(2), 298-315.

Wirtz, M. (2021, January 19). Vulnerabilitäts-Stress-Modell. In Dorsch Lexikon der Psychologie. Retrieved from: <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/vulnerabilitaets-stress-modell>.

Witthaus, H., Brüne, M., Kaufmann, C., Böhner, G., Özgürdal, S., Gudłowski, Y., & Juckel, G. (2008). White matter abnormalities in subjects at ultra high-risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia research*, 102(1-3), 141-149.

Witthaus, H., Kaufmann, C., Böhner, G., Özgürdal, S., Gudłowski, Y., Gallinat, J., ... & Juckel, G. (2009). Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia

and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173(3), 163-169.

Wobrock, T., Pajonk, F.-G., & Falkai, P. (2004). Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 72(03), 164-174.

Wojtalik, J. A., Smith, M. J., Keshavan, M. S., & Eack, S. M. (2017). A systematic and meta-analytic review of neural correlates of functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 43(6), 1329-1347.

Wolf, R. C., & Walter, H. (2008). Arbeitsgedächtnis—Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (pp. 231-241). Springer, Berlin, Heidelberg.

World Health Organization (2016). Schizophrenia. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/> (Stand: 22.10.2018, 16:00)

Yeo, R. A., Hodde-Vargas, J., Hendren, R. L., Vargas, L. A., Brooks, W. M., Ford, C. C., ... & Hart, B. L. (1997). Brain abnormalities in schizophrenia-spectrum children: implications for a neurodevelopmental perspective. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 76(1), 1-13.

Zahn, T. P., Jacobsen, L. K., Gordon, C. T., McKenna, K., Frazier, J. A., & Rapoport, J. L. (1998). Attention deficits in childhood-onset schizophrenia: Reaction time studies. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(1), 97.

Zhang, H., Wang, Y., Hu, Y., Zhu, Y., Zhang, T., Wang, J., ... & Li, C. (2019). Meta-analysis of cognitive function in Chinese first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) profile of impairment. *General Psychiatry*, 32(3).

## **9. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Entwicklungsstadien der Schizophrenie	15
--	----

## **10. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Demographie im Gruppenunterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Schizophreniegruppe, verglichen mittels t-Test und Mann-Withney U-Test.....	29
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der verwendeten Verhaltensdaten für die Stichprobe der gesunden Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten .....	30
Tabelle 3: Ergebnisse der linearen multiplen Regressionsanalyse des Volumens der grauen Hirnmasse im präfrontalen Kortex sowie des Hippocampus auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen mit einer Schizophrenie .....	32

## **11. Danksagung**

Besonders danken möchte ich Frau Prof. Dr. Simone Kühn und Herrn Univ. - Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat für die Bereitstellung des Themas und der Betreuung meiner Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Maxi Becker, für die tolle Betreuung und Hilfestellung vor und während meiner gesamten Arbeit bedanken.

Ebenso danke ich Djo Juliette Fischer für die Hilfsbereitschaft und Anregungen während des gesamten Zeitraums.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Jeyabavaney Yogendran und Somasundaram Yogendran sowie meinem Bruder Yuudshan Yogendran, die mich auf meinem Weg stets unterstützt und motiviert haben.

Ferner möchte ich mich herzlich auch bei meinen tollen Freunden bedanken, die mir stets zur Seite standen und nicht aufgehört haben mich zu bestärken.

Ich widme meine Arbeit meinen Nichten Nila und Ida.

## **12. Lebenslauf**

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen



### **13. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....