

# Exekutive Kontrollfunktionen und Neuropsychiatrische Erkrankungen – Perspektiven für Forschung und Klinik

## *Executive Control Functions and Neuropsychiatric Disorders – Perspectives for Research and Clinical Practice*

### Zusammenfassung

Exekutive Kontrollfunktionen sind höhere kognitive Funktionen für komplexes zielgerichtetes Verhalten in Situationen, in denen Routinemechanismen nicht vorhanden oder nicht adäquat sind. Klinisch äußern sich exekutive Störungen außer in kognitiven Funktionen auch in Sozialverhalten und Antrieb. Exekutive Kontrollfunktionen basieren auf intakten Netzwerken zwischen präfrontalem Kortex und subkortikalen Strukturen, die in ihrer Funktion durch monoaminerge Neurotransmitter moduliert werden. Defizite exekutiver Kontrolle sind bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen beschrieben worden. Wir geben eine Übersicht über die Befunde mit einem Fokus auf extrapyramidale Bewegungsstörungen, Schizophrenie und affektive Störungen. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf Gemeinsamkeiten zwischen diesen Erkrankungen hinsichtlich der Pathophysiologie fronto-subkortikaler Netzwerke. Aufgrund dieser Gemeinsamkeiten können Grundlinien pharmakologischer und rehabilitativer Strategien nosologieübergreifend auf die Behandlung exekutiver Defizite bei verschiedenen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern angewendet werden. Wegen der hohen prognostischen Relevanz exekutiver Defizite sind kontrollierte Studien dieser Therapieverfahren dringend erforderlich.

### Abstract

Executive control functions are higher cognitive functions for complex goal-oriented behavior in situations where routine mechanisms are not available or inappropriate. In clinical practice executive dysfunction presents with deficits in cognitive function as well as social behavior and drive. Executive control functions rely on intact networks involving prefrontal cortex and subcortical structures, which can be modulated by monoaminergic neurotransmitters. Deficits of executive control have been described in a variety of neuropsychiatric disorders. We present a review of the findings with a focus on movement disorders, schizophrenia and affective disorders. We emphasize similarities between these disorders regarding the pathophysiology of fronto-subcortical networks. Based on these similarities, principles of pharmacological and rehabilitative strategies can be applied to the treatment of executive deficits in a variety of neuropsychiatric disorders without being specific for one disease. Since executive dysfunction is highly relevant to prognosis, controlled trials of these treatments are urgently needed.

Exekutive Kontrollfunktionen sind als Gruppe übergeordneter kognitiver Funktionen definiert worden, die in neuen oder komplexen Situationen benötigt werden, für die Routinemechanismen nicht vorhanden oder nicht adäquat sind. Exekutive Kontrollfunktionen erfordern eine intakte Funktion des frontalen

Kortex und seiner Verbindungen zu Thalamus und Basalganglien. Defizite im Bereich exekutiver Kontrollfunktionen sind bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen beobachtet worden, die mit einer Dysfunktion dieser fronto-subkortikalen Netzwerke einhergehen. Hinsichtlich der klinischen

### Institutsangaben

Psychiatrische Universitätsklinik Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Mundt)

### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Matthias Weisbrod · Psychiatrische Universitätsklinik · Voss-Strasse 4 · 69115 Heidelberg ·  
E-mail: matthias\_weisbrod@med.uni-heidelberg.de

### Bibliografie

Fortschr Neurol Psychiatr 2005; 73: 438–450 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2004-830303 · Online-Publikation: 11. Mai 2005  
ISSN 0720-4299

Tab. 1 Klinische Auffälligkeiten beim dysexekutiven Syndrom

Kognition	Störung der Handlungsplanung und Problemlösefähigkeit unflexibles Verhalten und Perseverationen Auflösung zeitlicher Strukturen bei Handlungs- und Tagesablauf erhöhte Ablenkbarkeit Mangel an Abstraktionsvermögen – Konkretismus
Sozialverhalten	Impulsivität – Enthemmung Verletzung sozialer Regeln erhöhte Umweltabhängigkeit des Verhaltens Persönlichkeitsveränderungen
Antrieb	Mangel an Initiative Interesseverlust psychomotorische und sprachliche Verlangsamung

Auffälligkeiten bei Patienten mit exekutiven Defiziten sind neben den kognitiven Funktionen wie Handlungsplanung häufig auch Sozialverhalten und Antrieb betroffen (Tab. 1). In Therapiestudien neuropsychiatrischer Erkrankungen werden kognitive und insbesondere exekutive Defizite in den letzten Jahren zunehmend berücksichtigt.

In diesem Artikel werden die Implikationen des Konzeptes „Exekutive Kontrollfunktionen“ für Forschung und Klinik an der Schnittstelle von Neurologie und Psychiatrie herausgearbeitet. Für die Relevanz des Konzeptes ergeben sich aus der Sichtung der Literatur mindestens drei wichtige Argumente:

- (1) Defizite exekutiver Kontrollfunktionen sind verantwortlich für funktionelle Einschränkung von Patienten mit neuropsychiatrischen Krankheitsbildern. Diese Defizite haben außerdem hohe Relevanz für die Prognose.
- (2) Das Studium exekutiver Kontrollfunktionen kann erheblich zum Verständnis der Dysregulation fronto-subkortikaler Systeme bei neuropsychiatrischen Krankheitsbildern beitragen.
- (3) Ein integriertes Konzept exekutiver Kontrollfunktionen ermöglicht Therapieansätze, die spezifisch für das Symptom exekutive Dysfunktion sind und krankheitsübergreifend eingesetzt werden können.

## Grundlagen

Es soll vorausgeschickt werden, dass es letztlich kein einheitliches und allgemein akzeptiertes Konzept für die exekutive Kontrolle gibt. Wir haben uns entschieden, eine für klinische Zwecke sinnvolle Einteilung zu wählen, die notwendigerweise viele Vereinfachungen enthält.

### Entwicklung des Konzeptes

Das Konzept einer Instanz zur Kontrolle der Informationsverarbeitung im Gehirn geht letztlich auf die Unterscheidung zwischen automatischer und kontrollierter Informationsverarbeitung zurück, die vor allem im Bezug auf Wahrnehmungs- und Gedächtnisprozesse entwickelt wurde [1–3]. In ihrer klassischen, 1980 erstmals erschienenen Arbeit entwickelten Norman

und Shallice ihre Definition der exekutiven Kontrollfunktionen aus dieser Unterscheidung von automatischen und kontrollierten Prozessen [4]. Ihr entscheidender Beitrag bezog sich auf die Erweiterung der Konzepte auf die kontrollierte Steuerung von Handlung und vor allem auf die Verknüpfung mit neuropsychologischen Befunden. Dabei bezogen sie die empirische Basis ihrer Theorie ursprünglich aus Arbeiten über Patienten mit Läsionen des Frontalhirns. Bei diesen Patienten ist die Fähigkeit, vertraute Informationen abzurufen und in bekannter Weise anzuwenden, gut erhalten. Sind jedoch entweder die Informationen oder die auf sie angewendeten Operationen neu, sind die Patienten in ihrer Leistung erheblich beeinträchtigt. Bei Patienten mit Frontalhirnläsionen findet sich also eine Dissoziation zwischen der Bewältigung von Routine- und Nicht-Routine-Aufgaben [5]. Daher postulierten Norman und Shallice ein übergeordnetes Kontrollsystem, das „Supervisory Attentional System“, mit entscheidender Beteiligung des frontalen Kortex. Dieses System soll die Auswahl geeigneter Handlungsmuster in Situationen ermöglichen, in denen automatisch aktivierbare Muster nicht ausreichend sind. Als Situationen, die kontrollierte Handlungssteuerung erforderlich machen, wurden zunächst die folgenden postuliert: Planung und Entscheidungsfindung, Fehlerkorrektur, neue Handlungssequenzen, gefährliche oder technisch schwierige Abläufe sowie die Überwindung einer dominanten Reaktions-tendenz.

Die differenziertere Betrachtung exekutiver Funktionen hat die wichtige Frage aufgeworfen, ob exekutive Kontrolle ein einheitliches System ist oder sich Teilprozesse unterscheiden lassen. Aus Studien bei Patienten mit Frontalhirnläsionen ist bekannt, dass abhängig von der Lokalisation der Läsion unterschiedliche Muster exekutiver Dysfunktion entstehen [6]. Mehrere theoretische Modelle zu einer Differenzierung exekutiver Funktionen in Subprozesse sind vorgeschlagen worden [7,8]. Weder die vorliegenden Daten noch der klinische Nutzen lassen die Festlegung auf eines dieser Konzepte zurzeit als sinnvoll erscheinen. Wir folgen daher dem pragmatischen Ansatz von Royall u. Mitarb., die die bisher verfügbaren Faktorenanalysen von Tests exekutiver Kontrolle als Grundlage einer mehrdimensionalen Betrachtung heranziehen [9]. Auf Basis dieser Studien lassen sich bis zu fünf Faktoren exekutiver Kontrolle definieren (siehe Tab. 2), die sich auch auf neuroanatomischer Ebene zum Teil abgrenzen lassen (siehe folgender Abschnitt).

### Fronto-subkortikale Netzwerke als Basis exekutiver Kontrollfunktionen

Ein Defizit exekutiver Kontrollfunktionen wurde zunächst bei Patienten mit fokalen Läsionen des Frontalhirns beschrieben, allerdings sind solche Läsionen zwar eine hinreichende aber keine notwendige Voraussetzung für ein solches Defizit. Läsionen oder Erkrankungen auf subkortikaler Ebene können ebenso Defizite der exekutiven Kontrollfunktionen nach sich ziehen. Außerdem können je nach Lokalisation der Läsion im präfrontalen Kortex unterschiedliche Aspekte exekutiver Kontrollfunktionen betroffen sein.

Eine gute Grundlage zum Verständnis der Neurobiologie exekutiver Kontrollfunktionen bietet nach wie vor das Modell von Alexander, der mehrere parallele Netzwerke aus Frontalkortex und Basalganglien postuliert [10]. Diese haben alle eine parallele

Tab. 2 Faktoren exekutiver Kontrolle

Faktor	Tests	Fronto-subkortikales Netzwerk
Konzeptgenerierung und Regelfindung	Wisconsin Card Sorting-Test [186, 187] Verbal und Design Fluency [188]	dorsolateral
Planung	Tower of London [189] Porteus Mazes [190]	dorsolateral
Arbeitsgedächtnis	Delayed Response Task [191] n-Back [192]	dorsolateral
Aufmerksamkeitssteuerung	CPT [193] Stroop [194]	Anteriorer Gyrus Cinguli
Antwortinhibition	Go/Nogo [20] Stroop	orbitofrontal

Tab. 2 zeigt die von Royall u. Mitarb. vorgeschlagenen Faktoren exekutiver Kontrolle [9]. Diesen lassen sich neuropsychologische Tests zuordnen, die hauptsächlich auf einen Faktor laden, so zum Beispiel der Wisconsin Card Sorting-Test auf Konzeptgenerierung und Regelfindung. Komplexe Tests laden allerdings häufig zusätzlich auf weitere Faktoren, wie Inhibition und Arbeitsgedächtnis im Falle des Wisconsin-Card-Sorting-Test.

Struktur mit Verbindungen von der entsprechenden Region des präfrontalen Kortex zu den Basalganglien über den Thalamus zurück zum frontalen Kortex (siehe Abbildung). In den Basalganglien, insbesondere im Striatum, werden Informationen aus funktionell verwandten kortikalen (und subkortikalen) Arealen integriert. Goldman-Rakic u. Mitarb. konnten in Experimenten an Primaten zeigen, dass die Effekte von „Frontalhirnläsionen“ durch Läsionen an allen Punkten dieses Netzwerkes hervorgerufen werden können [11]. Dieses Konzept „frontaler Systeme“ als Basis für exekutive Kontrolle kann erklären, warum entsprechende Defizite bei verschiedenen strukturellen und funktionellen Erkrankungen subkortikaler und kortikaler Strukturen zu finden sind [12].

Auch neurochemisch sind die fronto-subkortikalen Netzwerke parallel organisiert (siehe Abb. 1) [13,14]. Die Verbindungen von präfrontalen Arealen zum Striatum sind exzitatorisch glutaminerg. Innerhalb der Basalganglien sowie zum Thalamus herrschen inhibitorische GABAerge Verbindungen vor. Die Projektionen zurück zum präfrontalen Kortex sind schließlich wieder glutaminerg. Modulatorische Neurotransmitter in diesen fronto-striatalen Netzwerken sind Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin und vor allem Dopamin [12,15]. Diese modulatorischen Neurotransmitter spielen bei der pharmakologischen Beeinflussung exekutiver Funktionen eine entscheidende Rolle und werden im Abschnitt über Therapie weiter diskutiert.

Die Struktur der fronto-subkortikalen Netzwerke wurde zunächst exemplarisch am Beispiel der motorischen Schleife analysiert [10]. Für den Bereich der exekutiven Kontrollfunktionen sind dagegen insbesondere die Netzwerke von Bedeutung, die den dorsolateralen präfrontalen Kortex, den orbitofrontalen präfrontalen Kortex und den anterioren Gyrus Cinguli beinhalten [16]. Legt man die im vorigen Abschnitt beschriebenen Faktoren exekutiver Kontrollfunktionen zugrunde, lässt sich eine grobe

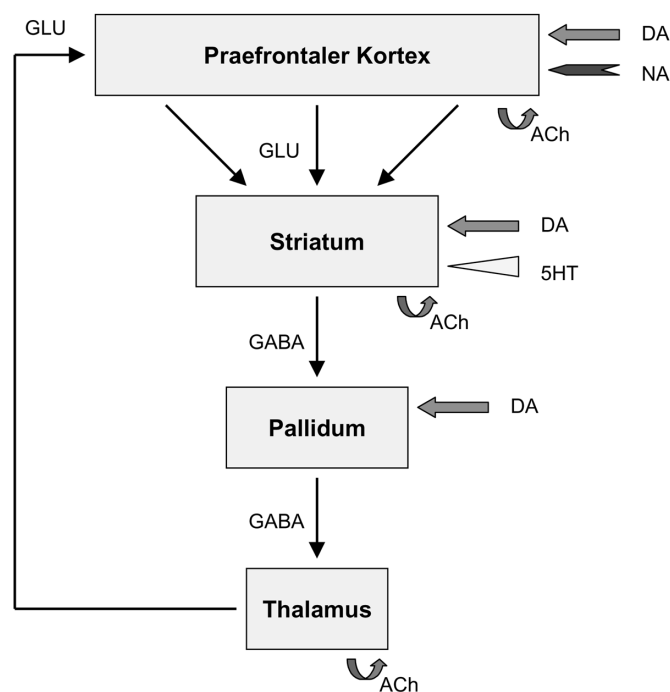


Abb. 1 Die Grundstruktur aller fünf von Alexander beschriebenen fronto-subkortikalen Netzwerke ist identisch [10]. Im Striatum werden Informationen aus präfrontalen Arealen und anderen funktionell verwandten kortikalen Arealen (hier nicht dargestellt) integriert. Die exzitatorische Neurotransmission erfolgt über Glutamat (GLU), die inhibitorische über  $\gamma$ -Amino-Buttersäure (GABA). Modulatorische Neurotransmitter sind Dopamin (DA), Noradrenalin (NA), Serotonin (5HT) und Azetylcholin (ACh).

funktionelle Einteilung dieser parallelen Netzwerke erreichen (siehe Tab. 2).

Der dorsolaterale präfrontale Kortex und seine subkortikalen Verbindungen sind von zentraler Bedeutung für exekutive Kontrollfunktionen. Patienten mit Läsionen in diesem Bereich zeigen das klassische „dysexekutive Syndrom“ [5]. Sie sind konkretistisch, perseverieren und zeigen eine verminderte geistige Flexibilität. Ebenso sind Planung und allgemeiner noch die Organisation von Verhalten gestört. Von den oben beschriebenen Faktoren exekutiver Kontrolle sind es vor allem Konzeptgenerierung/Regelfindung, Planung und die Steuerung des Arbeitsgedächtnisses, die mit einer Aktivierung des dorsolateralen Netzwerkes einhergehen [17,18].

Der orbitofrontale Kortex verbindet die frontalen exekutiven Areale mit dem limbischen System. Daher spielt er eine herausgehobene Rolle für Handeln in sozialen Situationen und die Verarbeitung emotionaler Information [19]. Diese wichtigen Funktionen des orbitofrontalen Kortex gehen jedoch über unsere Definition exekutiver Kontrollfunktionen hinaus und werden hier nicht weiter diskutiert. Von den oben definierten Faktoren exekutiver Kontrolle ist Antwortinhibition am deutlichsten mit dem orbitofrontalen Netzwerk assoziiert [20,21]. Klinisch zeigen die Patienten vor allem ein Disinhibitionssyndrom, das sich in Irritabilität, aggressiven Durchbrüchen und anderen Störungen der Impulskontrolle zeigen kann.

Dem anterioren Gyrus Cinguli sind in den letzten Jahren eine erstaunliche Anzahl von Funktionen in Emotionsregulation und Kognition zugeschrieben worden [22]. Erwiesen ist, dass Läsionen des anterioren Gyrus Cinguli zu einer Beeinträchtigung von motiviertem Handeln führen, beidseitige Läsionen sogar zur Extremform des akinetischen Mutismus [23]. Die Integrität dieses Netzwerkes ist also Voraussetzung für Initiative und spontanes Handeln. Hinsichtlich der neuropsychologischen Testung exekutiver Kontrollfunktionen ist dieses Netzwerk vor allem für die Verhaltenskontrolle und Fehlerkorrektur von Bedeutung [24]. Wenn man obige Faktorenanalyse zugrundelegt, entsprechen diese Funktionen vor allem dem Faktor Aufmerksamkeitssteuerung.

Das Konzept parallel organisierter fronto-subkortikaler Netzwerke wurde auch auf die Verbindungen des limbischen Kortex mit subkortikalen Arealen erweitert [25, 26]. Damit ergeben sich Erklärungsansätze für psychopathologische Phänomene, die nicht im Rahmen exekutiver Funktionen zu sehen sind, wie zum Beispiel psychotische Symptome. Wir beschränken uns hier jedoch auf die für exekutive Funktionen relevanten Netzwerke und verweisen auf die zitierten Übersichten.

### Erfassung exekutiver Kontrolldefizite

Wie erfasst man auf sinnvolle Weise ein solch komplexes Konstrukt wie exekutive Kontrollfunktionen? Für die klinische Untersuchung kognitiver Defizite haben Ovsiew und Bylsma drei Stufen vorgeschlagen, die wir hier auf die Untersuchung exekutiver Funktionen anwenden [27].

Auf der ersten Stufe können einige einfache Tests in die routinemäßige Untersuchung von neuropsychiatrischen Patienten aufgenommen werden. Besonders geeignet sind zum Beispiel verbale Wortflüssigkeit, Go/Nogo-Paradigmen und motorische Sequenzen. Ergeben sich hier Auffälligkeiten oder liegen anamnestische Hinweise auf exekutive Defizite vor, erfolgt in der zweiten Stufe ein standardisiertes Screening mit Bedside-Tests.

Da die klassischen Tests exekutiver Kontrollfunktionen zeitaufwendig sind und in der Regel ein neuropsychologisches Labor erfordern, sind in den letzten Jahren eine Reihe von Bedside-Instrumenten zur Erfassung exekutiver Dysfunktion vorgestellt worden (Tab. 3 gibt eine Übersicht). Die meisten Instrumente beinhalten eine Kombination von mehreren einfachen neuropsychologischen Tests. In unserer klinischen Arbeit haben wir mit der „Frontal Assessment Battery“ gute Erfahrungen gemacht, die innerhalb weniger Minuten durchführbar ist [28]. Ein anderer Ansatz ist die Erfassung der Verhaltensänderungen, die durch exekutive Kontrolldefizite hervorgerufen werden, in Selbst- oder Fremdbeurteilungsskalen.

Die 3. Stufe im Modell von Ovsiew und Bylsma umfasst die formale neuropsychologische Testung. Diese ist insbesondere dann notwendig, wenn die genaue Erfassung der Defizite klinische Relevanz zum Beispiel für den gezielten Einsatz von Rehabilitationsverfahren hat. Die neuropsychologische Testung exekutiver Funktionen umfasst zumeist eine Batterie aus verschiedenen Tests, die nach Möglichkeit alle Faktoren exekutiver Kontrolle abdecken (vgl. Tab. 1). Außer den Tests exekutiver Kontrollfunktionen werden auch allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit

Tab. 3 Instrumente zur klinischen Erfassung exekutiver Kontrollfunktionen

<b>Bedside-Testbatterien</b>	
Executive Interview (EXIT 25) [195]	– Zusammenstellung der „klassischen“ Bedside-Tests der neurologischen Untersuchung
CLOX [196]	– Modifizierte Uhrenaufgabe – Einfache Anwendung
Behavioral Dyscontrol Scale [197]	– Hauptsächlich Tests von Inhibition
Frontal Assessment Battery [28]	– Schnell durchführbar – Deckt trotzdem mehrere Faktoren ab – Deutsche Übersetzung geplant
<b>Skalen zur Verhaltensbeurteilung</b>	
Frontal Systems Behavior Scale [198]	– Faktoren Exekutive Funktionen, Antrieb, Inhibition – Separate Versionen für Patienten, Angehörige und Behandelnde – Bereits in verschiedenen Patientengruppen eingesetzt
Profile of the Executive Control System [199]	– Verhaltensbeobachtung bei Alltagsaufgaben und konstruierten Situationen – Zusätzlich Interviews mit Patient, Angehörigen, Behandler
Skala zur Beurteilung von Handlungs-, Planungs- und Problemlösestörung [200]	– Deutsches Instrument – Eigen- und Fremdbeurteilungsbogen
Executive Functions Behavioral Rating [179]	– Deutsche Übersetzung [201] – Überschaubarer Fremdbeurteilungsbogen
<b>Kombinierte Instrumente</b>	
Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome [202]	– Deutsche Übersetzung von K. Ufer – Sehr umfassende Erfassung – Aufgaben sind „alltagsrelevant“ gestaltet
Frontal Lobe Score [203]	– Benötigt weniger Hilfsmittel als BADS – Weniger gebräuchlich

und nicht-exekutive Funktionen erfasst, um eine klare Differenzierung exekutiver und nicht-exekutiver Defizite zu ermöglichen.

### Krankheitsbilder

Mithilfe der oben beschriebenen Methoden sind Defizite exekutiver Kontrollfunktionen bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen beschrieben worden. In diesem Abschnitt werden exekutive Defizite bei einigen wichtigen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern dargestellt, die nach der Datenlage, unseren Forschungsinteressen sowie den möglichen Schlussfolgerungen für die Pathophysiologie exekutiver Kontrollfunktionen ausgewählt wurden.

#### Extrapyramidale Bewegungsstörungen

Die Basalganglien haben eine Schlüsselrolle nicht nur in den motorischen fronto-subkortikalen Netzwerken, sondern auch in den parallel organisierten kognitiven Netzwerken. Daher ist nicht überraschend, dass kognitive Defizite im Bereich exekutiver Kontrollfunktionen bei fast allen Erkrankungen der Basalganglien beschrieben worden sind [29].

Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung liegen zum M. Parkinson deutlich mehr Daten zu kognitiven Defiziten vor als zu anderen Erkrankungen der Basalganglien. Kognitive Beeinträchtigungen sind bei bis zu 93% der Patienten gefunden worden [30]. Dabei wurden vor allem Defizite exekutiver Kontrollfunktionen beschrieben, seltener solche, die visuelles und räumliches Gedächtnis betreffen [31]. Diskrete Defizite sind bereits zu Beginn der Erkrankung bei nicht-medizierten Patienten zu beobachten [32]. Im Bereich der exekutiven Kontrollfunktionen sind zu Beginn die Faktoren Arbeitsgedächtnis und Regelfindung (Set-Shifting) betroffen, die mit der Funktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex und seiner subkortikalen Verbindung assoziiert sind [33]. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln 10–20% der Patienten eine Demenz vom subkortikalen Typ, die neben einer generalisierten kognitiven Beeinträchtigung vor allem das gesamte Spektrum exekutiver Funktionen betrifft [34]. Über den Zusammenhang zwischen den motorischen Hauptsymptomen der Parkinson-Erkrankung und exekutiven Kontrolldefiziten liegen widersprüchliche Befunde vor [35,36]. Depressive Symptome beim M. Parkinson scheinen weitgehend unabhängig von exekutiven Kontrolldefiziten zu sein [36].

Kognitive Defizite beim M. Parkinson könnten durch funktionelle Läsionen auf verschiedenen Ebenen der oben beschriebenen fronto-subkortikalen Netzwerke entstehen, denen der Mangel an Dopamin gemeinsam ist [33,37,38]. Wie aufgrund dieser Befunde zu erwarten, führt eine Therapie mit dopaminergen Substanzen in der frühen Phase der Erkrankung zu einer Verbesserung der exekutiven Defizite [39]. Noch deutlicher sind die Effekte beim kurzfristigen Absetzen einer dopaminergen Therapie. In der „OFF“-Phase zeigen die Patienten eine deutliche Zunahme exekutiver Defizite [40]. Ausgedehntere Defizite mit dem Vollbild einer Demenz verbessern sich unter dopaminergem Therapie kaum [41].

Zu den „Parkinson-Plus“-Erkrankungen Multisystematrophie (MSA) und Progressive Supranukleäre Paralyse (PSP) liegen nur wenige Befunde vor. Patienten mit PSP zeigen bereits in einem Frühstadium deutliche Defizite exekutiver Kontrollfunktionen, die mit einem frontalen Hypometabolismus einhergehen [42,43]. Patienten mit MSA scheinen sich dagegen in Bezug auf exekutive Kontrolldefizite zumindest zu Beginn der Erkrankung nicht wesentlich von Parkinson-Patienten zu unterscheiden [42]. Beim M. Huntington finden sich Defizite, die alle Faktoren exekutiver Kontrolle betreffen und im Verlauf zu einer demenziellen Entwicklung führen [44,45]. In der Bildgebung zeigt sich entsprechend eine dysfunktionale dopaminerge Neurotransmission und ein Volumenverlust in ausgedehnten Bereichen der Basalganglien und des präfrontalen Kortex [46].

### Schizophrenie

Exekutive Kontrolldefizite gehören zu den häufigsten kognitiven Beeinträchtigungen schizophrener Patienten, wobei die Prävalenz je nach Studie zwischen 65–94% variiert [47–49]. Hervorzuheben ist, dass auch Patienten ohne generalisierte kognitive Beeinträchtigung diese Defizite aufweisen [50]. Exekutive Defizite sind auch bei Verwandten schizophrener Patienten, insbesondere bei diskordanten Zwillingen, beschrieben worden und werden daher als mit der Schizophrenie assoziierter Endophänotyp diskutiert [51–53].

Exekutive Defizite in den Funktionsbereichen Konzeptgenerierung/Regelfindung, Arbeitsgedächtnis und Planung, die dem dorsolateralen präfrontalen Netzwerk zugeordnet werden, sind bei schizophrenen Patienten am häufigsten beschrieben worden [54]. Schizophrene Patienten bearbeiten den Wisconsin-Card-Sorting-Test als klassischen Test zu Konzeptgenerierung und Regelfindung konsistent schlechter als gesunde Probanden [55,56]. Ebenso sind Defizite von Planung sowie verbalem und räumlichen Arbeitsgedächtnis beschrieben worden, die mit zunehmender Aufgabenkomplexität ausgeprägter werden [57–59]. Entsprechend sind strukturelle Veränderungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex häufig replizierte Befunde bei schizophrenen Patienten [60,61]. Bei Tests von Konzeptgenerierung, Planung und Arbeitsgedächtnis ist eine dysfunktionale Aktivierung dorsolateraler Areale im Vergleich zu gesunden Kontrollen beschrieben worden [62–64].

Die Funktion der fronto-subkortikalen Netzwerke unter Einschluss des orbitofrontalen Kortex und des Gyrus Cinguli erscheint bei schizophrenen Patienten ebenfalls beeinträchtigt. In Continuous-Performance-Tests und Stroop-Paradigmen, die auf den Faktor Aufmerksamkeitssteuerung laden, wurden Defizite schizophrener Patienten häufig beschrieben [65,66]. Inhibitionsleistungen in Go/Nogo- und Stroop-Paradigmen sind bei schizophrenen Patienten ebenfalls beeinträchtigt [67]. Strukturelle Auffälligkeiten des orbitofrontalen Kortex sind mehrfach repliziert worden [68], während deren funktionelle Bedeutung noch kontrovers diskutiert wird [69,70]. Dagegen ist eine dysfunktionale Aktivierung des Gyrus Cinguli in Paradigmen zu Aufmerksamkeitssteuerung und Inhibition mehrfach gezeigt worden [71,72]. Die Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen sind hinsichtlich der räumlichen Lokalisation konsistent und verweisen auf eine dysfunktionale Aktivierung der beteiligten Netzwerke im Zeitraum zwischen 300–500 ms nach Präsentation des Stimulus [73,74].

Exekutive Kontrolldefizite sind bereits in einem Frühstadium der Erkrankung vorhanden [75,76]. Es gibt Hinweise darauf, dass diese Defizite nach Erstmanifestation der Erkrankung über einen längeren Zeitraum stabil sind und wenig Progression zeigen [77]. Die Rolle von neuroleptischer Medikation in Bezug auf die kognitiven Defizite schizophrener Patienten ist vielfach diskutiert worden. Die Hypothese, dass typische Neuroleptika exekutive Defizite verstärken, hat sich im Wesentlichen nicht bestätigt [78,79]. Eine Verbesserung exekutiver Defizite konnte durch typische Neuroleptika jedoch nicht erreicht werden. Im Vergleich dazu kann die Behandlung mit atypischen Neuroleptika zu einer Verbesserung exekutiver Funktionen führen, auch wenn die Leistungen der Patienten immer noch hinter denen gesunder Probanden zurückbleiben [80].

Exekutive Defizite sind mit den Negativsymptomen der Schizophrenie assoziiert [81]. Im Verlauf sind exekutive Defizite allerdings stabiler als Negativ-Symptome, was gegen einen direkten kausalen Zusammenhang spricht [82]. Für eine Assoziation exekutiver Defizite mit Positivsymptomen gibt es kaum Hinweise. Die Pathophysiologie exekutiver Kontrolldefizite wurde im Rahmen einer Funktionsstörung fronto-subkortikaler Netzwerke interpretiert, die bei Patienten mit Negativ-Symptomen und neurologischen Auffälligkeiten besonders ausgedehnt ist [83,84].



Für diese Störung gibt es eine Reihe möglicher Mechanismen. Neben den strukturellen Veränderungen im präfrontalen Kortex wurde vor allem eine Dysregulation dopaminergischer Systeme diskutiert, die mit einer dopaminergen Hypoaktivität im präfrontalen Kortex einhergeht [85,86]. Ein weiterer Ansatz sieht die schizophrene Erkrankung als Diskonnektionssyndrom, das vor allem die fronto-striatalen Netzwerke betrifft [87,88].

Die kognitive Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten insbesondere im Bereich exekutiver Kontrollfunktionen korreliert stark mit dem funktionellen Outcome, der Alltagsfähigkeit und Rehabilitationserfolg beinhaltet [89,90]. Es gibt deutliche Hinweise, dass dieser Zusammenhang stärker ist als der zwischen Positivsymptomen und funktionellem Outcome [91]. Auch in Längsschnittstudien erwies sich der Status exekutiver Kontrollfunktionen als Prädiktor des sozialen Funktionsniveaus [92]. Diese Befunde sprechen für eine besondere Bedeutung exekutiver Funktionen in der Rehabilitation schizophrener Patienten [93].

### Affektive Störungen

Bei der Untersuchung neuropsychologischer Defizite bei affektiven Störungen spielt aufgrund des episodenhaften Krankheitsverlaufes die Korrelation mit der aktuellen Symptomatik eine große Rolle und bildet die Grundstruktur dieses Abschnitts [94].

Während depressiver Episoden sind exekutive Kontrolldefizite sowohl bei unipolaren als auch bipolaren Patienten häufig beschrieben worden [95,96]. Defizite in den Funktionen Planung und Regelfindung, die von der Integrität des dorsolateralen präfrontalen Kortex abhängen, sind dabei konsistent gezeigt worden [97–99]. In den wenigen Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses weisen depressive Patienten ebenfalls Defizite auf [99,100]. In PET-Studien der zerebralen Ruhedurchblutung ist eine Hypoperfusion des dorsolateralen präfrontalen Kortex sowohl bei unipolaren als auch bei bipolaren depressiven Patienten konsistent reproduziert worden [96,101]. Die Ergebnisse zu den kognitiven Operationen des orbitofrontalen Kortex und des anterioren Gyrus Cinguli werden kontrovers diskutiert. Es gibt einige Hinweise auf ein Defizit von Inhibitionsleistungen in Stroop- und Go/Nogo-Tests [102,103], deren Interpretation jedoch umstritten ist [104].

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass besonders Patienten mit melancholischem Subtypus Defizite exekutiver Kontrollfunktionen aufweisen [105]. Entsprechend ist psychomotorische Verlangsamung mit exekutiven Defiziten und Hypoperfusion im dorsolateralen präfrontalen Kortex assoziiert [106,107]. Die Bedeutung der Depressionsschwere per se scheint einen geringeren Einfluss zu haben [99]. Bipolar depressive Patienten zeigen im Vergleich mit unipolaren Patienten ausgeprägtere exekutive Defizite, die sich aber qualitativ nicht unterscheiden [108,109]. Eine weitere Gruppe, in der exekutive Defizite besonders häufig auftreten, sind Patienten mit Altersdepression [110].

Exekutive Kontrolldefizite sind während manischer Episoden wesentlich seltener untersucht worden als während depressiver Episoden. Defizite bei Planung, Regelfindung und Arbeitsgedächtnis sind beschrieben, aber wahrscheinlich weniger ausgeprägt als in depressiven Episoden [111,112]. Stark beeinträchtigt

ist dagegen die Aufmerksamkeitssteuerung, insbesondere in Aufgaben, die eine kontinuierliche Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit erfordern [113]. Es gibt außerdem deutliche Hinweise, dass die Funktion des orbitofrontalen Kortex beeinträchtigt ist. Dies spiegelt sich neben einem Inhibitionsdefizit auch in Aufgaben zur Entscheidungsfindung wieder [114].

Von besonderem Interesse für die Rehabilitation und als Vulnerabilitätsmarker sind exekutive Defizite nach Remission depressiver bzw. manischer Episoden. Leider gibt es einen Mangel an adäquaten Studien, die euthyme Patienten in ausreichender Anzahl und mit Kontrolle affektiver Residualsymptomatik untersucht haben [94]. Bei Patienten nach Remission unipolarer depressiver Episoden weisen die meisten Befunde auf eine deutliche Verbesserung im Bereich exekutiver Funktionen hin [95]. Einige Studien haben allerdings bei Patienten mit schweren depressiven Episoden residuale Defizite unterschiedlicher Teilfunktionen exekutiver Kontrolle beschrieben [102,115]. Euthyme Patienten mit bipolarer Störung weisen dagegen regelhaft Defizite exekutiver Funktionen auf [96,111]. Dabei scheinen Defizite im Bereich der Aufmerksamkeitssteuerung bereits früh im Krankheitsverlauf vorzuliegen, während andere exekutive Defizite im Verlauf der Erkrankung und mit der Häufigkeit der Krankheitsepisoden zunehmen [116,117].

Die klinische Relevanz exekutiver Defizite ist bei affektiven Störungen weniger gut etabliert als bei der Schizophrenie [118]. Zumindest bei Patienten mit Altersdepression sind exekutive Defizite jedoch als negative Prädiktoren für einen Rückfall identifiziert worden [119]. Ebenso gibt es erste Hinweise darauf, dass das Profil exekutiver Funktionen therapeutische Implikationen haben könnte. So wurde gezeigt, dass exekutive Defizite ein schlechteres Ansprechen auf eine Behandlung mit einem reinen SSRI prädisponieren [120]. Auch für die Planung verhaltenstherapeutischer Interventionen könnte der Status exekutiver Funktionen eine Rolle spielen [121].

Die Pathophysiologie exekutiver Funktionen bei affektiven Störungen basiert vermutlich auf mindestens zwei unterschiedlichen Mechanismen. Sowohl bei Patienten mit bipolaren Störungen als auch bei Patienten mit Altersdepression sind gehäuft Mikroläsionen der frontalen weißen Substanz („white matter lesions“) beobachtet worden [122]. Dies könnte zu einer Störung der Konnektivität im Bereich der fronto-subkortikalen Netzwerke führen, die die neuroanatomische Basis exekutiver Funktionen darstellen. Außerdem ist die Bedeutung dopaminergischer Dysfunktion insbesondere bei melancholischen Depressionen in jüngerer Zeit hervorgehoben worden [123]. Diese Patienten zeigen sowohl auf motorischer als auch auf kognitiver Ebene Ähnlichkeiten mit Parkinson-Patienten. Dies könnte direkte therapeutische Relevanz bei der Auswahl pharmakologischer Interventionen haben.

### Zwangsstörungen

Aufgrund von Läsions- und Bildgebungsstudien werden Zwangsstörungen häufig als Modellerkrankungen fronto-subkortikaler Netzwerke gesehen [124]. In funktionellen Bildgebungsstudien ist eine Hyperperfusion von orbitofrontalem Kortex, Nucleus caudatus und anteriorem Gyrus Cinguli beschrieben worden [125]. In den diesen Regionen zugeordneten Funktionsbereichen

Antwortinhibition und Aufmerksamkeitssteuerung sind in Verhaltensuntersuchungen konsistent Defizite gefunden worden [126,127]. Der Zusammenhang zwischen Hyperperfusion und Funktionsdefizit ist noch unzureichend geklärt, postuliert wird eine ineffiziente Informationsverarbeitung in den entsprechenden Arealen [128]. Studien zu den Funktionsbereichen Planung, Regelfindung und Arbeitsgedächtnis haben widersprüchliche Befunde ergeben [126,127]. Es gibt Hinweise darauf, dass solche Defizite vor allem durch komorbide depressive Symptomatik bedingt sein könnten [129]. Der Verlauf exekutiver Störungen bei Zwangserkrankungen wird ebenso wie der Einfluss von Medikation sehr unterschiedlich beurteilt [130,131].

### Persönlichkeitsstörungen

Studien zu exekutiven Kontrollfunktionen bei Persönlichkeitsstörungen beschränken sich bisher vor allem auf solche vom Borderline- und vom antisozialen Typ. Bei Patienten mit Borderline-Störung sind Defizite in allen Funktionsbereichen exekutiver Kontrolle beschrieben worden, allerdings wurden auch mehrfach negative Befunde berichtet [132,133]. Problematisch ist vor allem die häufige Komorbidität mit affektiven Störungen, Substanzmissbrauch und anderen Persönlichkeitsstörungen. Am ehesten können noch Defizite im Funktionsbereich Antwortinhibition als reproduzierbar gelten [134,135]. Dementsprechend ist eine Hypoperfusion im orbitofrontalen Kortex beschrieben worden, die mit der Symptomausprägung Impulsivität korreliert [136]. Auch bei antisozialen Persönlichkeitsstörungen sind dysfunktionale Inhibitionsprozesse am konsistentesten beschrieben und korrelieren mit impulsivem Verhalten [137]. Mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex assoziierte Funktionen, insbesondere Planung, sind ebenso betroffen und scheinen ein prognostisch ungünstiger Faktor zu sein [138]. Insgesamt zeigen beide Patientengruppen dysfunktionale Aktivierungsmuster bei Inhibitionsprozessen, die mit einer Impulskontrollstörung einhergehen [139]. Eine Rolle anderer exekutiver Prozesse (Planung, Regelfindung, Arbeitsgedächtnis) bei der Ausprägung der Störungen ist wahrscheinlich, konnte bisher jedoch nur unzureichend belegt werden.

### Behandlungsstrategien

Da exekutive Kontrollfunktionen für den funktionellen Outcome neuropsychiatrischer Erkrankungen eine große Bedeutung haben, sollten sie in der Behandlungsplanung insbesondere nach Abklingen der Akutsymptomatik eine zentrale Rolle erhalten. Dabei müssen sowohl pharmakologische als auch psychosoziale Interventionen erwogen werden. Im Folgenden wird ein konzeptueller Rahmen für diese Therapieformen vorgestellt und anhand einiger Beispiele verdeutlicht.

Voraussetzung für eine Behandlung exekutiver Kontrolldefizite ist deren möglichst genaue Erfassung. Obwohl die zugrundeliegenden Konstrukte nicht einheitlich definiert sind, gibt es wie oben beschrieben eine Reihe von Tests mit guten psychometrischen Eigenschaften. Großen Wert hat eine genaue Anamnese hinsichtlich der alltäglichen Tätigkeiten des Patienten, die wertvolle Hinweise auf zugrundeliegende exekutive Defizite und deren funktionelle Relevanz liefert. In diesem Stadium sollte insbesondere definiert werden, welche Teilfunktionen exekutiver

Kontrolle betroffen sind und ab welchem Schwierigkeits- und Komplexitätsgrad alltäglicher Anforderungen die Funktionsdefizite des Patienten manifest werden.

### Medikamentöse Ansätze

Die direkte Neurotransmission in den fronto-subkortikalen Netzwerken als Basis exekutiver Kontrolle läuft vor allem über glutaminerge und GABAerge Verbindungen [14]. Zurzeit von größerer klinischer Relevanz ist jedoch die Regulation fronto-striataler Netzwerke durch modulatorische Neurotransmitter wie Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin [12,16]. Es gibt hierzu eine umfangreiche tierexperimentelle Literatur, deren Besprechung allerdings über den Rahmen dieser Arbeit hinausgeht (Übersichten bei [140,141]). Diese modulatorischen Neurotransmittersysteme sollen nun in Bezug auf Möglichkeiten für die Behandlung exekutiver Defizite untersucht werden, wobei anzumerken ist, dass die Wirkung auf die beschriebenen fronto-subkortikalen Netzwerke nicht spezifisch ist.

**Dopamin:** Hinsichtlich kognitiver Prozesse werden für Dopamin zahlreiche Funktionen zum Beispiel in Verstärkersystemen und bei Filterprozessen diskutiert [142]. Für die Modulation exekutiver Kontrollfunktionen ist Dopamin der wichtigste Neurotransmitter [141]. Eine Dysregulation des dopaminergen Systems bei Erkrankungen wie M. Parkinson oder Schizophrenie führt, wie oben gezeigt, zu tiefgreifenden exekutiven Defiziten [37,49]. Dabei sind insbesondere Funktionen des dorsolateralen präfrontalen Kortex wie Regelfindung, Planung und Arbeitsgedächtnis betroffen. Die genauen Mechanismen dieser Defizite sind noch nicht geklärt, allerdings gehen beide Erkrankungen mit einer dopaminergen Hypoaktivität in fronto-striatalen Netzwerken einher [33,143]. Der Einsatz von Dopamin-Agonisten bzw. L-Dopa führt zu einer Verbesserung der kognitiven Defizite beim M. Parkinson [39]. Diese Substanzen werden auch zunehmend bei Patienten mit Apathie nach traumatischer Hirnschädigung und Schlaganfall eingesetzt, wobei der Effekt auf exekutive Funktionen im engeren Sinne bisher wenig evaluiert wurde [144]. In der Schizophreniebehandlung wurden in Studien mit atypischen Neuroleptika konsistent bessere Ergebnisse für exekutive Kontrollfunktionen berichtet als mit typischen Neuroleptika [80]. Dieser Effekt könnte über eine Serotonin-2A-Rezeptor vermittelte Stimulation der kortikalen dopaminergen Neurotransmission im Gegensatz zur reinen D2-Blockade bei typischen Neuroleptika entstehen [145].

Diese Beobachtungen führen dazu, die Stimulation dopaminergere Rezeptoren als eine wichtige Therapiemodalität exekutiver Defizite in Erwägung zu ziehen [141,146]. Im Idealfall würde man dabei selektiv Rezeptoren in den entsprechenden fronto-striatalen Systemen stimulieren, um unerwünschte Nebenwirkungen zu minimieren, wie zum Beispiel das Auftreten von psychotischen Symptomen bei Stimulation des mesolimbischen Dopaminsystems. Diese Selektivität lässt sich nicht vollständig erreichen, einen Ansatz bietet jedoch die selektive Stimulation von D1-Rezeptoren, deren Dichte im präfrontalen Kortex am höchsten ist [147]. Allerdings gibt es bisher keinen beim Menschen zugelassenen D1-Rezeptor-Agonisten und die Befunde zu gemischten D1/D2-Agonisten wie Pergolid sind zwar vielversprechend aber noch nicht konsistent reproduziert [148,149]. Auch beim Einsatz von D2-Rezeptor-Agonisten sind positive Ef-

fekte auf exekutive Funktionen berichtet worden [150]. Insgesamt ist damit noch unklar, ob sich über ein bestimmtes Rezeptor-Profil von Agonisten ein günstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil in Bezug auf exekutive Funktionen erreichen lässt.

Der Einsatz von L-Dopa oder Dopamin-Agonisten wird insbesondere bei psychiatrischen Erkrankungen noch vorsichtig bewertet. Eine andere Option bei Patienten mit exekutiven Defiziten besteht darin, die krankheitsspezifische Pharmakotherapie so zu wählen, dass die fronto-striatale dopaminerge Neurotransmission eher stimuliert als beeinträchtigt wird. Der bevorzugte Einsatz von atypischen Neuroleptika ist bereits diskutiert worden, inwieweit spezifische Substanzen innerhalb dieser Gruppe Vorteile bieten ist allerdings noch unklar [80,151]. Bei der Behandlung von depressiven Syndromen bieten Sertralin und Venlafaxin über eine Dopamin-Wiederaufnahmehemmung zumindest theoretisch die Möglichkeit, exekutive Funktionen zu beeinflussen [152].

**Noradrenalin:** Hinsichtlich der Modulation exekutiver Funktionen kommt dem Neurotransmitter Noradrenalin vor allem eine Rolle bei der Fokussierung und Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit zu [140]. Die ebenfalls beschriebene Modulation des Arbeitsgedächtnisses beruht vermutlich auf dieser Veränderung von Aufmerksamkeitsfunktionen [153]. Der Einsatz des  $\alpha_2$ -Agonisten Clonidin hat sowohl bei Patienten mit Korsakoff-Syndrom als auch mit Schizophrenie positive Ergebnisse in den Funktionen der Aufmerksamkeitssteuerung gezeigt [154,155]. Bei depressiven Patienten mit kognitiven Defiziten im Bereich Aufmerksamkeitssteuerung wird der Einsatz von noradrenerg wirksamen Antidepressiva wie Venlafaxin und vor allem Reboxetin empfohlen, auch wenn bisher die Studienlage noch nicht ausreichend ist [156]. Der Einsatz von Reboxetin bei anderen Erkrankungen mit Defiziten der Aufmerksamkeitssteuerung ist eine vielversprechende Option, die allerdings bisher nicht untersucht wurde.

**Serotonin:** Zwei Forschungslinien haben den Neurotransmitter Serotonin mit der Modulation exekutiver Kontrollfunktionen in Zusammenhang gebracht. Die erste betrifft die Regulation dopaminerg Neurotransmission durch Serotonin-Rezeptoren vom Typ 2A, die wie oben beschrieben beim Wirkprofil atypischer Neuroleptika eine entscheidende Rolle spielt [157]. Der zweite Bereich betrifft die Rolle von Serotonin im Funktionsbereich Inhibition und Impulskontrolle, die vor allem dem orbitofrontalen Kortex zugeordnet werden [141]. Gesunde Probanden zeigen nach Depletion des Serotoninvorläufers Tryptophan Defizite in Funktionen des orbitofrontalen Kortex [158]. Gleichzeitig lassen sich pathologische Aggressivität und Störungen der Impulskontrolle, die man als Inhibitionsdefizit verstehen kann, erfolgreich mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandeln [159,160]. Patienten mit vaskulären Läsionen des orbitofrontalen Kortex aber auch mit Schizophrenie oder Basalganglienerkrankungen leiden ebenfalls häufig an Inhibitionsdefiziten und deren Folgen, aber auch hier gibt es einen Mangel an Therapiestudien, die diese Größen erfasst haben.

**Acetylcholin:** Der Neurotransmitter Acetylcholin ist traditionell vor allem mit Gedächtnisfunktionen in Verbindung gebracht worden [161]. Allerdings gibt es auch Hinweise darauf, dass das

cholinerge System die Aufmerksamkeitssteuerung beeinflusst [162]. Cholinesterasehemmer werden in der Behandlung der Alzheimer-Demenz eingesetzt, aber auch bei anderen Erkrankungen wie zum Beispiel bei der vaskulären kognitiven Beeinträchtigung und bei traumatischer Hirnschädigung [163–165]. Allerdings sind hier exekutive Funktionen nur eine kognitive Teilfunktion, die durch die Behandlung verbessert wird und es gibt bisher keine Anhaltspunkte für eine spezifische Wirkung cholinerg Substanzen auf exekutive Defizite.

Fasst man die Literatur zu Auswirkungen pharmakologischer Interventionen auf exekutive Kontrolldefizite zusammen, so werden eine Reihe vielversprechender Ansätze deutlich, die auf der Modulation monoaminerger Neurotransmittersysteme basieren. Im Idealfall würde man die Defizite eines Patienten möglichst einem oder mehreren der beschriebenen Funktionsbereiche zuordnen und die krankheitsspezifische Pharmakotherapie entsprechend optimieren.

### Kognitive Rehabilitation

Strategien der kognitiven Rehabilitation lassen sich grundsätzlich in kompensatorische und restitutive Ansätze unterteilen [166,167]. Bei kompensatorischen Strategien wird entweder die Umgebung des Patienten den vorhandenen Defiziten angepasst oder der Patient erlernt Techniken, die Defizite zu umgehen. In einem anderen Ansatz wird die Restitution, also die Wiederherstellung beeinträchtigter Funktionen, durch verschiedene Übungsverfahren angestrebt. Überschneidungen und Kombinationen beider Ansätze in Therapieplänen sind häufig.

**Kompensatorische Strategien:** Den kompensatorischen Ansätzen gemeinsam ist, dass sie nicht direkt auf eine Verbesserung der beeinträchtigten Funktion abzielen, sondern sie durch die Nutzung anderer interner oder externer Ressourcen zu ersetzen suchen [168]. Externe Ressourcen umfassen dabei zunächst eine Anpassung der Umwelt an die Fähigkeiten des Patienten [169]. Dies kann von der Gestaltung der Station in der Klinik über die Wohnung des Patienten bis hin zur Arbeitsumgebung reichen. Bei Patienten mit exekutiven Defiziten sollten nach Möglichkeit Routinen eingehalten und Veränderungen in der Umgebung minimiert werden. Sohlberg und Mateer betonen die Notwendigkeit, Handlungsabläufe in für den Patienten nachvollziehbare Schritte zu zerlegen und mit Checklisten schriftlich festzulegen [170]. Mit der Methode des „errorless learning“ werden Aufgaben so weit vereinfacht, dass das Auftreten von Fehlern weitgehend vermieden wird [171]. Dadurch lässt sich eine schnellere Automatisierung der Basisfertigkeiten ohne die Notwendigkeit häufiger Selbstkorrektur erreichen. Mit dieser Methode wurde die Arbeitsfähigkeit von Patienten mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen verbessert [172].

Bei der Nutzung interner Ressourcen erlernt der Patient Techniken, um defizitäre exekutive Funktionen zu umgehen. Dieser Ansatz stellt höhere Anforderungen an den Patienten, der seine noch vorhandenen kognitiven Fähigkeiten aktivieren muss. Selbstregulatorische Ansätze unter Verwendung laut gesprochener Selbstinstruktionen sind eine wichtige Methode zur Kompensation exekutiver Defizite [173]. Durch diese Methode konnte insbesondere die Tendenz zu impulsivem unreflektierten Handeln verbessert werden [174,175]. Für Störungen von Inhibition



und Impulskontrolle werden auch häufig verhaltenstherapeutische Verfahren eingesetzt, die auf operanten Methoden beruhen. Hier ist die Rückmeldung auf das Problemverhalten, zum Beispiel durch Abgabe von „tokens“ (Wertmarken), entscheidend. Im Vergleich lassen sich operante Verfahren insbesondere im stationären Setting leichter und schneller implementieren, während die Generalisierung auf Alltagssituationen bei Selbstinstruktionsverfahren größer zu sein scheint [176].

**Restitutive Strategien:** Diese Ansätze haben die zumindest teilweise Wiederherstellung kognitiver Kapazitäten zum Ziel [177]. Der zumeist gewählte Weg im Bereich exekutiver Kontrollfunktionen ist ein hierarchisch aufgebautes Training, bei dem zunächst auf basaler Ebene begonnen wird [166]. Dabei sind verschiedene Schwerpunkte auf Aufmerksamkeitsfunktionen, Planung und Problemlösung gelegt worden. Beispiele für die Behandlung von Patienten mit traumatischer Hirnschädigung und Schlaganfall sind die Programme von von Cramon und Matthes-von Cramon sowie von Sohlberg u. Mitarb. [178,179]. Im von Cramon'schen Programm wird die Problemlösefähigkeit verbessert, indem die Patienten lernen Probleme in kleinere lösbarere Aufgaben zu zerlegen. Das Konzept von Sohlberg u. Mitarb. zielt auf die Bereiche zielgerichtetes Handeln, Handeln nach Zeitvorgaben sowie Selbststeuerung vor allem im emotionalen Bereich. Innerhalb dieser Teilbereiche werden Aufgabeneinheiten mit zunehmender Komplexität bearbeitet.

Auch für Patienten mit Schizophrenie sind in jüngerer Zeit einige Programme vorgestellt worden, die die kognitive Remediation exekutiver Defizite beinhalten (Übersicht bei [180]). Dabei ist anzumerken, dass in einem Großteil der Studien die Trainierbarkeit spezifischer neuropsychologischer Tests untersucht wurde, ohne dass es ausreichende Evidenz für deren Generalisierbarkeit gäbe [181]. Morice und Delahunty entwickelten dagegen auf der Basis ihrer Studien zum Defizitprofil schizophrener Patienten ein Programm zum Training der Bereiche kognitive Flexibilität, Arbeitsgedächtnis und Planung [182]. Dieses Programm wurde von Wykes u. Mitarb. weiterentwickelt. Es konnte damit in kontrollierten Studien eine Verbesserung in Tests der kognitiven Flexibilität und des Arbeitsgedächtnisses erzielt werden [183].

Kritisch diskutiert wird bei diesen restitutiven Ansätzen die „horizontale“ Generalisierbarkeit, d.h. ob solche Trainingsprogramme über die Zeit überhaupt die Leistung der spezifischen Funktion verbessern. Sowohl für Patienten mit akuten Hirnschädigungen wie auch mit psychiatrischen Krankheiten weisen die wenigen kontrollierten Studien größtenteils positive Befunde auf [184]. Eine andere bisher noch kaum bearbeitete Frage ist die „vertikale“ Generalisierbarkeit des Trainings exekutiver Funktionen [185]. Es ist noch unklar, ob sich ein solches Training wirklich auf komplexere Funktionen auswirkt und wichtige Alltagsfunktionen wie soziale Kompetenzen oder Arbeitsfähigkeit verbessert. Das besondere Paradoxon im Bereich der exekutiven Funktionen liegt darin, dass sie eben gerade in neuen und unvorhergesehenen Situationen benötigt werden, die sich nicht im „Labor“ üben lassen.

Insgesamt gibt es im Bereich der kognitiven Rehabilitation ein breites Instrumentarium, das zunächst bei der Behandlung von Patienten mit akuter Hirnschädigung entwickelt worden ist,

aber zunehmend auch für Patienten mit anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen genutzt wird. Entscheidend ist die Anpassung an die vorhandenen Ressourcen des Patienten auch im zeitlichen Verlauf. So kann zum Beispiel zu Beginn der Behandlung die Nutzung externer Hilfen ganz im Vordergrund stehen, während im Verlauf zunehmend Kompensationsmechanismen internalisiert und die defizitären Bereiche direkt trainiert werden können.

## Ausblick

Trotz der umfangreichen Literatur zum Thema exekutive Kontrollfunktionen bestehen noch große Wissenslücken, die insbesondere die klinische Anwendung des Konzeptes hemmen. Dies steht im Gegensatz zur Bedeutung entsprechender Defizite für die Prognose neuropsychiatrischer Erkrankungen. Im Bereich der Grundlagenorientierten Forschung fehlt vor allem eine einheitliche Begrifflichkeit für exekutive (Teil-)Funktionen. Diese sollte mit einer entsprechenden Präzisierung der neurobiologischen Grundlagen exekutiver Funktionen einhergehen. Im Bereich der klinischen Forschung sollten diese Vorgaben in Instrumente umgesetzt werden, die exekutive Kontrolldefizite sensibler und spezifischer erfassen und vor allem ein genaues Funktionsprofil ermöglichen. Trotz dieser Einschränkungen ist es unserer Ansicht nach an der Zeit, exekutive Kontrollfunktionen mehr in der Therapieplanung neuropsychiatrischer Erkrankungen zu berücksichtigen. Hierfür besteht dringender Bedarf an kontrollierten Studien über die Wirksamkeit von pharmakologischen und psychosozialen Interventionen zur Remediation exekutiver Defizite.

## Literatur

- 1 Schneider W, Shiffrin RM. Controlled and automatic human information processing I: Detection, search and attention. *Psychol Rev* 1977; 84: 1 – 66
- 2 Shiffrin RM, Schneider W. Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychol Rev* 1977; 84: 127 – 190
- 3 Hasher L, Zacks RT. Automatic and effortful processes in memory. *J Exp Psychol Gen* 1979; 108: 356 – 389
- 4 Norman DA, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In: Davidson R, Schwartz G, Shapiro D (Hrsg). *Consciousness and self-regulation*. New York: Plenum Press, 1986: 1 – 18
- 5 Stuss DT, Benson DF. *The Frontal Lobes*. New York: Raven, 1986
- 6 Robbins TW. Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351 (1346): 1463 – 1470
- 7 Stuss DT, Shallice T, Alexander MP, Picton TW. A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 769: 191 – 211
- 8 Shallice T, Burgess P. The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351 (1346): 1405 – 1411; discussion 1411 – 1412
- 9 Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, LaFrance Jr WC, Coffey CE. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14 (4): 377 – 405
- 10 Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357 – 381

- 11 Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational knowledge. In: Plum F, Mountcastle V (Hrsg). *Handbook of Physiology*. Bethesda: American Physiological Society, 1987: 373–417
- 12 Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6 (4): 358–370
- 13 Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13 (7): 266–271
- 14 Graybiel AM. The basal ganglia. *Curr Biol* 2000; 10 (14): R509–511
- 15 Arnsten AF. Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol* 1997; 11 (2): 151–162
- 16 Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002; 53 (2): 647–654
- 17 Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, Carson RE, Herscovitch P, Weinberger DR. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 1995; 33 (8): 1027–1046
- 18 D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 1995; 378 (6554): 279–281
- 19 Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10 (3): 295–307
- 20 Drewe EA. Go-NoGo learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex* 1975; 11: 8–16
- 21 Starkstein SE, Robinson RG. Mechanism of disinhibition after brain lesions. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185 (2): 108–114
- 22 Posner MI, DiGirolamo G. Executive attention: Conflict, target detection and cognitive control. In: Parasuraman R (Hrsg). *The attentive brain*. Cambridge: MIT Press, 1998: 401–423
- 23 Cohen RA, Kaplan RF, Moser DJ, Jenkins MA, Wilkinson H. Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology* 1999; 53 (4): 819–824
- 24 Barch DM, Carter CS, Hachten PC, Usher M, Cohen JD. The „benefits“ of distractibility: mechanisms underlying increased Stroop effects in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25 (4): 749–762
- 25 Swerdlow NR, Koob GF. Dopamine, schizophrenia, mania and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav Brain Sci* 1987; 10: 197–245
- 26 Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (10): 1726–1739
- 27 Ovsiew F, Bylsma FW. The three cognitive examinations. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002; 7 (1): 54–64
- 28 Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55 (11): 1621–1626
- 29 Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 (1): 12–21
- 30 Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA, Webster DD, Kuskowski MA. Dementia in Parkinson disease: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn* 1982; 1 (1): 71–83
- 31 Hietanen M, Teravainen H. Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1986; 73 (2): 151–159
- 32 Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106 (Pt 2): 257–270
- 33 Kaasinen V, Rinne JO. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26 (7): 785–793
- 34 Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet* 1984; 2 (8414): 1262–1265
- 35 Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology* 1982; 32 (2): 133–137
- 36 Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114 (Pt 5): 2095–2122
- 37 Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244 (1): 2–8
- 38 Muller U, Wachter T, Barthel H, Reuter M, Cramon DY von. Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000; 107 (3): 303–319
- 39 Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain* 1992; 115 (Pt 6): 1701–1725
- 40 Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107 (2–3): 394–404
- 41 Hietanen M, Teravainen H. Dementia and treatment with L-dopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1988; 3 (3): 263–270
- 42 Robbins TW, James M, Owen AM, Lange KW, Lees AJ, Leigh PN, Marsden CD, Quinn NP, Summers BA. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57 (1): 79–88
- 43 Blin J, Baron JC, Dubois B, Pillon B, Cambon H, Cambier J, Agid Y. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy. Brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. *Arch Neurol* 1990; 47 (7): 747–752
- 44 Lange KW, Sahakian BJ, Quinn NP, Marsden CD, Robbins TW. Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58 (5): 598–606
- 45 Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW. Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996; 119 (Pt 5): 1633–1645
- 46 Backman L, Robins-Wahlin TB, Lundin A, Ginovart N, Farde L. Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain* 1997; 120 (Pt 12): 2207–2217
- 47 Morice R, Delahunty A. Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22 (1): 125–137
- 48 Heinrichs RW, Awad AG. Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1993; 9 (1): 49–58
- 49 Velligan DL, Bow-Thomas CC. Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4 (1): 24–33
- 50 Evans JJ, Chua SE, McKenna PJ, Wilson BA. Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 1997; 27 (3): 635–646
- 51 Franke P, Maier W, Hain C, Klingler T. Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res* 1992; 6 (3): 243–249
- 52 Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Glahn D, Finkelstein J, Hietanen M, Kaprio J, Koskenvuo M. The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2000; 67 (2): 369–382
- 53 Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50 (11): 825–844
- 54 Pantelis C, Maruff P. The cognitive neuropsychiatric approach to investigating the neurobiology of schizophrenia and other disorders. *J Psychosom Res* 2002; 53 (2): 655–664
- 55 Kolb B, Whishaw IQ. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171 (7): 435–443
- 56 Morrison-Stewart SL, Williamson PC, Corning WC, Kutcher SP, Snow WG, Merskey H. Frontal and non-frontal lobe neuropsychological test performance and clinical symptomatology in schizophrenia. *Psychol Med* 1992; 22 (2): 353–359
- 57 Morris RG, Rushe T, Woodruffe PW, Murray RM. Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophr Res* 1995; 14 (3): 235–246
- 58 Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (12): 975–982
- 59 Wexler BE, Stevens AA, Bowers AA, Sernyak MJ, Goldman-Rakic PS. Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55 (12): 1093–1096
- 60 Pearlson GD, Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (5): 627–649
- 61 Falkai P, Vogeley K, Maier W. Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen – Von der fokalen Pathologie zur Netzwerkstörung. *Nervenarzt* 2001; 72 (5): 331–341
- 62 Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorso-lateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43 (2): 114–124

- <sup>63</sup> Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD. Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (9): 1285–1287
- <sup>64</sup> Curtis VA, Bullmore ET, Brammer MJ, Wright IC, Williams SC, Morris RG, Sharma TS, Murray RM, McGuire PK. Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (8): 1056–1063
- <sup>65</sup> Orzack MH, Kornetsky C. Attention dysfunction in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1966; 14: 323–326
- <sup>66</sup> Hepp HH, Maier S, Hermle L, Spitzer M. The Stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1996; 22 (3): 187–195
- <sup>67</sup> Wykes T, Reeder C, Corner J. The prevalence and stability of an executive processing deficit, response inhibition, in people with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 46 (2–3): 241–253
- <sup>68</sup> Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (5): 471–480
- <sup>69</sup> Wilder KE, Weinberger DR, Goldberg TE. Operant conditioning and the orbitofrontal cortex in schizophrenic patients: unexpected evidence for intact functioning. *Schizophr Res* 1998; 30 (2): 169–174
- <sup>70</sup> Hutton SB, Murphy FC, Joyce EM, Rogers RD, Cuthbert I, Barnes TR, McKenna PJ, Sahakian BJ, Robbins TW. Decision making deficits in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 55 (3): 249–257
- <sup>71</sup> Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (12): 1670–1675
- <sup>72</sup> Rubia K, Russell T, Bullmore ET, Soni W, Brammer MJ, Simmons A, Taylor E, Andrew C, Giampietro V, Sharma T. An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr Res* 2001; 52 (1–2): 47–55
- <sup>73</sup> Fallgatter AJ, Müller TJ. Electrophysiological signs of reduced prefrontal response control in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2001; 107 (1): 19–28
- <sup>74</sup> Weisbrod M, Kiefer M, Marzink F, Spitzer M. Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biol Psychiatry* 2000; 47 (1): 51–60
- <sup>75</sup> Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, Morris L, DeLisi LE. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (7): 898–903
- <sup>76</sup> Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 1998; 28 (2): 463–473
- <sup>77</sup> Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1998; 24 (3): 425–435
- <sup>78</sup> Medalia A, Gold JM, Merriam A. The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1988; 3: 249–271
- <sup>79</sup> Verdoux H, Magnin E, Bourgeois M. Neuroleptic effects on neuropsychological test performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 14 (2): 133–139
- <sup>80</sup> Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25 (2): 201–222
- <sup>81</sup> Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Wisconsin Card Sorting-Test. Continuous Performance-Test. J Psychiatr Res* 2001; 35 (2): 119–125
- <sup>82</sup> Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, Drozd S, O'Neil S, Mathew V, Sharma T. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 59 (2–3): 137–146
- <sup>83</sup> Robbins TW. The case of frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16 (3): 391–402
- <sup>84</sup> Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A, Carpenter Jr WT. Neuropsychological impairments in deficit vs nondescript forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 (10): 804–811
- <sup>85</sup> Moore H, West AR, Grace AA. The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (1): 40–55
- <sup>86</sup> Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Heertum R van, Gorman JM, Laruelle M. Prefrontal dopamine D1-receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22 (9): 3708–3719
- <sup>87</sup> Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 1998; 30 (2): 115–125
- <sup>88</sup> Pantelis C, Barnes TR, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L, Owen AM, Robbins TW. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997; 120 ( Pt 10): 1823–1843
- <sup>89</sup> Jaeger J, Douglas E. Neuropsychiatric rehabilitation for persistent mental illness. *Psychiatr Q* 1992; 63 (1): 71–94
- <sup>90</sup> Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153 (3): 321–330
- <sup>91</sup> Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 25 (1): 21–31
- <sup>92</sup> Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48 (3): 239–246
- <sup>93</sup> Green MF, Nuechterlein KH. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull* 1999; 25 (2): 309–319
- <sup>94</sup> Chowdhury R, Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16: 7–12
- <sup>95</sup> Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 200–206
- <sup>96</sup> Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3 (3): 106–150; discussion 151–153
- <sup>97</sup> Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med* 1997; 27 (6): 1277–1285
- <sup>98</sup> Merriam EP, Thase ME, Haas GL, Keshavan MS, Sweeney JA. Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting-Test performance. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (5): 780–782
- <sup>99</sup> Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2003; 182 (3): 214–220
- <sup>100</sup> Landro NI, Stiles TC, Sletvold H. Neuropsychological function in non-psychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14 (4): 233–240
- <sup>101</sup> Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101 (1): 11–20
- <sup>102</sup> Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D, Feline A. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 1995; 25 (1): 79–85
- <sup>103</sup> Kaiser S, Unger J, Kiefer M, Markela J, Mundt C, Weisbrod M. Executive Control Deficit in Depression: Event-Related Potentials in a Go/No-go Task. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2003; 122: 169–184
- <sup>104</sup> Degl'Innocenti A, Agren H, Backman L. Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97 (3): 182–188
- <sup>105</sup> Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, Chan J, Eysers K, Milic M, Hadzi-Pavlovic D. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 1999; 29 (1): 73–85
- <sup>106</sup> Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Grasby PM, Frackowiak RS. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses: symptom or disease specificity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56 (12): 1290–1294
- <sup>107</sup> Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS. Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow. *Psychol Med* 1994; 24 (4): 849–857
- <sup>108</sup> Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 2001; 3 (2): 88–94
- <sup>109</sup> Neu P, Kiesslinger U, Schlattmann P, Reischies FM. Time-related cognitive deficiency in four different types of depression. *Psychiatry Res* 2001; 103 (2–3): 237–247
- <sup>110</sup> Lockwood KA, Alexopoulos GS, Gorp WG van. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (7): 1119–1126
- <sup>111</sup> Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72 (3): 209–226



- <sup>112</sup> Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 50–54
- <sup>113</sup> Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (10): 1605–1611
- <sup>114</sup> Rubinsztein JS, Fletcher PC, Rogers RD, Ho LW, Aigbirhio FI, Paykel ES, Robbins TW, Sahakian BJ. Decision-making in mania: a PET study. *Brain* 2001; 124 (Pt 12): 2550–2563
- <sup>115</sup> Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185 (12): 748–754
- <sup>116</sup> Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313–319
- <sup>117</sup> Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102 (1): 9–20
- <sup>118</sup> Martinez-Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002; 71 (1): 39–46
- <sup>119</sup> Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, Sirey JA, Hull J. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (3): 285–290
- <sup>120</sup> Dunkin JJ, Leuchter AF, Cook IA, Kasl-Godley JE, Abrams M, Rosenberg-Thompson S. Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 2000; 60 (1): 13–23
- <sup>121</sup> Kaiser S, Mundt C, Weisbrod M. Störung der exekutiven Kontrollfunktionen bei depressiven Patienten – Implikationen für die Psychotherapie. In: Schiepek G (Hrsg). *Neurobiologie der Psychotherapie*. Stuttgart: Schattauer, 2003
- <sup>122</sup> Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41 (1): 86–106
- <sup>123</sup> Ebert D, Lammers C-H. Das zentrale dopaminerge System und die Depression. *Nervenarzt* 1999; 68: 545–555
- <sup>124</sup> Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1 (1): 27–36
- <sup>125</sup> Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; (35): 26–37
- <sup>126</sup> Anderson KE, Savage CR. Cognitive and neurobiological findings in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27 (1): 37–47, viii
- <sup>127</sup> Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol* 2004; 65 (3): 185–236
- <sup>128</sup> Evans DW, Lewis MD, Iobst E. The role of the orbitofrontal cortex in normally developing compulsive-like behaviors and obsessive-compulsive disorder. *Brain Cogn* 2004; 55 (1): 220–234
- <sup>129</sup> Basso MR, Bornstein RA, Carona F, Morton R. Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14 (4): 241–245
- <sup>130</sup> Mataix-Cols D, Alonso P, Pifarre J, Menchon JM, Vallejo J. Neuropsychological performance in medicated vs. unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2002; 109 (3): 255–264
- <sup>131</sup> Nielen MM, Den Boer JA. Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychol Med* 2003; 33 (5): 917–925
- <sup>132</sup> Kunert HJ, Druecke HW, Sass H, Herpertz SC. Frontal lobe dysfunctions in borderline personality disorder? Neuropsychological findings. *J Personal Disord* 2003; 17 (6): 497–509
- <sup>133</sup> Monarch ES, Saykin AJ, Flashman LA. Neuropsychological impairment in borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27 (1): 67–82, viii–ix
- <sup>134</sup> Bazanis E, Rogers RD, Dowson JH, Taylor P, Meux C, Staley C, Nevinson-Andrews D, Taylor C, Robbins TW, Sahakian BJ. Neurocognitive deficits in decision-making and planning of patients with DSM-III-R borderline personality disorder. *Psychol Med* 2002; 32 (8): 1395–1405
- <sup>135</sup> Rentrop M, Unger J, Weisbrod M, Renneberg B. Response Inhibition in Borderline Personality Disorder: Performance in a Go/Nogo task. *Ein-gereicht*,
- <sup>136</sup> Soloff PH, Meltzer CC, Becker C, Greer PJ, Kelly TM, Constantine D. Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2003; 123 (3): 153–163
- <sup>137</sup> Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (6): 720–726
- <sup>138</sup> Dolan M, Park I. The neuropsychology of antisocial personality disorder. *Psychol Med* 2002; 32 (3): 417–427
- <sup>139</sup> Vollm B, Richardson P, Stirling J, Elliott R, Dolan M, Chaudhry I, Del Ben C, McKie S, Anderson I, Deakin B. Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Crim Behav Ment Health* 2004; 14 (1): 39–54
- <sup>140</sup> Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol* 1998; 55 (4): 343–361
- <sup>141</sup> Robbins TW. Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res* 2000; 133 (1): 130–138
- <sup>142</sup> Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002; 67 (1): 53–83
- <sup>143</sup> Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SC, Sharma T. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 (23): 13432–13437
- <sup>144</sup> Marin RS. Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996; 1 (4): 304–314
- <sup>145</sup> Meltzer HY, Park S, Kessler R. Cognition, schizophrenia, and the atypical antipsychotic drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 (24): 13591–13593
- <sup>146</sup> Friedman JI, Temporini H, Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (1): 1–16
- <sup>147</sup> Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P. Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [3H]raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience* 1991; 40 (3): 657–671
- <sup>148</sup> Muller U, Cramon DY von, Pollmann S. D1- versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *J Neurosci* 1998; 18 (7): 2720–2728
- <sup>149</sup> Roesch-Ely D, Scheffel H, Weiland S, Schwaninger M, Hundemer HP, Kolter T, Witte S, Weisbrod M. Dopaminergic Modulation of PFC functions in schizophrenic patients. *Eingereicht*,
- <sup>150</sup> Kimberg DY, D'Esposito M, Farah MJ. Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport* 1997; 8 (16): 3581–3585
- <sup>151</sup> Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (2): 176–184
- <sup>152</sup> Richelson E. Pharmacology of antidepressants – characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin Proc* 1994; 69 (11): 1069–1081
- <sup>153</sup> Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of  $\alpha_2$ -noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (5): 448–455
- <sup>154</sup> Moffoot A, O'Carroll RE, Murray C, Dougall N, Ebmeier K, Goodwin GM. Clonidine infusion increases uptake of 99mTc-Exametazime in anterior cingulate cortex in Korsakoff's psychosis. *Psychol Med* 1994; 24 (1): 53–61
- <sup>155</sup> Fields RB, Kammen DP van, Peters JL, Rosen J, Kammen WB van, Nugent A, Stipetic M, Linnoila M. Clonidine improves memory function in schizophrenia independently from change in psychosis. Preliminary findings. *Schizophr Res* 1988; 1 (6): 417–423
- <sup>156</sup> Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18 (1): 9–14
- <sup>157</sup> Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (2 Suppl): 106S–115S
- <sup>158</sup> Rogers RD, Blackshaw AJ, Middleton HC, Matthews K, Hawtin K, Crowley C, Hopwood A, Wallace C, Deakin JF, Sahakian BJ, Robbins TW. Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults: implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146 (4): 482–491



- 159 Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20 (2): 427–451
- 160 Hollander E, Rosen J. Impulsivity. *J Psychopharmacol* 2000; 14 (2 Suppl 1): S39–44
- 161 Kopelman MD. The cholinergic neurotransmitter system in human memory and dementia: a review. *Q J Exp Psychol A* 1986; 38 (4): 535–573
- 162 Everitt B, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* 1996; 48: 649–684
- 163 Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11 (2): 131–145
- 164 Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24 (7–8): 697–713
- 165 Griffin SL, Reekum R van, Masanic C. A review of cholinergic agents in the treatment of neurobehavioral deficits following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15 (1): 17–26
- 166 Mateer CA. Executive function disorders: rehabilitation challenges and strategies. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4 (1): 50–59
- 167 Gauggel S. Neuropsychologische Therapie der Frontallhirnstörung: Therapieprogramme. In: Foerstl H (Hrsg). *Der Frontallappen. Funktionen und Erkrankungen*. Berlin: Springer, 2002
- 168 Backman L, Dixon RA. Psychological compensation: a theoretical framework. *Psychol Bull* 1992; 112 (2): 259–283
- 169 Campbell 3rd JJ, Duffy JD, Salloway SP. Treatment strategies for patients with dysexecutive syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6 (4): 411–418
- 170 Sohlberg MM, Mateer C. *Cognitive Rehabilitation – An Integrative Neuropsychological Approach*. New York: Guilford Press, 2001
- 171 Baddeley AD. Implicit memory and errorless learning: a link between cognitive theory and neuropsychological rehabilitation? In: Squire LR, Buttes N (Hrsg). *Neuropsychology of memory*. 2. Aufl. New York: Guilford, 1992: 309–314
- 172 Kern RS, Liberman RP, Kopelowicz A, Mintz J, Green MF. Applications of errorless learning for improving work performance in persons with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (11): 1921–1926
- 173 Meichenbaum D. The potential contributions of cognitive behavior modification to the rehabilitation of individuals with traumatic brain injury. *Semin Speech Lang* 1993; 14 (1): 18–31
- 174 Cicerone KD, Giacino JT. Remediation of executive function deficits. *Neurorehabilitation* 1992; 2: 73–83
- 175 Cramon DY von, Matthes-von Cramon G. Back to work with a chronic dysexecutive syndrome? A case report. *Neuropsychol Rehab* 1994; 4: 399–417
- 176 Alderman N, Fry RK, Youngson HA. Improvement of self-monitoring skills, reduction of behavior disturbance and the dysexecutive syndrome: Comparison of response cost and a new programme of self-monitoring training. *Neuropsychol Rehab* 1995; 5: 193–221
- 177 Robertson IH, Murre JM. Rehabilitation of brain damage: brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychol Bull* 1999; 125 (5): 544–575
- 178 Cramon DY von, Matthes-von Cramon G, Mai N. Problem-solving deficits in brain-injured patients: A therapeutic approach. *Neuropsychological Rehabilitation* 1991; 1: 45–64
- 179 Sohlberg MM, Mateer C. *Introduction to cognitive rehabilitation*. New York: Guilford, 1989
- 180 Vauth R, Dietl M, Stieglitz RD, Olbrich HM. Kognitive Remediation – Eine neue Chance in der Rehabilitation schizophrener Störungen? *Nervenarzt* 2000; 71 (1): 19–29
- 181 Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. *Schizophr Bull* 1999; 25 (2): 257–274
- 182 Delahunty A, Morice R. Rehabilitation of frontal/executive impairments in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30 (6): 760–767
- 183 Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, Everitt B. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25 (2): 291–307
- 184 Stablum F, Umilta C, Mogentale C, Carlan M, Guerrini C. Rehabilitation of executive deficits in closed head injury and anterior communicating artery aneurysm patients. *Psychological Research* 2000; 63: 265–278
- 185 Sohlberg MM, Raskin S. Principles of generalization applied to attention and memory interventions. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 1996; 11 (2): 65–78
- 186 Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of the degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *J Exp Psychol* 1948; 38: 404–411
- 187 Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 1963; 9: 90–100
- 188 Jones-Gotman M, Milner B. Design fluency: the invention of nonsense drawings after focal cortical lesions. *Neuropsychologia* 1977; 15: 633–674
- 189 Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 298: 199–209
- 190 Porteus SD. *Porteus Maze Test: Fifty Years' Application*. Palo Alto: Pacific Books, 1965
- 191 Oscar-Berman M, McNamara P, Freedman M. Delayed-response tasks: parallels between experimental ablation studies and findings in patients with frontal lesions. In: Benton A (Hrsg). *Frontal Lobe Function and Dysfunction*. New York: Oxford University Press, 1991: 256–272
- 192 Nystrom LE, Braver TS, Sabb FW, Delgado MR, Noll DC, Cohen JD. Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage* 2000; 11 (5 Pt 1): 424–446
- 193 Rosvold HE, Mirsky A, Sarason I, Bransome Jr ED, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology* 1956; 20: 343–350
- 194 Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643–662
- 195 Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40 (12): 1221–1226
- 196 Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64 (5): 588–594
- 197 Grigsby J, Kaye K, Robbins LJ. Reliabilities, norms and factor structure of the Behavioral Dyscontrol Scale. *Percept Mot Skills* 1992; 74 (3 Pt 1): 883–892
- 198 Grace J, Stout JC, Malloy PF. *Frontal Systems Behavior Scale: Professional manual*. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, 2001
- 199 Braswell D, Hartry A, Hoornbeek S, Johansen A, Johnson L, Schultz J, Sohlberg MM. *Profile of the Executive Control System*. Wake Forest: Lash & Associates, 1993
- 200 Gauggel S, Deckersbach T, Rolko C. Entwicklung und erste Evaluation einer Skala zur Beurteilung von Handlungs-, Planungs- und Problemlösestörungen. *Z Neuropsychol* 1998; 11 (3): 159–171
- 201 Pechtold K, Jankowski P. *Handeln lernen*. München: Urban & Fischer, 2000
- 202 Wilson BA, Aldermann N, Burgess PW et al. *The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Flenpton: Thames Valley Test Company, 1996
- 203 Ettlin TM, Kischka U, Beckson M, Gaggiotti M, Rauchfleisch U, Benson DF. The Frontal Lobe Score: part I: construction of a mental status of frontal systems. *Clin Rehabil* 2000; 14 (3): 260–271