

15

Schizophrene Psychosen

M. O. Pflüger, A. Riecher-Rössler, P. Calabrese

15.1 Einleitung

Schizophrene Störungen sind durch kognitive Beeinträchtigungen gekennzeichnet, die als solche nicht nur Nebeneffekte oder Epiphänomene infolge langjähriger neuroleptischer Behandlung sind, sondern Defizite darstellen, die dem eigentlichen Kernbereich der Störung zuzurechnen sind. Hierbei werden die schizophreniebezogenen kognitiven Störungen entgegen zurückliegender Jahre weniger als globales Defizit (Bilder et al., 2000) begriffen, denn als ein eingegrenztes und definiertes Muster von Störungen, die vorrangig Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen betreffen und in einer dysfunktionalen Handlungsregulation (exekutive Funktionen) zum Ausdruck kommen. Dieser Perspektive folgend, ergibt sich für die Neuropsychologie eine zunehmend bedeutendere Rolle im Zusammenhang mit der Diagnostik und Behandlung schizophrener Störungen. Ziel der neuropsychologischen Diagnostik ist eine möglichst genaue Charakterisierung dieser Kernsymptomatik.

15.2 Kritische neuropsychologische Funktionsbereiche

Die nachfolgenden Abschnitte werden sich den Funktionsbereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen widmen. Dabei soll auch angemessen auf deren konzeptuelle Fundierung im jeweiligen kognitiv-neuropsychologischen Kontext eingegangen werden. In einem abschliessenden Abschnitt werden klinische und diagnostische Implikationen und gegenwärtig verfügbare Behandlungsansätze beleuchtet.

15.2.1 Gedächtnissysteme

Basierend auf zahlreichen Studien an hirngesunden Probanden und hirngeschädigten Patienten geht die moderne klinische Gedächtnisforschung von verschiedenen, wechselseitig voneinander dissoziierbaren Gedächtnissystemen aus, die jeweils auf unterschiedlichen neuronalen Substraten beruhen (Squire, Knowlton, & Musen, 1993). Danach wird das Gedächtnissystem zunächst in ein implizites und explizites System

unterteilt, je nach der Erfordernis der daran beteiligten bewussten Rekonstruktion von Ereignissen oder Faktenwissen. Das implizite oder auch nicht-deklarative Gedächtnis umfasst den Bereich des einfachen motorischen Lernens, des Primings, des assoziativen Lernens, aber auch Vorgänge, die durch einfaches klassisches Konditionieren erworben sind. Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um vorbewusstes Lernen, das sich nur schwer verbalisieren lässt. Dagegen bezeichnet das deklarative Gedächtnis die bewusste Rekonstruktion von Ereignissen, die entweder in definierten zeitlichen und räumlichen Kontexten stehen (episodisches Gedächtnis) und dabei entweder einen selbstreferentiellen Charakter haben können (autobiographisches Gedächtnis), oder die Repräsentation von Einzelfakten und Tatsachen („Weltwissen“, semantisches Gedächtnis).

Über eine bare chronologische Untergliederung hinaus wird das Kurzzeitgedächtnis als ein Drei-Komponenten System begriffen, das aus zwei Subsystemen – dem „Visuospatial Scetchpad“ und der „Phonological Loop“ – besteht (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 1983). Beides sind passive kapazitätsbegrenzte Speicher, die das kurzfristige Halten von visueller bzw. auditiver Information ermöglichen. Kontroll- und Monitoringaufgaben eines „Central Executive Systems“ (drittes Subsystem) ermöglichen darüber hinaus aktive Operationen auf den Inhalten des Gedächtnisses – dies hat dem Kurzzeitspeicher den Namen Arbeitsgedächtnis („Working Memory“) verliehen. Das Arbeitsgedächtnis ist damit nicht mehr nur eine reine Durchgangsstation bzw. ein Filter eingehender Informationen auf dem Weg in das episodische Gedächtnis, sondern gewinnt auch an Bedeutung für das problemlösende Denken (z.B. Kopfrechnen) und ganz allgemein für die Handlungsregulation (exekutive Funktionen). Damit wird das Arbeitsgedächtnis als eine Schnittstelle für eine Vielzahl von anderen kognitiven Subsystemen betrachtet. In jüngerer Zeit wurde das Modell um einen so genannten „Episodic Buffer“ (also eine vierte Komponente) ergänzt. Dieser sollte eine zusätzliche Schnittstelle zwischen den herkömmlichen Subsystemen des Arbeitsgedächtnisses mit dem Langzeitgedächtnis (engl. „Long Term Memory“, LTM) ermöglichen, die ihrer Natur nach offensichtlich multimodal sein müssen, um dem episodischen Erlebnisgehalt, der im (engl. „Short Term Memory“, STM) enthaltenen und ins LTM übertragenen Informationen Rechnung zu tragen (Baddeley, 2000).

15.2.1 Schizophreniebezogene Gedächtnisstörungen

Arbeitsgedächtnisstörung als Kerndefizit der Schizophrenie?

Entsprechend der zentralen Rolle des Arbeitsgedächtnisses und dessen Einfluss auf eine Vielzahl anderer kognitiver, insbesondere mnestic relevanter Subsysteme (subvokales Wiederholen, Elaborierung und Transfer ins Langzeitgedächtnis), wurde eine

Beeinträchtigung dieses Systems bei schizophrenen Störungen nahegelegt (Lee & Park, 2005; Forbes, Carrick, McIntosh, & Lawrie, 2009). Dabei scheinen alle Komponenten des Arbeitsgedächtnisses gleichermaßen betroffen zu sein. Insgesamt sind die Leistungsbeeinträchtigungen jedoch eher moderat (Forbes et al., 2009). Das Fehlen eines differentiellen Beeinträchtigungsprofils lässt auf ein materialunabhängiges Defizit schliessen. Der fehlende Zusammenhang mit der allgemeinen Intelligenzleistung macht die Annahme eines Arbeitsgedächtnisdefizits als Ausdruck einer global-intellektuellen Störung eher unwahrscheinlich.

Auf die Bedeutung des Arbeitsgedächtnisses als ein Kerndefizit der mit der Schizophrenie assoziierten kognitiven Störung wurde häufig hingewiesen (Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg, & Weinberger, 1997; Goldman-Rakic, 1994; Gottesman & Gould, 2003; Wolf, Vasic, & Walter, 2006). So wurde es beispielsweise mit den schizophrenietypischen formalen Denkstörungen in Zusammenhang gebracht (Goldman-Rakic, 1994; Spitzer, 1993), oder es wird allgemeiner als Endophänotyp betrachtet, der den Zusammenhang zwischen genetischer Disposition einerseits und dem phänotypischen Merkmalsbild der Erkrankung andererseits vermittelt (Gottesman & Gould, 2003). Die Schlüsselstellung des Arbeitsgedächtnisses im kognitiven Apparat lässt durchaus Raum zur Annahme, dass Schwächen in diesem System eine Vielzahl weiterer kognitiver Subsysteme in Mitleidenschaft ziehen könnten. Dies gilt u.a. für den Enkodierungsprozess des episodischen Gedächtnisses. Aus genau diesem Grund wird das Arbeitsgedächtnis erneut im Kontext der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen Gegenstand von Erwägungen sein müssen, da auch dort spezifische Teilfunktionen ohne eine Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses nicht realisierbar sind.

Bildgebende Befunde zum Arbeitsgedächtnisdefizit bei schizophrenen Psychosen deuten auf die Beteiligung dysfunktionaler Areale des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) hin (Callicott et al., 2003). Diese legen insgesamt eine funktionelle Hypofrontalität bei diesen Erkrankungen nahe, die ihrerseits auf eine Diskonnektivität vorgeschalteter kortikaler und subkortikaler Regionen zurückgeführt wird. Infolge der Hypofrontalität kommt es zur kompensatorischen Aktivierung anderer und zusätzlicher Areale als der des DLPFC, die, wie gezeigt werden konnte, temporale, parahippokampale und zerebelläre Regionen umfassen (Meyer-Lindenberg et al., 2001).

Das Wesen der Hypofrontalität zeigt sich bei genauer Betrachtung jedoch als abhängig von der Task-Load, d.h. sie ist eine Funktion der Komplexität oder des Anforderungscharakters einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (Callicott et al., 2003; Miller & Cohen, 2003; Wolf et al., 2006). Die N-Back Aufgabe, als prototypische

Arbeitsgedächtnisprüfung, erlaubt die Parametrisierung ihres Anforderungscharakters, indem die Task-Load durch die konkrete Wahl des Parameters N systematisch variiert wird. In einer typischen Untersuchungssituation beobachtet der Teilnehmer dabei eine Serie sukzessiv verbal dargebotener Items (in der Regel einstellige Zahlen). Stimmt dabei das vorvergangene Item mit dem jeweils aktuellen überein, muss bei Vorliegen einer 2-Back Aufgabe mittels eines Tastendrucks geantwortet werden. Die Aufgabe kann folglich nur dann erfolgreich bewältigt werden, wenn die Fähigkeit zum kurzfristigen Halten der letzten beiden Informationen und deren unablässiges Aktualisieren unbeeinträchtigt ist. Bei einer 3-Back Aufgabe würde sich analog dazu die Merkspanne auf die letzten drei Items erstrecken.

Die Beobachtung, wonach Schizophreniekranken in Abhängigkeit ihrer Leistungsfähigkeit bei N-Back Aufgaben differentielle Anzeichen von Überaktivierung oder aber Unteraktivierung im fMRT zeigen, legt die Vermutung nahe, dass die Patienten bei geringer Task-Load eine hohe Leistungsfähigkeit durch eine übermässige Allokation frontaler Ressourcen erkaufen (Hyperfrontalität), und dass diese Allokation bei zunehmender Task-Load zusammenbricht (Hypofrontalität) und die Patienten daher schlechte Leistungen erzielen (Callicott et al., 2003). Im Grunde gilt, so die Hypothese, dieser umgekehrt U-förmige Zusammenhang zwischen dem frontalen BOLD-Signal und der Task-Load nicht ausschliesslich für Patienten mit schizophrener Psychose, sondern liesse sich auch bei gesunden Untersuchungsteilnehmern nachweisen. Dort wäre er jedoch entlang der Abszisse nach rechts verschoben.

Episodisches Gedächtnis und die autonoeitische Agnosie bei schizophrenen Psychosen

Die für das episodische Gedächtnis vorliegenden Metaanalysen (Achim & Lepage, 2005; Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999; Boyer, Phillips, Rousseau, & Ilivitsky, 2007; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Pelletier, Achim, Montoya, Lal, & Lepage, 2005) legen eine eher globale und moderate Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses nahe. Dabei kommen einige Autoren zu dem Schluss, dass die mit schizophrenen Erkrankungen in Verbindung stehende Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses, entgegen etwa dem Abrufdefizit des amnestischen Syndroms, eher auf der Ebene der Enkodierung anzusiedeln ist (Boyer et al., 2007; Danion, Huron, Vidailhet, & Berna, 2007; Danion, Rizzo, & Bruant, 1999). Diese Schlussfolgerung wird bei der Betrachtung von Rekognitions-Gedächtnistests nahegelegt, bei welchen zwischen Vertrautheit des wiedererkannten Materials („remember“) und bewusstem Wiedererkennen („know“) von Informationen unterschieden wird (Achim & Lepage, 2005; Boyer et al., 2007; Danion et al., 2005, 2007, 1999; Pelletier et al., 2005). Hier zeigte sich, dass bei Patienten mit schizophrenen Psychosen das wissentliche Wiedererkennen („know“) auf Grund mangelnder selbstgenerierter kontextueller Assoziationsprozesse defizitär ist – in gewissem Ausmass

kann es jedoch durch korrektes Wiedererkennen, das auf Vertrautheit beruht, kompensiert kann, Diese defizitäre Befähigung, eigene, selbst-generierte mentale Ereignisse zu erkennen, wie sie Schizophreniekranken im Zusammenhang mit dem episodischen Gedächtnis eigen ist, wird als *autonoetische Agnosie* bezeichnet (Keefe, 1998; Wolf et al., 2006).

Mit dieser „Kontext-Gedächtnis Defizit Hypothese“ lassen sich die Probleme des freien Gedächtnisabrufes bei schizophrenen Patienten folgendermassen erklären: Ein grosses assoziatives Netzwerk, das kontextuelle Informationen repräsentiert, bietet eine Fülle von Angriffspunkten für geeignete Abrufstrategien im Arbeitsgedächtnis, so dass die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Abrufs für die jeweils enkodierte Zielinformation zunimmt. Fehlt hingegen der Kontext, ist das damit in Verbindung stehende Netzwerk sehr viel kleiner und dementsprechend die Anzahl der Angriffspunkte auch geringer. Die Folge ist, dass die Abrufwahrscheinlichkeit und damit die Anzahl der erfolgreich wiedergegeben Items unter freien Abrufbedingungen im Zuge einer Gedächtnisprüfung abnimmt (Danion et al., 1999).

Das für die schizophrene Psychose typische Enkodierungsdefizit im Sinne einer autonoetischen Agnosie scheint relativ spezifisch zu sein, zumindest im Vergleich mit der Gruppe der affektiven Störungen (Egeland et al., 2003). Im Gegensatz zu Schizophreniekranken zeigen Patienten mit Depressionen eher Schwierigkeiten mit dem Abruf des erlernten Materials, wohingegen die Enkodierung nicht von derjenigen gesunder Kontrollen zu unterscheiden ist .

In funktionellen Bildgebungsstudien konnten bei Patienten mit schizophrenen Psychosen bezüglich temporaler und frontaler Beteiligung im Zusammenhang mit Langzeit- und Arbeitsgedächtnisaufgaben keine differentiellen Aktivierungs-Beeinträchtigungen gefunden werden, woraus geschlossen wurde, dass Langzeit- und Arbeitsgedächtnisdefizite möglicherweise auf gemeinsame neuronale Mechanismen zurückzuführen seien. Für beide Prozesse konnten sowohl Aktivierungsverminderungen des rechten DLPFC als auch der mediotemporalen Strukturen gefunden werden (Barch, Csernansky, Conturo, & Snyder, 2002).

15.2.2 Aufmerksamkeitsstörungen bei schizophrenen Psychosen

Aufmerksamkeitskomponenten

Dem Konzept der Aufmerksamkeit liegt kein einheitliches Konstrukt zugrunde (Posner & Boies, 1971; Posner & Dehaene, 1994; van Zomeren & Brouwer, 1994). Bei der Beurteilung der Aufmerksamkeitsleistungen sollten deren eng an biologische Prädispositionen

gekoppelte Teilaspekte wie tonische und phasische Wachheit oder Aktiviertheit (Alertness) sowie selektive, geteilte und Daueraufmerksamkeit berücksichtigt werden (vgl. hierzu van Zomeren & Brouwer, 1992).

Wenn man im klinischen Kontext von erhöhter Ablenkbarkeit spricht, dann ist damit eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber irrelevanten äußeren (externe Ablenkbarkeit) oder inneren (interne Ablenkbarkeit) Störreizen gemeint. Beim Konzept der geteilten Aufmerksamkeit als Fähigkeit, auf mehrere Reize gleichzeitig zu achten, wird die Überlappung der Aufmerksamkeitskonstrukte mit derjenigen der Arbeitsgedächtniskonzepte (Baddeley & Hitch, 1974) am deutlichsten.

Die selektive Aufmerksamkeit stellt sich auf Verhaltensebene als Konzentrationsfähigkeit dar, also als die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf eine Zielvariable, bei gleichzeitiger Unterdrückung irrelevanter Aspekte, zu fokussieren. In der Literatur wird dazu häufig die Spot-Light Analogie der selektiven Aufmerksamkeit bemüht: Die visuelle Aufmerksamkeit wird demnach als Scheinwerfer begriffen, der selektiv vereinzelte Gegenstände auf der Bühne der visuellen Szenerie beleuchtet.

Probleme der neuropsychologischen Aufmerksamkeitsuntersuchung

In der Auseinandersetzung mit den kognitiven Defiziten schizophrener Patienten stehen seit Langem insbesondere die Daueraufmerksamkeit und Informationsverarbeitung im Zentrum der Debatte (Nuechterlein, 1977; Nuechterlein, Parasuraman, & Jiang, 1983). Demnach gehören Aufmerksamkeitsstörungen zu den häufigsten kognitiven Leistungsdefiziten im Rahmen einer Schizophrenie. Dementsprechend müssen sie bei einer Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit besonders berücksichtigt werden. Dabei spielten zunächst Befunde, die im Zusammenhang mit dem Continuous Performance Test (CPT) gewonnen wurden, eine grosse Rolle. Der CPT ist ein Reaktionszeittest, der in seiner einfachsten Form die Entdeckung eines selten auftretenden Zielreizes durch die Beantwortung mittels Tastendruck erforderlich macht. Hierbei können in der Regel auch hinsichtlich einer Mehrzahl der Studien beeinträchtigte Leistungen sowohl für schizophrene Patienten (Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, & Clare, 2005; Heinrichs & Zakzanis, 1998) als auch für nicht betroffene Angehörige (Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels, & Kahn, 2004) nachgewiesen werden.

Daraus nun zu schliessen, dass Patienten mit schizophrenen Psychosen von einem genuinen Aufmerksamkeitsproblem betroffen seien, wäre verfrüht, zumal die Bewältigung jeder der klassischen Aufgaben die Integrität einer Fülle von unterschiedlichen kognitiven Subsystemen voraussetzt. Aus klinischen Studien, die sich der oben genannten Instrumentarien bedienen, kann lediglich der Schluss gezogen werden, dass Aufmerksamkeitsdefizite bei schizophrenen Patienten eine Rolle spielen. Welcher Natur die

Probleme und welche Aspekte des komplexen Konstrukts Aufmerksamkeit betroffen sind, bleibt aber weiterhin zu klären..

Selektionskontrolle vs. Selektionsimplementation

Infolge des allgemein beklagenswerten Mangels proximaler bzw. konstruktnaher Testverfahren in der klinisch-neuropsychologischen Schizophrenieforschung und der damit verbundenen Unsicherheiten über das tatsächliche Ausmass und Wesen von Aufmerksamkeitsstörungen, aber auch Störungen in anderen neuropsychologischen Bereichen, hat sich im US-amerikanischen Raum eine Initiative unterschiedlichster Zentren für klinische Forschung und Grundlagenforschung zu einem Konsortium formiert. Dieses will die Translationsforschung von hoch elaborierten experimentellen Paradigmen aus der Grundlagenforschung für die klinische Verfügbarkeit vorantreiben. Das Konsortium „Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS)“ (Carter et al., 2008) fokussiert dabei auf Aufmerksamkeitsparadigmen und legt sehr viel Wert auf die Differenzierung zwischen den Konzepten der Selektionskontrolle und Selektionsimplementation.

Unter Selektionskontrolle wird dabei allgemein der Auswahlmechanismus verstanden, der im sensorischen oder posterioren Kortex infolge konkurrierender Informationsquellen auftritt und zur bevorzugten Informationsverarbeitung der ausgewählten sensorischen Informationsquelle führt. Er entspricht der Selektionsdimension in der Taxonomie von van Zomeren & Brouwer (1994) oder um die Formel der Spot-Light Metapher zu bemühen: Es handelt sich hierbei um die Ausrichtung des Aufmerksamkeitscheinwerfers auf die perzeptuelle Szenerie. Dabei ist besonders zu bemerken, dass die Selektionskontrolle kein ausschliessliches Privileg sensorischer Areale des Kortex ist, sondern dass sie auch in tieferen Verarbeitungsstufen eine Rolle spielt (Arbeitsgedächtnis, Reiz-Reaktions Translation bei hoher Anzahl von Reaktionserfordernissen in kurzer Zeit). Gegenstand der Selektionskontrolle können auch „Verhaltensregeln“ sein. So liegt beispielsweise die Aufmerksamkeitsleistung im Zusammenhang mit der Stroop-Task nicht so sehr in der Auswahl konkurrierender visueller Reize (Farbe oder Wort), sondern in der Auswahl der angemessenen Regel für die Reaktion, die auf einen jeweiligen Stimulus erfolgen sollte („Farbe nennen“ vs. „Wort nennen“).

Die Selektionsimplementation hingegen entspricht dem neuronalen Informationsverarbeitungsvorgang, der infolge der Selektion einer sensorischen Informationsquelle einsetzt und das Ausmass der selektiven Informationsverarbeitung determiniert (Analog der Intensitätsdimension bei van Zomeren & Brouwer (1994)). Um erneut die Spot-Light Analogie zu bemühen: Die Selektionsimplementation entspricht der

Helligkeit mit der das Licht auf die perzeptuelle Szenerie fällt. Sie konstituiert somit die funktionellen Mechanismen, die das Ausmass einer Erleichterung der fokussierten und eine Erschwernis der ignorierten Informationsquellen während der nachfolgenden Verarbeitungsprozesse reflektieren.

Dem Arbeitsgedächtnis und den exekutiven Funktionen kommen ebenfalls wichtige Rollen im Zusammenhang mit der Entwicklung bzw. Translation von experimentellen Paradigmen in klinisch anwendbaren Aufmerksamkeitstests zu.

Das Arbeitsgedächtnis ist nicht nur ein kognitives Subsystem, das den durch die Aufmerksamkeit begrenzten Informationsfluss aufnimmt. Es nimmt selbst wiederum Einfluss auf die Selektionskontrolle, wenn Top-Down Erfordernissen oder selektiven „Verhaltensregeln“ Rechnung getragen werden muss.

Eine ähnliche Interaktion erfolgt auch zwischen Selektionskontrolle und exekutiven Funktionen. Exekutive Funktionen kommen namentlich dann ins Spiel, wenn präpotente Reaktionen unterdrückt werden müssen. Das ist u.a. immer dann der Fall, wenn es gilt „Verhaltensregeln“ zu selektieren, von denen eine gegenüber der anderen dominant ist (vgl. Stroop). Sie liefern gleichsam die Parameter für die Selektionskontrolle, so dass sich die Selektion überhaupt auf die richtige Regel erstrecken kann (Luck & Gold, 2008).

Die Untersuchung schizophrener Patienten mit Untersuchungsprozeduren, die eine systematische Variation zwischen Selektionskontrolle und Selektionsimplementation erlauben, zeigt, dass die Selektionsimplementation entgegen der Selektionskontrolle weitgehend unbeeinträchtigt ist (Gold, Fuller, Robinson, Braun, & Luck, 2007; Luck & Gold, 2008).

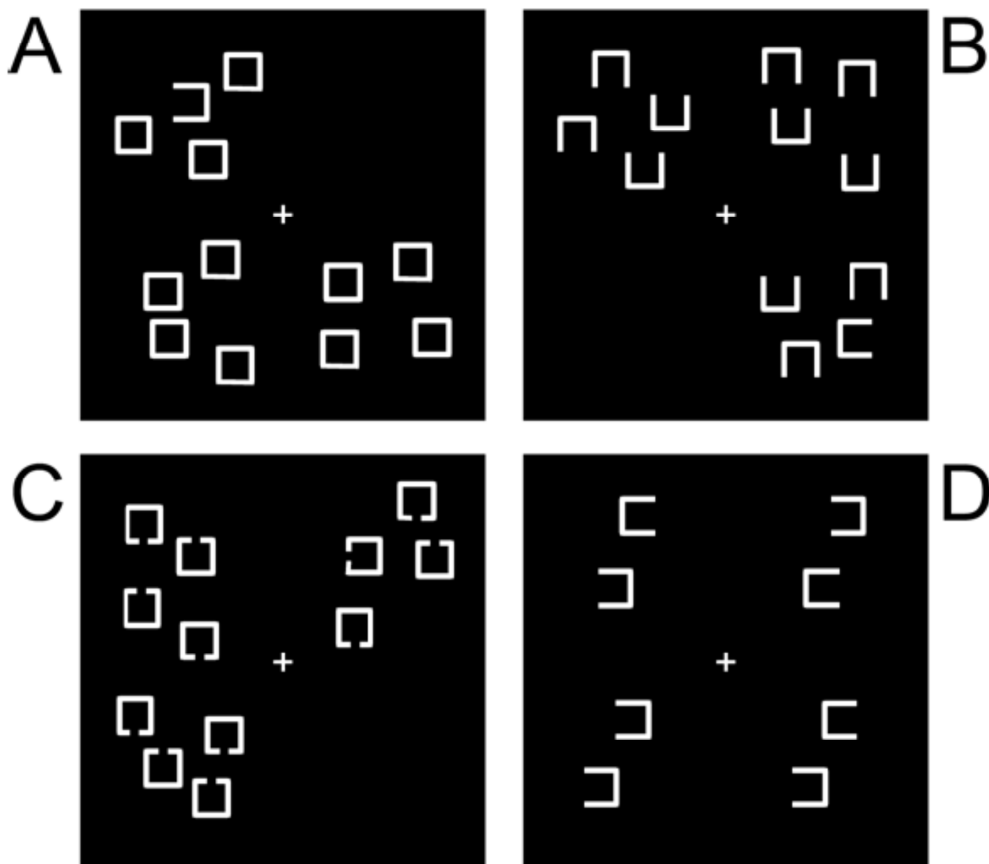


Abb.15.1. Visuelle Suchaufgabe (Fuller et al., 2006). Der Zielreiz besteht in einem Quadrat, das rechts oder links eine Lücke aufweist. Von Vorlage A – D nimmt die Salienz des Zielreizes ab. In Vorlage D muss entgegen aller anderen Vorlagen auf das Auftreten eines Paares mit gleichseitiger Lücke geantwortet werden. Entgegen A und D besteht hinsichtlich der Vorlagen B und C die Möglichkeit mit einer zufälligen Suchstrategie zum Erfolg zu kommen. A und D erfordern dagegen eine hohe Aufmerksamkeitskontrolle. Schizophreniekranken Patienten zeigen hier überproportional hohe Reaktionszeiten.

Dementsprechend liegt der Schwerpunkt bei der Suche nach einem angemessenen experimentellen Paradigma für die Translation in einen klinisch anwendbaren Kontext auch auf Methoden, die die Selektionskontrolle differenziert abzubilden in der Lage sind (Nuechterlein, Luck, Lustig, & Sarter, 2009). Die dafür aussichtsreichsten Kandidaten sind die so genannte „Guided Search Task“ (Wolfe, 1994), die in enger Anlehnung an Treismans „Feature Integration Theory“ (Treisman & Gelade, 1980) entwickelt wurde, und die „Distracter Condition Sustained Attention Task“ (dSAT) – eine Daueraufmerksamkeitsaufgabe, worin das Auftreten von Distraktoren variiert wird (McGaughy & Sarter, 1995)

Die Forderung nach differenzierteren Aufmerksamkeitstests in der klinischen Forschung und Praxis setzt sich aber insgesamt erst langsam durch und hat in Europa unter anderem durch die Einführung standardisierter, computerisierter Testverfahren, die sich im Aufbau an die modernen Aufmerksamkeitskonstrukte orientieren, eine gewisse Dynamik erfahren. So konnte durch die Anwendung derartiger Testbatterien deutliche Leistungsverminderungen ersterkrankter schizophrener Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen in einer Auswahl verschiedener Untertests nachgewiesen werden, welche die unterschiedlichen energetischen und strukturellen Teilaspekte der Aufmerksamkeit abbilden (Alertness, geteilte Aufmerksamkeit). Hierbei waren die Defizite unabhängig davon, ob eine Medikation mittels Neuroleptika vorlag oder nicht (Daban et al., 2005).

15.2.3 Schizophreniebezogene Störungen der exekutiven Funktionen

Schizophreniebezogene funktionelle Minderleistung des Frontallappens

Im Allgemeinen werden exekutive Funktionen der Tätigkeit des frontalen Kortex zugerechnet. Dieser orchestriert die Auswahl der „attentional sets“ oder aufgabenrelevanter Informationen, initiiert Gedächtniszugriffe im Temporallappen oder hält einmal gefasste Handlungsziele „online“ (Arbeitsgedächtnis), um nachfolgende motorische Programme sinngemäss einleiten zu können. Neurophysiologische Beobachtungen und neurocomputationale Simulationen zeigen, dass gerade im frontalen und präfrontalen Kortex schizophrener Patienten eine Vielzahl von subtilen morphologischen und zytoarchitektonischen Aberrationen vorliegen, die gut mit den hinlänglich beschriebenen exekutiven Funktionsstörungen der Patienten vereinbar sind. Möglicherweise spielen bei manchen Patienten auch Genvariationen eine Rolle, die Einfluss auf die Integrität funktionaler kortikofrontaler Projektionsbahnen nehmen (Eisenberg & Berman, 2009). Neuropsychologische Tests, die exekutive Funktionen erfassen, – allen voran der Wisconsin Card Sorting Test – zeigen bei Schizophreniekranken klare Minderleistungen im Sinne eines erhöhten Auftretens von Perseverationsfehlern (Laws, 1999). Gleichermassen beeinträchtigt sind auch die Leistungen in der Stroop-Task, im Trail-Making Test und in der semantischen Wortflüssigkeit (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001). Allen voran aber lassen sich Minderleistungen der exekutiven Komponente des Arbeitsgedächtnis nachweisen (Callicott et al., 2003; Manoach et al., 2000; Manoach, 2003). Die Beobachtung des Arbeitsgedächtnisdefizits bei schizophrener Patienten erweist sich als mehr und mehr bedeutsam. Einige Autoren gehen gar soweit zu behaupten, dass sämtliche Leistungsverminderungen in Tests zu exekutiven Funktionen funktionell auf eine

Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses zurückzuführen seien (Kimberg, D'Esposito, & Farah, 1997).

Die funktionelle Minderleistung des DLPFC scheint auf eine verminderte inhibitorische Konnektivität GABAerger Neurone zurückzuführen zu sein. Diese Neuronen beeinträchtigen ihrerseits wiederum die für die Integrität des Arbeitsgedächtnisses kritische, koordinierte und synchrone Aktivierung kortikaler Pyramidenzellen (Lewis, Hashimoto, & Volk, 2005). Die hierdurch verursachte Disinhibition hat darüber hinaus auch Auswirkung auf die flexible Auswahl von „attentional sets“ oder aufgabenrelevanten Informationen, die mit einer erfolgreichen Verhaltensregulation interferieren

Eine wichtige Rolle kommt dabei auch dem anterioren Cingulum (ACC) zu. Das ACC ist durch eine intensive reziproke Konnektivität mit dem DLPFC gekennzeichnet. Auch hier sind eine Vielzahl morphologischer, struktureller, volumetrischer und neuromodulatorischer Veränderungen bei schizophrenen Patienten beobachtet worden (Eisenberg & Berman, 2009), so dass eine funktionelle Minderaktivierung nicht nur im ACC selbst, sondern auch in dessen Interaktion mit dem DLPFC erfolgt. Empirische Evidenzen legen nahe, dass das ACC aufmerksamkeitsbezogene Selbstregulationsprozesse realisiert, die der Konfliktsignalisierung zwischen Handlungsprogrammen und –zielen dienen und damit für die Reaktionsselektion wichtige funktionelle Eigenschaften des SAS instanzieren (Rosselli & Jurado, 2007; Alvarez & Emory, 2006; Posner & DiGirolamo, 1998). Damit legen funktionelle Beeinträchtigungen des ACC eine verminderte aufmerksamkeitsbezogene Selektionskontrolle bzw. eine verminderte top-down Aufmerksamkeitssteuerung nahe (siehe Abschnitt 15.2.2 Selektionskontrolle vs. Selektionsimplementation), die bei schizophrenen Patienten beispielsweise durch die beeinträchtigte Leistungsfähigkeit in Bezug auf verbale Produktionsaufgaben (semantische Wortflüssigkeit) erfasst werden kann (Bokat & Goldberg, 2003).

Andere frontale Areale wie der orbitofrontale und ventromediale Kortex scheinen weniger stark von strukturellen, volumetrischen, zytoarchitektonischen, neuromodulatorischen und anderen Veränderungen betroffen zu sein. Zusätzliche Aktivität im ventromedialen Kortex schizophrener Patienten bei Arbeitsgedächtnisaufgaben scheint auf einen Kompensationsmechanismus hinzuweisen (Meyer-Lindenberg et al., 2001).

15.3 Klinische Neuropsychologie

Die Implikationen von kognitiven Störungen im Zusammenhang mit der Schizophrenie sind beträchtlich und betreffen von der Diagnose, dem Verlauf der Erkrankung, der Behandlung bis hin zur Rehabilitation praktisch alle Ebenen klinischer Erwägungen und klinischen Handelns.

Das Ausmass der kognitiven Störungen ist insgesamt moderat und liegt annähernd bei einer Standardabweichung unterhalb des Niveaus gesunder und unauffälliger Individuen. Dabei sind sie kein Spezifikum von Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis, sondern betreffen beispielsweise auch Patienten mit affektiven oder bipolaren Störungen. Es lassen sich jedoch im Vergleich zu affektive Störungen Merkmale feststellen, die das Wesen der kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen der schizophrenen Erkrankungen besonders charakterisieren (Green et al., 2004; Keefe, 2008):

1. Kognitive Störungen schizophrener Patienten sind deutlich ausgeprägter als bei Patienten, die unter affektiven Störungen leiden.
2. Das Defizitprofil schizophrener Patienten unterscheidet sich deutlich von dem der depressiven Patienten.
3. Die Intensitätsschwankungen der kognitiven Störungen sind mit der Intensitätsveränderung der affektiven Symptome korreliert. In Bezug auf schizophrene Störungen existiert ein solcher Zusammenhang nicht.
4. Die Prävalenz kognitiver Störungen ist bei schizophrenen Psychosen höher als bei anderen psychischen Störungen. Vermutlich sind 90% der Patienten von einer klinisch bedeutsamen Störung in mindestens einer kognitiven Domäne betroffen.
5. Kognitive Beeinträchtigungen können im Unterschied zu affektiven Störungen schon vor Beginn der Schizophrenie festgestellt werden.
6. Erstgradig Verwandte zeigen oft kognitive Beeinträchtigungen, die denen ihrer schizophreniekranker Angehörigen ähnlich sind.

Aufgrund dieser besonderen Charakteristika vertreten manche Autoren (Keefe, 2008) die Auffassung, dass neuropsychologische Beeinträchtigungen im Rahmen schizophrener Störungen in die Klassifikationssysteme für psychische Störungen (ICD-10, DSM-IV-TR) aufgenommen werden sollten. Mit der Aufnahme eines solchen Kriteriums könnte eine nachhaltigere Sensibilisierung der jeweiligen Behandelnden für die kognitiven Probleme der Patienten erfolgen oder aber die notwendige Einsicht zur Entwicklung von Medikamenten mit dem Ziel eines „cognitive enhancements“ erwachsen. Die Hinwendung zu den kognitiven Störungen und ihre gleichsame Anerkennung als Kerndefizit der schizophrenen Psychosen legt einen Paradigmenwechsel nahe. Der neuropsychologische Endophänotyp hat in den letzten Jahren eine Wandlung vom Epiphänomen zum Kerndefizit der schizophrenen Psychosen erlebt.

15.3.1 Veränderungen der Leistungsfähigkeit im Längsschnitt

Die neuropsychologische Beeinträchtigung bei Patienten mit schizophrenen Psychosen scheint entgegen der Implikationen, die früher mit dem Begriff der „Dementia praecox“ als Bezeichnung für schizophrene Psychosen verbunden waren, nicht progredient zu sein. Longitudinale Daten legen bisweilen sogar eine Leistungsverbesserung nahe, wie eine Metaanalyse (Szoke et al., 2008) zeigt. Allerdings wurde in den hier berücksichtigten Studien meist nicht für Lerneffekte bei wiederholten Testungen kontrolliert (s.u.). Ähnliche Resultate finden sich in einer Vielzahl von Einzelarbeiten zur Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit in einer frühen Phase der Erkrankung (Addington, Saeedi, & Addington, 2005; Albus et al., 2002; Cocchi et al., 2009; Gold, Arndt, Nopoulos, O’Leary, & Andreasen, 1999; Hawkins et al., 2008; Hoff, Svetina, Shields, Stewart, & DeLisi, 2005; Stirling et al., 2003). Wenige Arbeiten zeigen, dass es selbst vom Übergang aus dem Prodromalstadium in eine erste akute Erkrankungsperiode keine Veränderung der Leistungsfähigkeit zu geben scheint (Keefe u. a., 2006; Wood u. a., 2007), woraus geschlossen werden kann, dass neuropsychologische Störungen, schon vor Beginn der Erkrankung vorliegen.

Lerneffekte und „Testsophistication“

Ein besonderes Problem bei den bislang vorliegenden Längsschnittdaten besteht jedoch in der mangelhaften Kontrolle von Lern- bzw. „Test-Sophistication“ Effekten. Unter dem Terminus „Test-Sophistication“ werden all jene Phänomene zusammengefasst, die geeignet sind, die Testresultate bei einem zweiten gegenüber einem ersten Testzeitpunkt zu verbessern und die nicht auf eine Effizienzsteigerung zugrunde liegender Hirnfunktionen zurückzuführen sind. Dies sind auch, aber nicht nur Lerneffekte. Eine wachsende Vertrautheit mit dem Ort, den handelnden Personen und dem Wissen um den prozeduralen Hergang vermindern ein Überschiessen des leistungshemmenden Erregungsniveaus und tragen damit a-priori schon zu besseren Testleistungen und höherer Konzentrationsfähigkeit bei. Einfache Test-/Retest-Differenzen mögen für die Einschätzung von Leistungsveränderungen daher unter Umständen zu optimistisch sein und so einen tatsächlich beginnenden Leistungsabbau verdecken. Es könnte durchaus in eine scheinbare Stabilität von Testleistungen münden, wenn einerseits zwar eine tatsächliche Leistungsminderung im Zuge der Erkrankung besteht, diese andererseits aber durch Testwiederholungseffekte (Regression zur Mitte, Lerneffekte, vermindertes Erregungsniveau usw.) kompensiert würde.

Ähnlich der längsschnittlichen Daten lassen sich auch im Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer stabile Verläufe beobachten. Korrelationen zwischen

neuropsychologischer Testleistung und Erkrankungsdauer sind zumeist inkonsistent oder gar nicht vorhanden (Forbes et al., 2009; Szoke et al., 2008), so dass sich auch aus dieser Perspektive keine Hinweise für eine Progredienz finden lassen.

Medikamenteneffekte

Hinsichtlich kognitionsbeeinflussender Effekte finden sich in Studien – entgegen der Metaanalysen – überlegene Effekte von Atypika gegenüber Typika (wie Haloperidol) und innerhalb der Atypika wieder eine überlegene Wirksamkeit von Olanzapin über Risperidon und Clozapin, wenngleich selbst die grössten Effekte in der meta-analytischen Zusammenschau moderat ausfallen. Darüber hinaus besteht bei einer Vielzahl der Studien aufgrund des Wirksamkeitsvergleichs zwischen Typika und Atypika der Verdacht, dass die signifikante Überlegenheit der Atypika auf kognitive Leistungen eher dem Verzicht auf anticholinerge Medikation zuzuschreiben ist, die begleitend zur Typikatherapie der Eindämmung der Extrapiramidalsymptomatik dient.

Composite-Scores und Globalmasse

Problematisch ist auch die Konstruktion von so genannten “Composite-Scores“ oder Globalmassen, um einen möglichen kognitiven Gesamteffekt abbilden zu können. Sofern die Wirksamkeit typischer oder atypischer Neuroleptika globaler Natur ist, kann ein solches Vorgehen zur Einschätzung eines Gesamteffektes sinnvoll sein und damit einer realistischen Überprüfung eines jeweiligen therapeutischen Agens dienen. Für die differentielle Betrachtung eines Wirksamkeitsprofils (z.B. wenn sich die Leistungsfähigkeit bestimmter kognitiver Subsysteme erhöht, die Leistungsfähigkeit anderer aber stabil bleibt oder sich gar verschlechtert) sind sie jedoch nicht geeignet. Vielmehr besteht dann die Gefahr, dass Informationen verloren gehen und damit die Beurteilung der Wirksamkeit verunmöglicht wird.

Konstruktferne Tests

Dasselbe Argument erstreckt sich auch auf die jeweiligen neuropsychologischen Tests, die bei solchen Studien zum Einsatz kommen. Klassische und über viele Jahre klinisch bewährte Tests sind eher konstruktfern und ihre normgerechte Bewältigung setzt daher zugleich die Integrität einer Vielzahl kognitiver Domänen voraus. Diesem Umstand ist auch zuzuschreiben, dass ein und derselbe Test in unterschiedlichen Studien ganz unterschiedlichen kognitiven Domänen zugerechnet wird (Beispielsweise firmiert der Wisconsin Card Sorting Test zuweilen als Test für exekutive Funktion, dann als Arbeitsgedächtnistest, wieder ein andermal als Set-Shifting Test oder gar als ein Test, der das Abstraktionsvermögen misst).

Auch im Einsatz klassischer Tests besteht demnach die Gefahr, differentielle Wirkungsprofile von Neuroleptika nicht hinreichend erfassen zu können und stattdessen einen Gesamtscore zu gewinnen, der lediglich einen Mittelwert der Leistungsfähigkeit ganz unterschiedlicher Domänen reflektiert, die ihrerseits jeweils differentiell durch ein gegebenes Medikament beeinflusst sein können.

Ausblick

Insgesamt lässt sich durchaus behaupten, dass es noch Raum für weitere, methodologisch verfeinerte neuropsychologische Studien gibt, um den Verlauf des kognitiven Defizits bei schizophrenen Psychosen zu klären oder mögliche Effekte von modernen Neuroleptika abzubilden. Hinsichtlich der Medikamentenwirkung lässt sich konstatieren, dass ihr Nutzen hinsichtlich einer Verringerung der kognitiven Defizite allenfalls von begrenztem Wert ist. Wie eine Vielzahl von Studien zeigt, bleiben die neuropsychologischen Defizite auch nach Abklingen akuter psychotischer Episoden weiter bestehen und korrelieren auch nicht mit ihnen (Keefe, Bollini, & Silva, 1999; Meltzer & McGurk, 1999; Rollnik et al., 2002).

15.3.2 Behandlungsstrategien

Die Notwendigkeit zur Entwicklung von Behandlungsstrategien mit dem Ziel einer Verminderung der kognitiven Defizite liegt auf der Hand. Denn anders als bei der Produktivsymptomatik bestehen durchaus Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Störungen einerseits und der Minussymptomatik andererseits. So lassen sich beispielsweise Hinweise auf Zusammenhänge zwischen formalen Denkstörungen mit Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses und Affektverflachung sowie zwischen Alogie und sozialer Rückzug mit Störungen der exekutiven Funktionen finden. Darüber hinaus können beeinträchtigte Aufmerksamkeitsfunktionen Wahnideen unterstützen bzw. aufrecht erhalten (Berman et al., 1997; Brébion et al., 2000).

Vor allem sind jedoch kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen der schizophrenen Störungen sehr eng mit Alltagsbeeinträchtigungen und dem Verlust der persönlichen Autonomie verbunden. Wie Meta-Analysen zeigen, sind dabei vorrangig Problemlösefertigkeiten in sozialen Kontexten, der psychosoziale Fähigkeitserwerb und berufsbezogene Fertigkeiten bzw. der Sozialstatus betroffen (Green, 1996; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000). Komm.

Medikamentöse Strategie

Noch sind „cognitive enhancer“ nicht verfügbar (Hofer & Fleischhacker, 2010). Um sie zu entwickeln und die dazu notwendigen klinischen Studien auf den Weg zu bringen, bedarf es einer genaueren Einigung auf einen neuropsychologischen „Goldstandard“ sowie eines Testinstrumentariums, das allgemein akzeptiert und standardisiert ist und welches die notwendigen kognitiven Domänen abzubilden ermöglicht und hinreichend wiederholbar und änderungssensitiv ist. Mit diesem Ziel hat sich im US-amerikanischen Raum auf Initiative des National Institute of Mental Health (NIMH) ein Konsortium formiert, das eine solche, auf Experten-Konsens basierende Testbatterie entwickelt hat, die MATRICS-Testbatterie (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). Sie wurde inzwischen durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) anerkannt, deckt sieben kognitive Domänen ab, deren besondere Relevanz für die schizophrenen Störungen in mehreren Konsensuskonferenzen festgestellt wurde (Green et al., 2004).

Tab. 1 Die MATRICS Konsensus Kognitive Testbatterie. Entnommen aus (Nuechterlein et al., 2008)

Test	Domäne
Trail Making Test, Part A	Speed of processing
Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, symbol coding subtest	Speed of processing
Hopkins Verbal Learning Test—Revised, immediate recall (three learning trials only)	Verbal learning
Wechsler Memory Scale, 3rd ed., spatial span subtest	Working memory (nonverbal)
Letter-Number Span test	Working memory (verbal)
Neuropsychological Assessment Battery, mazes subtest	Reasoning and problem solving
Brief Visuospatial Memory Test—Revised	Visual learning
Category fluency test, animal naming	Speed of processing
Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test, managing emotions branch	Social cognition
Continuous Performance Test, Identical Pairs version	Attention/vigilance

Früherkennungsansätze

Neben der Optimierung der medikamentösen Intervention werden auch andere strategische Wege zur Intervention beschritten. Die Frühbehandlungsansätze beruhen dabei auf der empirisch erhärteten Prämisse, wonach die Entwicklung einer schizophrenen Psychose bereits schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt (Prodromalstadium) Folgen zeigt, die für die Betroffenen ernste Konsequenzen in ihrem psychosozialen Kontext und ihrer weiteren Entwicklung nach sich ziehen. Klinische Verlaufsstudien sprechen ebenfalls für einen möglichst frühen Behandlungsbeginn, da dieser kurzfristig, aber auch langfristig mit

einem besseren Verlauf einherzugehen scheint (Harrigan, McGorry, & Krstev, 2003; Larsen et al., 2001; Miller et al., 1999; Riecher-Rössler et al., 2007). Konsequenterweise könnten Frühbehandlungsansätze nicht nur das Leiden der Betroffenen selbst und das ihrer Angehörigen mindern, sondern, aufgrund des frühen Beginns (spätes Jugendalter bzw. Adoleszenz) und der häufigen Chronifizierung der Erkrankung, auch zu erheblichen Kosteneinsparungen in den sozialen Sicherungssystemen führen. Inwiefern frühe Interventionen die neuropsychologischen Defizite zu reduzieren in der Lage sind, ist umstritten. Dies hängt nicht zuletzt von der gegenwärtig noch unklaren Frage ab, wie sich die kognitiven Störungen im Verlauf der Erkrankung entwickeln und ob krankheitsinhärente Prozesse in irreversibler und anhaltender Weise neuropathologisch wirksam sind.

Frühbehandlungsansätze hängen ganz wesentlich von der Fähigkeit zur Früherkennung ab. Entsprechend gibt es weltweit bereits eine Vielzahl von klinischen Einrichtungen und Forschungsgruppen (Cannon et al., 2008; Klosterkötter et al., 2005; McGorry, Hickie, Yung, Pantelis, & Jackson, 2009; Riecher-Rössler et al., 2007), die ihr Bemühen auf unterschiedliche Traditionen und Ansätze gründen. Hierbei nimmt die Neuropsychologie eine prominente Stellung ein. Eine Vielzahl von prospektiven Ultra-High-Risk- und Kohorten-Studien zeigen, dass neuropsychologische Veränderungen sich entweder schon sehr früh, noch vor den psychopathologischen Symptomen, entwickeln oder sogar als Vulnerabilitätsfaktor, im Sinne eines vorbestehenden Trait-Markers betrachtet werden können (Brewer et al., 2006; Cornblatt, Obuchowski, Roberts, Pollack, & Erlenmeyer-Kimling, 1999; Reichenberg et al., 2002, 2008; Riecher-Rössler et al., 2009). Dies gilt auch schon für Kinder und Jugendliche (Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson, & Lönnqvist, 2003; Niendam et al., 2003; Nuechterlein, 1986). Nachdem zunächst Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsprozesse im Mittelpunkt der Überlegungen standen, hat sich in jüngerer Vergangenheit der Fokus des Interesses auch bei der Früherkennung von Psychosen in Richtung des Arbeitsgedächtnisses verschoben (Pflueger, Gschwandtner, Stieglitz, & Riecher-Rössler, 2007; Smith, Park, & Cornblatt, 2006; Wood et al., 2003).

Es existieren nur wenige Arbeiten, die methodisch adäquat eine Vorhersage des Psychoseeintritts gestatten (Riecher-Rössler et al., 2009), und gerade dort sind neuropsychologische Prädiktoren von entscheidender Bedeutung. Gegenwärtig gelingt es noch nicht, eine hinreichend genaue Prognose auf der Basis empirischer Daten zu erstellen. Die bisherigen Bemühungen versprechen jedoch durch die gleichzeitige Berücksichtigung unterschiedlicher Datenebenen eine weitere Steigerung der Genauigkeit, so dass die Hoffnung nicht unberechtigt ist, in wenigen Jahren bereits Patienten im Prodromalstadium rechtzeitig identifizieren und behandeln zu können.

Neurokognitive Remediationsansätze

In den zurückliegenden Jahren ist es durch die Fokussierung auf die kognitive Kernsymptomatik und deren Zusammenhang mit der beeinträchtigten Alltagskompetenz auch zur Entwicklung ganz direkter psychologischer Interventions- und Therapieverfahren gekommen. Die so genannten neurokognitiven Remediationsansätze beinhalten häufig rechnergestützte Trainings zur Einübung verschiedener kognitiver Funktionsbereiche (Restitution). Andere setzen auch die Technik des Strategielernens ein (Kompensation). Die Effektivität von neurokognitiver Remediation hinsichtlich basalen neuropsychologischen Funktionen, Exekutivfunktionen und dem sozialkognitiven Funktionsniveau im Allgemeinen wird durch aktuelle Metaanalysen untermauert (Kurtz & Sartory, 2010; Kurtz, Moberg, Gur, & Gur, 2001). Komm.

Zumal der Zusammenhang zwischen basalen neuropsychologischen Funktionseinschränkungen und den vielfältigen Beeinträchtigungen der Alltagskompetenz indirekter Natur ist, vermittelt durch „soziale Kognition“, werden auch Remediationsansätze verfolgt, die soziale Wahrnehmung und Schemata, soziale Attributionsstile und emotionale Wahrnehmung zum Gegenstand haben (Roder, Hulka, & Medalia, 2010; Roder & Medalia, 2010). Dies geschieht in der Hoffnung, dass einerseits eine „nach unten“ (downward) gerichtete und andererseits eine „nach oben“ (upward) gerichtete Generalisierung des Leistungsvermögens erfolgt, so dass die angestrebte Remediation auf basaler kognitiver Ebene und der Ebene einer erfolgreichen Lebensbewältigung gleichermassen wirksam wird.

In der Regel erstrecken sich die trainingsbezogenen Vorgehensweisen auf massiertes Üben, inneres subvokales Wiederholen (Rehearsal), semantische Elaboration von Gedächtnismaterial, aber auch auf klassisch verhaltenstherapeutische Ansätze wie die Kombination von Belohnung und Instruktion, „fehlerfreies Lernen“ und Strategienbildung.

Integriertes Psychologisches Therapieprogramm

Meta-analytisch lässt sich belegen, dass komplexere Lernumgebungen solchen des elementaren Lernens und Übens überlegen sind (Theilemann & Peter, 1994). Diesen Umstand macht sich das *Integrierte Psychologische Therapieprogramm* (IPT) zu eigen, indem es kognitive Remediation mit sozialem Kompetenztraining ergänzt. Eine hieraus entstandene Weiterentwicklung ist die *Integrierte Neurokognitive Therapie* (INT), die sich stark an den Vorgaben des NIMH-MATRICES Konsortiums hinsichtlich der Auswahl der kognitiven Funktionen orientiert (Müller & Roder, 2010).

Das IPT implementiert ein Gruppensetting mit 5 – 8 Patienten und macht ein Team von Therapeut und Co-Therapeut erforderlich. Therapiesitzungen erfolgen zweimal pro Woche und erstrecken sich über einen Zeitraum von 30 – 90 min pro Sitzung. Das Ziel ist die Bewältigung von 5 Unterprogrammen, die kognitive Differenzierung, soziale Wahrnehmung,

verbale Kommunikation, Sozialkompetenz und interpersonelle Problemlösefähigkeit zum Gegenstand haben (siehe Abb. 15.5).

In jüngerer Vergangenheit erstellte Meta-Analysen werfen ein hoffnungsvolles Licht auf die Wirksamkeit des Therapieprogramms (Roder, 2006). So konnte gezeigt werden, dass sich sowohl die Symptombelastung als auch das psychosoziale Funktionsniveau und kognitive Parameter infolge des Behandlungsansatzes gegenüber Standardversorgungsmaßnahmen und der Placebobedingung günstiger entwickelten, und zwar unabhängig von der jeweiligen Informationsquelle (Expertenrating, Selbstberichte, psychologische Untersuchungen), dem Setting und den Phasen der Erkrankung. Die diesbezüglich beobachtete Überlegenheit des Therapieansatzes steigerte sich gar im Zuge der Katamnese (8.1 Monate). Und die Meta-Analyse konnte an Studien mit besonders hoher Qualität erfolgreich kreuzvalidiert werden (Roder, 2006).

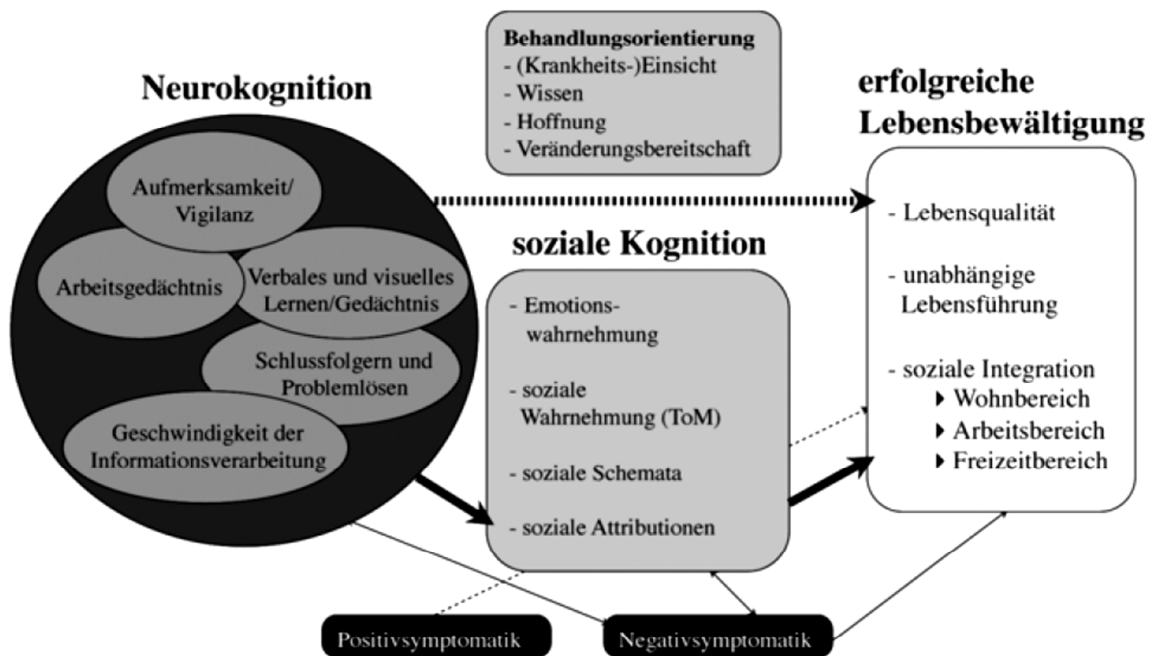


Abb. 15.5. Die grundlegende Annahme eines durch soziale Kognition vermittelten Zusammenhangs von basalen neuropsychologischen (neurokognitiven) Funktionen und einer erfolgreichen Lebensführung, wie sie dem integrierten psychologischen Therapieprogramm (IPT) zugrunde liegt. Das Therapieprogramm greift dabei auf der Ebene der Neurokognition und der sozialen Kognition an. Meta-Analysen zeigen, dass dieser Ansatz zur Behandlung der kognitiven Defizite und der daraus erwachenden Alltagsprobleme Schizophrenie-Kranker sehr vielversprechend ist (Müller & Roder, 2010).

15.4 Zusammenfassung

Die Sicht auf die neuropsychologischen Defizite bei Schizophrenie-Kranken hat sich in den vergangenen Jahren geändert. Wurden kognitive Störungen zunächst als ein Epiphänomen betrachtet oder mit der oft langjährigen pharmakologischen Behandlung in Zusammenhang gebracht, werden sie heute als ein Kerndefizit der Erkrankung begriffen und gelten als Endophänotypen der schizophrenen Psychosen, d.h. sie gelten als vermittelnder Faktor zwischen dem Genotyp und Phänotyp der Erkrankung.

Im Wesentlichen liegen vor allem Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen vor. Sie sind keineswegs globaler Natur. Ihr Muster folgt vielmehr spezifischen Einschränkungen, die zunehmend in das Bewusstsein der klinischen Debatte dringen. Die Kenntnis von Wesen und Ausmass der neuropsychologischen Defizite ist jedoch noch lückenhaft und uneinheitlich. Methodische Mängel erschweren den Erkenntnisgewinn. Mittlerweile sind jedoch neuropsychologische Methoden in modernen Behandlungsansätzen und -strategien ein unverzichtbarer Bestandteil geworden. Einige Ansätze stellen die kognitiven Defizite bei schizophreniekranken Patienten gar in den Mittelpunkt ihrer Anstrengungen.

15.5 Literaturverzeichnis

Achim, A. M., & Lepage, M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 187(6), 500–509. doi:10.1192/bjp.187.6.500

Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78(1), 35–43. doi: DOI: 10.1016/j.schres.2005.05.008

Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Dreikorn, B., Hecht, S., Sobizack, N., & Mohr, F. (2002). A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252(6), 262–7.

Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1358–1366.

Alvarez, J., & Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16(1), 17–42. doi:10.1007/s11065-006-9002-x

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423.

Baddeley, A. D. (1983). Working Memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 302(1110), 311–324.

- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press.
- Barch, D. M., Csernansky, J. G., Conturo, T., & Snyder, A. Z. (2002). Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *Journal of Abnormal Psychology, 111*(3), 478–494.
- Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., & Green, A. I. (1997). Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 25*(1), 1–10. doi:10.1016/S0920-9964(96)00098-9
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., Pappadopulos, E., et al. (2000). Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates. *Am J Psychiatry, 157*(4), 549–559.
- Bokat, C. E., & Goldberg, T. E. (2003). Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia Research, 64*(1), 73–78. doi:10.1016/S0920-9964(02)00282-7
- Boyer, P., Phillips, J. L., Rousseau, F. L., & Ilivitsky, S. (2007). Hippocampal abnormalities and memory deficits: New evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Research Reviews, 54*(1), 92–112. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.12.008
- Brébion, G., Amador, X., Smith, M., Malaspina, D., Sharif, Z., & Gorman, J. M. (2000). Depression, psychomotor retardation, negative symptoms, and memory in schizophrenia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, 13*(3), 177–183.
- Brewer, W. J., Wood, S. J., Phillips, L. J., Francey, S. M., Pantelis, C., Yung, A. R., Cornblatt, B., et al. (2006). Generalized and Specific Cognitive Performance in Clinical High-Risk Cohorts: A Review Highlighting Potential Vulnerability Markers for Psychosis. *Schizophr Bull, 32*(3), 538–555.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of Prefrontal Cortical Dysfunction in Schizophrenia: More Than Up or Down. *Am J Psychiatry, 160*(12), 2209–2215.
- Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., Seidman, L. J., et al. (2008). Prediction of Psychosis in Youth at High Clinical Risk: A Multisite Longitudinal Study in North America. *Arch Gen Psychiatry, 65*(1), 28–37. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.3
- Carter, C. S., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Bullmore, E., Krystal, J. H., Cohen, J., Geyer, M., et al. (2008). Identifying Cognitive Mechanisms Targeted for Treatment Development in Schizophrenia: An Overview of the First Meeting of the Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Initiative. *Biological Psychiatry, 64*(1), 4–10. doi:10.1016/j.biopsych.2008.03.020
- Cocchi, L., Debbané, M., Vianin, P., Bircher, R., Roulin, S., Conus, P., Sarrasin-Bruchez, P., et al. (2009). Encoding dysfunctions in a dynamic-static paradigm for visuospatial working memory in first-episode psychosis patients: a 2-year follow-up study. *Early Intervention in Psychiatry, 3*(1), 44–51. doi:10.1111/j.1751-7893.2008.00101.x

- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, *11*(03), 487–508 M3 – null.
- Daban, C., Amado, I., Bourdel, M.-C., Loo, H., Olié, J.-P., Poirier, M.-F., & Krebs, M.-O. (2005). Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *39*(4), 391–398. doi:10.1016/j.jpsychires.2004.09.001
- Danion, J.-M., Cuervo, C., Piolino, P., Huron, C., Riutort, M., Peretti, C. S., & Eustache, F. (2005). Conscious recollection in autobiographical memory: An investigation in schizophrenia. *Consciousness and Cognition*, *14*(3), 535–547. doi:10.1016/j.concog.2005.01.005
- Danion, J.-M., Huron, C., Vidailhet, P., & Berna, F. (2007). Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *52*(11), 693–701.
- Danion, J.-M., Rizzo, L., & Bruant, A. (1999). Functional Mechanisms Underlying Impaired Recognition Memory and Conscious Awareness in Patients With Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(7), 639–644. doi:10.1001/archpsyc.56.7.639
- Egeland, J., Sundet, K., Rund, B. R., Asbjørnsen, A., Hugdahl, K., Landrø, N. I., Lund, A., et al. (2003). Sensitivity and Specificity of Memory Dysfunction in Schizophrenia: A Comparison With Major Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(1), 79. doi:10.1076/jcen.25.1.79.13630
- Eisenberg, D. P., & Berman, K. F. (2009). Executive Function, Neural Circuitry, and Genetic Mechanisms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 258–277.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M., & Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review*, *15*(2), 73–95.
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working Memory in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Psychological Medicine*, *39*(06), 889–905. doi:10.1017/S0033291708004558
- Fuller, R. L., Luck, S. J., Braun, E. L., Robinson, B. M., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2006). Impaired Control of Visual Attention in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *115*(2), 266–275. doi:10.1037/0021-843X.115.2.266
- 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.
- Gold, J. M., Fuller, R. L., Robinson, B. M., Braun, E. L., & Luck, S. J. (2007). Impaired top-down control of visual search in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *94*(1-3), 148–155. doi:10.1016/j.schres.2007.04.023

Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D., & Andreasen, N. (1999). Longitudinal Study of Cognitive Function in First-Episode and Recent-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1342–1348.

Goldman-Rakic, P. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *6*(4), 348–357.

Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry*, *160*(4), 636–645.

Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, *153*(3), 321–330.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the “Right Stuff”? *Schizophr Bull*, *26*(1), 119–136.

Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W. S., et al. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry*, *56*(5), 301–307. doi:doi: DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.06.023

Harrigan, S. M., McGorry, P. D., & Krstev, H. (2003). Does Treatment Delay in First-Episode Psychosis Really Matter? *Psychological Medicine*, *33*(01), 97–110. doi:10.1017/S003329170200675X

Hawkins, K. A., Keefe, R. S. E., Christensen, B. K., Addington, J., Woods, S. W., Callahan, J., Zipursky, R. B., et al. (2008). Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: Findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophrenia Research*, *105*(1-3), 1–9.

Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426–445. doi:doi:10.1037/0894-4105.12.3.426

Hofer, A., & Fleischhacker, W. (2010). Pharmacological Interventions. In V. Roder & A. Medalia (Eds.), *Key Issues in Mental Health* (Vol. 177, pp. 145–157). Basel: KARGER.

Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *78*(1), 27–34.

Johnson-Selfridge, M., & Zalewski, C. (2001). Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings. *Schizophr Bull*, *27*(2), 305–316.

Keefe, R. (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*, *7*(1), 22.

Keefe, R. S. . (1998). The neurobiology of disturbances of self. *Insight and psychosis*, 142–173.

Keefe, R. S. ., Bollini, A. M., & Silva, S. G. (1999). Do novel antipsychotics improve cognition? A report of a meta-analysis. *Psychiatric Annals*, *29*, 623–632.

- Keefe, R. S. E., Perkins, D. O., Gu, H., Zipursky, R. B., Christensen, B. K., & Lieberman, J. A. (2006). A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 88(1-3), 26–35. doi:doi: DOI: 10.1016/j.schres.2006.06.041
- Kimberg, D. Y., D’Esposito, M., & Farah, M. J. (1997). Cognitive Functions in the Prefrontal Cortex: Working Memory and Executive Control. *Current Directions in Psychological Science*, 6(6), 185–192.
- Klosterkötter, J., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K. R., Linszen, D., Birchwood, M., Juckel, G., et al. (2005). The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry*, 4(3), 161–167.
- Kurtz, M. M., & Sartory, G. (2010). Treatment Approaches with a Special Focus on Neurocognition: Overview and Empirical Results. In V. Roder & A. Medalia (Eds.), *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients*, Key Issue in Mental Health (Vol. Basic Concepts and Treatment, pp. 37–49). Basel: Karger Publishers.
- Kurtz, M., Moberg, P., Gur, R., & Gur, R. (2001). Approaches to Cognitive Remediation of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 11(4), 197–210.
- Larsen, T. K., Friis, S., Haahr, U., Joa, I., Johannessen, J. O., Melle, I., Opjordsmoen, S., et al. (2001). Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(5), 323–334. doi:10.1034/j.1600-0447.2001.00131.x
- Laws, K. R. (1999). A Meta-analytic Review of Wisconsin Card Sort Studies in Schizophrenia: General Intellectual Deficit in Disguise? *Cognitive Neuropsychiatry*, 4(1), 1. doi:10.1080/135468099396025
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working Memory Impairments in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 599–611.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 6(4), 312–324. doi:10.1038/nrn1648
- Luck, S. J., & Gold, J. M. (2008). The Construct of Attention in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(1), 34–39. doi:10.1016/j.biopsych.2008.02.014
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 285–298.
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., et al. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry*, 48(2), 99–109. doi:10.1016/S0006-3223(00)00227-4
- McGaughy, J., & Sarter, M. (1995). Behavioral vigilance in rats: task validation and effects of age, amphetamine, and benzodiazepine receptor ligands. *Psychopharmacology*, 117(3), 340–357.

- McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., & Jackson, H. J. (2009). Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. Retrieved from <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/j.1440-1614.2006.01860.x>
- Meltzer, H. Y., & McGurk, S. R. (1999). The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 25(2), 233–256.
- Meyer-Lindenberg, A., Poline, J.-B., Kohn, P. D., Holt, J. L., Egan, M. F., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (2001). Evidence for Abnormal Cortical Functional Connectivity During Working Memory in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1809–1817. doi:10.1176/appi.ajp.158.11.1809
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2003). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167–202.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Woods, S. W., Stein, K., Driesen, N., Corcoran, C. M., Hoffman, R., et al. (1999). Symptom Assessment in Schizophrenic Prodromal States. *Psychiatric Quarterly*, 70(4), 273–287.
- Müller, D. R., & Roder, V. (2010). Integrated Psychological Therapy and Integrated Neurocognitive Therapy. In A. Medalia & V. Roder (Eds.), *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients*, Key Issue in Mental Health (Vol. Basic Concepts and Treatment, pp. 118–144). Basel: Karger Publishers.
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., & Lönqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 239–258. doi: DOI: 10.1016/S0920-9964(02)00234-7
- Niendam, T. A., Bearden, C. E., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., Hadley, T., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2003). A Prospective Study of Childhood Neurocognitive Functioning in Schizophrenic Patients and Their Siblings. *Am J Psychiatry*, 160(11), 2060–2062. doi:10.1176/appi.ajp.160.11.2060
- Nuechterlein, K. H. (1977). Reaction time and attention in schizophrenia: a critical evaluation of the data and theories. *Schizophrenia Bulletin*, 3(3), 373–428.
- Nuechterlein, K. H. (1986). Childhood Precursors of Adult Schizophrenia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 27(2), 133–144. doi:10.1111/j.1469-7610.1986.tb02280.x
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *Am J Psychiatry*, appi.ajp.2007.07010042. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07010042
- Nuechterlein, K. H., Luck, S. J., Lustig, C., & Sarter, M. (2009). CNTRICS Final Task Selection: Control of Attention. *Schizophr Bull*, 35(1), 182–196. doi:10.1093/schbul/sbn158
- Nuechterlein, K. H., Parasuraman, R., & Jiang, Q. (1983). Visual sustained attention: image degradation produces rapid sensitivity decrement over time. *Science*, 220(4594), 327–329.

- Pelletier, M., Achim, A. M., Montoya, A., Lal, S., & Lepage, M. (2005). Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 74(2-3), 233–252. doi:10.1016/j.schres.2004.08.017
- Pflueger, M. O., Gschwandtner, U., Stieglitz, R.-D., & Riecher-Rössler, A. (2007). Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis -- Working memory as a potential trait marker. *Schizophrenia Research*, 97(1-3), 14–24. doi:10.1016/j.schres.2007.09.003
- Posner, M. I., & Boies, S. J. (1971). Components of attention. *Psychological Review*, 78(5), 391–408. doi:10.1037/h0031333
- Posner, M. I., & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in Neurosciences*, 17(2), 75–79. doi:10.1016/0166-2236(94)90078-7
- Posner, M. I., & DiGirolamo, G. J. (1998). Executive attention: Conflict, target detection, and cognitive control. *The attentive brain* (pp. 401–423). Cambridge, MA, US: The MIT Press.
- Reichenberg, A., Harvey, P. D., Bowie, C. R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R. K., & Bromet, E. (2008). Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. *Schizophr Bull*, sbn044. doi:10.1093/schbul/sbn044
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., Kaplan, Z., et al. (2002). A Population-Based Cohort Study of Premorbid Intellectual, Language, and Behavioral Functioning in Patients With Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Nonpsychotic Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*, 159(12), 2027–2035. doi:10.1176/appi.ajp.159.12.2027
- Riecher-Rössler, A., Gschwandtner, U., Aston, J., Borgwardt, S., Drewe, M., Fuhr, P., Pflüger, M. O., et al. (2007). The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study design and preliminary results. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 114–125. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00854.x
- Riecher-Rössler, A., Pflueger, M. O., Aston, J., Borgwardt, S. J., Brewer, W. J., Gschwandtner, U., & Stieglitz, R.-D. (2009). Efficacy of Using Cognitive Status in Predicting Psychosis: A 7-Year Follow-Up. *Biological Psychiatry*, *In Press, Corrected Proof*. doi:10.1016/j.biopsych.2009.07.020
- Roder, V. (2006). Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia: Is It Effective? *Schizophrenia Bulletin*, 32(Supplement 1), S81–S93. doi:10.1093/schbul/sbl021
- Roder, V., Hulka, L., & Medalia, A. (2010). Combined Treatment Approaches: Overview and Empirical Results. In V. Roder & A. Medalia (Eds.), *Key Issues in Mental Health* (Vol. 177, pp. 85–103). Basel: KARGER. Retrieved from <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowAbstractBuch&ArtikelNr=284381&ProduktNr=253676>
- Roder, V., & Medalia, A. (2010). *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients*. Karger Publishers.

- Rollnik, J. D., Borsutzky, M., Huber, T. J., Mogk, H., Seifert, J., Emrich, H. M., & Schneider, U. (2002). Short-Term Cognitive Improvement in Schizophrenics Treated with Typical and Atypical Neuroleptics. *Neuropsychobiology*, *45*(2), 74–80. doi:10.1159/000048680
- Rosselli, M., & Jurado, M. B. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 213–233.
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J. H., Appels, M. C. M., & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *71*(2-3), 285–295. doi:10.1016/j.schres.2004.03.007
- Smith, C. W., Park, S., & Cornblatt, B. (2006). Spatial working memory deficits in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *81*(2-3), 211–215. doi: DOI: 10.1016/j.schres.2005.09.019
- Spitzer, M. (1993). The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *243*(2), 57–70.
- Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The Structure and Organization of Memory. *Annual Review of Psychology*, *44*(1), 453–495. doi:10.1146/annurev.ps.44.020193.002321
- Stirling, J., White, C., Lewis, S., Hopkins, R., Tantam, D., Huddy, A., & Montague, L. (2003). Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophrenia Research*, *65*(2-3), 75–86.
- Szoke, A., Trandafir, A., Dupont, M.-E., Meary, A., Schurhoff, F., & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *192*(4), 248–257.
- Theilemann, S., & Peter, K. (1994). Zur Evaluation kognitiver Therapie bei schizophren Erkrankten= Cognitive therapy with schizophrenic patients. *Zeitschrift für klinische Psychologie*, *23*(1), 20–33.
- Treisman, A. M., & Gelade, G. (1980). A feature-integration theory of attention. *Cognitive Psychology*, *12*(1), 97–136. doi:10.1016/0010-0285(80)90005-5
- Wolf, R., Vasic, N., & Walter, H. (2006). Das Arbeitsgedächtniskonzept in der Schizophrenie: Überblick und Ausblick. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, *74*(8), 449–468.
- Wolfe, J. M. (1994). Guided search 2.0: A revised model of visual search. *Psychonomic Bulletin & Review*, *1*(2), 202–238.
- Wood, S. J., Brewer, W. J., Koutsouradis, P., Phillips, L. J., Francey, S. M., Proffitt, T. M., Yung, A. R., et al. (2007). Cognitive decline following psychosis onset: Data from the PACE clinic. *The British Journal of Psychiatry*, *191*(51), s52–57. doi:10.1192/bjp.191.51.s52
- Wood, S., Pantelis, C., Proffitt, T., Phillips, L., Stuart, G., Buchanan, J., Mahoney, K., et al. (2003). Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychological Medicine*, *33*(7), 1239.

van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford University Press, USA.