

Neurokognitive Veränderungen und Negativsymptomatik bei schizophrenen Erkrankungen

Neurocognitive Changes and Negative Symptoms in Schizophrenia

Zusammenfassung

Es ist weithin bekannt, dass schizophrene Erkrankungen häufig mit Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen. In neuerer Zeit haben insbesondere Defizite höherer Kontroll- und Steuerungsprozesse („exekutive Funktionen“) das Forschungsinteresse erregt, da sie die Fähigkeit der Patienten, unabhängig zu leben, nachhaltig beeinträchtigen können. Darüber hinaus wird versucht, der Heterogenität schizophrener Psychopathologie gerecht zu werden, indem voneinander abgrenzbare psychopathologische Syndrome und Veränderungen in einzelnen kognitiven Bereichen miteinander in Beziehung gesetzt werden. Die vorliegende Übersichtsarbeit unterzieht vor allem diejenigen Befunde einer eingehenden Betrachtung, die eine Assoziation zwischen schizophrener Negativsymptomatik und Beeinträchtigungen exekutiver Steuerungsprozesse herstellen. Aus neurobiologischer Sicht ergeben sich Hinweise darauf, dass biochemische, strukturelle und funktionelle Abweichungen im Frontalkortex und assoziierten fronto-subkortikalen Schleifen eine gemeinsame Basis der schizophrenen Negativsymptomatik und Störungen der exekutiven Handlungskontrolle bilden. Zahlreiche neuropsychologische Untersuchungen belegen eine Assoziation zwischen Negativsymptomatik und Defiziten in den kognitiven Bereichen Reaktionsinhibition, parallele Aufgabenbearbeitung, kognitive Flexibilität, Kontextaktualisierung, Problemlösen und Wortflüssigkeit. In manchen Fällen wird jedoch eher das Desorganisationssyndrom und nicht die Negativsymptomatik mit mangelhaften Leistungen in den genannten Bereichen in Verbindung gebracht. Die inkonsistenten Befunde werden teilweise auf eine unbefriedigende Abgrenzung der beiden Symptomkomplexe zurückgeführt.

Abstract

It is widely recognized that schizophrenic disorders are often associated with impairments of cognitive performance. More recently, disorders of higher cognitive control processes (“executive control functions”) have captured the attention of researchers as they can considerably impair patients’ abilities to live an independent life. Apart from that, considering the heterogeneity of schizophrenia, there have been attempts to relate psychopathological syndromes to changes in distinct cognitive domains. The present review selectively focuses on evidence associating negative symptoms in schizophrenia with deficient performance in specific executive domains. Neurobiological evidence points to biochemical, structural and functional abnormalities in the frontal cortex and associated fronto-subcortical circuits as a common basis of both schizophrenic negative symptoms and disorders of executive control. In a multitude of neuropsychological studies, an association between negative symptoms and problems in the domains of response inhibition, multitasking, cognitive flexibility, contextual updating, problem solving and verbal fluency has been reported. In some cases, however, the disorganization syndrome but not the negative syndrome has been linked with impaired behaviour in these domains. The inconsistencies might be partly due to the unsatisfactory differentiation between the two symptom complexes. Future research should furthermore consider a more precise differentiation between primary and secondary negative symptoms. Finally, the assessment of executive control functions should be both specific and ecologically valid.

Institutsangaben

Institut für Kognitive Neurowissenschaft, Abteilung Neuropsychologie,
Ruhr-Universität Bochum (Leitung: Prof. Dr. I. Daum)

Korrespondenzadresse

Dipl.-Psych. Patrizia Thoma · Institut für Kognitive Neurowissenschaft, Abteilung Neuropsychologie ·
Ruhr-Universität Bochum · Universitätsstraße 150 · 44801 Bochum · E-mail: Patrizia.Thoma@rub.de

Bibliografie

Fortschr Neurol Psychiatr 2005; 73: 333–342 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-830233 · Online-Publikation: 20. April 2005
ISSN 0720-4299

Künftige Forschungsvorhaben sollten eine genauere Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Negativsymptomatik in Betracht ziehen. Auch wäre sowohl eine möglichst spezifische als auch eine ökologisch valide Erfassung höherer Kontroll- und Steuerungsprozesse wünschenswert.

Einleitung

Weltweit gilt die Schizophrenie als die häufigste Ursache chronischer psychiatrischer Behinderung [1]. Die Erkrankung ist mit erheblichen Kosten auf persönlicher und gesellschaftlicher Ebene verbunden [2]. Bereits 1919 wies Kraepelin [3] darauf hin, dass kognitive Defizite einen zentralen Bestandteil der Schizophrenie bilden [4, 5]. Dabei können insbesondere Störungen sog. exekutiver Kontrollprozesse die Fähigkeit der Patienten, ein unabhängiges Leben zu führen sowie einen angemessenen Umgang mit ihrer Krankheit zu finden, erheblich beeinträchtigen [6, 7]. Der Begriff der exekutiven Handlungssteuerung fasst dabei ein breites Spektrum höherer kognitiver Prozesse zusammen, die in ihrer Gesamtheit für die Planung, Initiierung, Durchführung und Überwachung komplexer zielgerichteter Verhaltensweisen verantwortlich sind. [8, 9] Das Konzept wird an späterer Stelle detaillierter vorgestellt.

Gegenwärtig wird versucht, der Heterogenität schizophrener Erkrankungen mittels Bildung von Subgruppen Rechnung zu tragen, die sich bezüglich ihrer Psychopathologie, ihres kognitiven Leistungsprofils sowie der zugrunde liegenden Neuropathologie voneinander abgrenzen lassen. Generell wird dabei von einem zwei- bis dreidimensionalen Modell schizophrener Psychopathologie ausgegangen, welches zwischen negativen, positiven sowie desorganisierten Syndromen differenziert. [10–12] Alle Syndrome können bei ein und demselben Patienten gleichzeitig und in variablem Ausmaß ausgeprägt sein. Die Negativsymptomatik hat sich bei schizophrenen Patienten sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt als am distinktesten von allen Symptomkomplexen erwiesen [13]. Darüber hinaus sind negative Symptome bei schizophrenen Patienten in den Fokus des gegenwärtigen Forschungsinteresses geraten, weil sie wiederholt mit neurokognitiven Veränderungen und schlechterem Outcome assoziiert wurden [14–16].

Der vorliegende Artikel soll dem Leser zunächst einen Überblick über die gegenwärtige Konzeptualisierung sowie die neuropathologischen Korrelate schizophrener Negativsymptomatik verschaffen. Vor diesem Hintergrund wird zusammenfassend der aktuelle Forschungsstand bezüglich des Zusammenhangs zwischen Negativsymptomatik und Veränderungen kognitiver Kontrollprozesse bei schizophrenen Patienten dargestellt. Potenzielle Konsequenzen für die weitere Erforschung und Behandlung schizophrener Krankheitsbilder werden aufgezeigt und kritisch diskutiert.

Negativsymptomatik: Das Konzept

Der Begriff der Negativsymptomatik tauchte zuerst in den Schriften von Hughlings-Jackson [17] auf, welcher die Unterscheidung zwischen florid-psychotischen bzw. positiven Symptomen und „Defekt-“ bzw. negativen Symptomen einführte. Unter dem Begriff der Positivsymptomatik werden für gewöhnlich Wahn, Halluzinationen und formale Denkstörungen subsumiert. Letztere werden in neuerer Forschungstradition häufig zu einem eigenständigen „Desorganisationssyndrom“ erklärt [11]. Negative Symptome sind keineswegs spezifisch für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, sondern treten auch im Rahmen von anderen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen in Erscheinung, wie z. B. bei Patienten mit Depressionen, Parkinson und Schädel-Hirn-Traumata [18]. Negativsymptomatik kennzeichnet nach Frith und Done [19] im Wesentlichen ein „deficit of willed action“ bzw. allgemeiner ausgedrückt, ein pathologisches Aktivitäts- und Reagibilitätsdefizit. Zur Abgrenzung idiopathischer, d. h. primär auf die Schizophrenie zurückzuführender, überdauernder („trait“) Negativsymptomatik von sekundärer, vorübergehender („state“) Negativsymptomatik führten Carpenter u. Mitarb. [20] das Konzept der Defizit- vs. Nondefizit-Form der Schizophrenie ein. Zu den das Defizitsyndrom konstituierenden Negativsymptomen, wie sie in der Skala zur Erfassung des Defizitsyndroms (SDS) [21] berücksichtigt werden, gehören Affektverflachung, eine eingeschränkte emotionale Bandbreite, Interessenverlust, Sprachverarmung, verminderte Zweckgerichtetheit und soziale Antriebslosigkeit. Diese Symptome gelten dann als primäre negative Symptome, wenn sie über das Abklingen einer akuten psychotischen Episode hinaus fortbestehen und differenzialdiagnostisch abgeklärt wurde, dass sie nicht oder zumindest nicht vollständig sekundär auf das Vorliegen einer Depression, die Nebenwirkungen einer Neuroleptikabehandlung oder andere Umstände zurückzuführen sind. Während sich primäre Negativsymptome gegenwärtig jeglicher Art der Behandlung weitgehend entziehen, kann sekundäre Negativsymptomatik spontan bzw. nach entsprechender Behandlung remittieren [22].

Zahlreiche Studien belegen die Stabilität und Validität der Defizit- vs. Non-Defizit-Kategorisierung. So sprechen schizophrene Patienten mit dem Defizit-Syndrom z. B. schlechter auf pharmakologische oder psychologische Behandlungen an als Non-Defizit-Patienten [23]. Häufig manifestieren sich Negativsymptome schon einige Jahre vor dem Ausbruch einer psychotischen Episode und wirken sich negativ auf schulische Leistungen und soziale Interaktionen betroffener Jugendlicher aus [24]. Im Erwachsenenalter sind Patienten mit einer stärkeren Ausprägung von Negativsymptomatik häufiger allein stehend, allgemein in geringerem Maße sozial integriert sowie beruflich weniger erfolgreich [25]. Arango u. Mitarb. [26] zeigten auf, dass Patienten mit dem Defizit-Syndrom über weniger Krankheitseinsicht verfügen als Non-Defizit-Patienten. Andererseits sind Defizit-Patienten in geringerem Maße anfällig für Depressionen [27], haben ein niedrigeres Suizidrisiko [28] und neigen weniger zu Substanzmissbrauch [29] als schizophrene Erkrankte ohne Defizitsyndrom. Männer sind insgesamt häufiger [30] und stärker [31] von Negativsymptomen betroffen als Frauen. Auch manifestiert sich die Negativsymptomatik bei ihnen früher im Krankheitsverlauf und ist mit stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen verbunden als

bei ihren weiblichen Mitpatienten. Allerdings verändert sich das Ausmaß der entsprechenden Defizite bei Männern im Zuge weiterer psychotischer Episoden eher wenig, während sich bei Frauen ein tendenziell progressives Profil abzeichnet [32].

Neuropathologische Grundlagen der Negativsymptomatik

Die Tatsache, dass die Ausprägung des Defizit-Syndroms signifikant mit dem Vorhandensein neurologischer Zeichen (z.B. Schwierigkeiten bei der Sequenzierung komplexer motorischer Bewegungen und bei der sensorischen Integration) korreliert [33], repräsentiert nur einen der zahlreichen Hinweise auf eine hirnanorganische Grundlage der Negativsymptomatik. Bei Arango u. Mitarb. [33] verschwand der genannte Zusammenhang jedoch, wenn die Negativsymptomatik über die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) [34] erfasst wurde, welche auch sekundäre negative Symptome enthält. Dies verdeutlicht erneut die Bedeutung einer strikten Differenzierung zwischen primären und sekundären Negativsymptomen, die vermutlich auf distinkten neuropathologischen Substraten basieren. Allerdings fand diese Unterscheidung in vielen Studien bislang keine Berücksichtigung.

Insgesamt wurden in Zusammenhang mit der Negativsymptomatik im Rahmen schizophrener Erkrankungen biochemische, strukturelle und funktionelle Veränderungen beobachtet. Die biochemischen und strukturellen Abweichungen werden nachfolgend beschrieben, während die Befunde aus Hirnaktivierungsstudien an späterer Stelle in Zusammenhang mit den Leistungen schizophrener Patienten während der Durchführung kognitiver Aufgaben dargelegt werden.

Biochemische Abweichungen

Während der Positivsymptomatik im Wesentlichen eine Hyperaktivität im mesolimbischen Dopaminsystem zugeschrieben wird, wurde die Negativsymptomatik wiederholt mit einer Hypoaktivität im mesokortikalen Dopaminsystem in Verbindung gebracht [35, 36]. Darüber hinaus gilt eine zusätzliche Beteiligung v.a. glutamaterger, serotonerger und acetylcholinерger Transmittersysteme an negativen Symptomen als gesichert. So wurde in der Literatur darüber berichtet, dass pharmakologische Blockaden glutamaterger NMDA-Rezeptoren [37] ebenso wie eine medikamentös induzierte Hyperaktivität muskarinерger Acetylcholin-Rezeptoren [38] auf der Verhaltensebene Folgen haben, die auffallend dem Negativsyndrom ähneln. Befunde wie diese dienen bereits als Leitlinien für die Entwicklung neuer medikamentöser Behandlungsformen für schizophrene Erkrankte. So hat sich beispielsweise auch die Verabreichung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern in ersten klinischen Versuchen als effektiv zur Linderung primärer Negativsymptomatik erwiesen [39], was wiederum auf eine Störung des Serotoninhaushalts in den Gehirnen schizophrener Patienten schließen lässt. Für eine detaillierte Darstellung der pharmakologischen Mechanismen im Rahmen der Schizophrenie und der Interaktionen der einzelnen Transmittersysteme untereinander sei auf die erwähnte Literatur sowie auf den integrativen Übersichtsartikel von Lieberman u. Mitarb. [40] verwiesen.

Strukturelle Abweichungen

Auf hirnstruktureller Ebene wurde in den meisten (z.B. [41]) aber nicht in allen Untersuchungen [42] eine zwei- bis dreifache Vergrößerung der lateralen und des dritten Ventrikels in den Gehirnen Schizophrener nachgewiesen. Hier zeigen sich positive Korrelationen zwischen dem Volumenverlust, dem Ausmaß negativer Symptome [43] und der Ausprägung kognitiver Beeinträchtigungen [44]. Borgerts u. Mitarb. [45] fassen mehrere Befunde zusammen, nach denen die Ausprägung der Negativsymptomatik mit diversen neurohistologischen Defiziten im dorsolateralen Präfrontalkortex assoziiert ist. Sanfillipo u. Mitarb. [46] berichten von einer Korrelation zwischen orbitofrontaler Atrophie und der Ausprägung von Negativsymptomatik. In einem Übersichtsartikel [47] weisen Coger und Serafetinides außerdem auf die Rolle des Corpus callosum im Rahmen schizophrener Neuropathologie hin. So sei das Ausmaß der Negativsymptomatik mit einer Verdickung dieser Struktur, insbesondere im Genu Corporis callosi, assoziiert, während die Ausprägung der Positivsymptomatik mit einer Ausdünnung des Balkens zusammenhänge. Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Befunde differenzielle Auswirkungen auf die Effizienz des interhemisphärischen Informationstransfers in den Gehirnen schizophrener Patienten mit hoher Negativ- bzw. hoher Positivsymptomatik haben könnten.

Zusammenfassend stellt Kandel [48] fest, dass in Zusammenhang mit der Negativsymptomatik insbesondere drei Arten neuroanatomischer Anomalien wiederholt Bestätigung fanden: 1) allgemeine Anzeichen zerebralen Volumenverlustes, welcher in erster Linie in Erweiterungen der lateralen und des dritten Ventrikels sowie der frontalen und der temporalen Sulci zum Ausdruck kommt, 2) atrophische Erscheinungen im präfrontalen Kortex sowie in fronto-subkortikalen Schaltkreisen und 3) Veränderungen des medialen Temporallappens mit einer Ausdünnung des Kortex und einer linkshemisphärisch betonten Größensminderung des anterioren Hippokampus.

Exekutive Kontrolle und schizophrene Negativsymptomatik

Das Konzept der exekutiven Kontrolle umfasst ein breites Spektrum höherer kognitiver Leistungen, die an der flexiblen Selbst-Regulation komplexen zielgerichteten Verhaltens beteiligt sind [8, 9]. Als Basiskomponenten exekutiver Handlungskontrolle gelten 1) die Fähigkeit, nicht-zielführende Informationen zu ignorieren und kontextuell unangemessene Reaktionen zu unterdrücken (Reaktionsinhibition) 2) die Kompetenz zur gleichzeitigen Bewältigung mehrerer konkurrierender Aufgabenstellungen (Parallele Aufgabenbearbeitung) 3) Kognitive Flexibilität im Sinne eines koordinierten Wechsels des Aufmerksamkeitsfokus zwischen verschiedenen Stimulusaspekten und kognitiven Operationen sowie 4) Kontextaktualisierung als kontinuierliche Aktualisierung der Inhalte des Arbeitsgedächtnisses [49]. Des Weiteren werden Wortflüssigkeit und die komplexere Fähigkeit des Problemlösens als exekutive Leistungen begriffen. Über die Merkmale und die Anzahl exekutiver Teilkomponenten konnte in der Literatur bislang keine Einigung erzielt werden [50].

Die Involvierung präfrontaler kortikaler Strukturen und assoziierter Schaltkreise im Rahmen der Neuropathologie negativer Symptome bei schizophrenen Erkrankungen legt einen Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und dysexekutiven Störungen unmittelbar nahe. Schließlich werden in eben diesen striato-thalamo-kortikalen Schleifen seit langem die wesentlichen Substrate exekutiver Kontroll- und Steuerungsprozesse vermutet [50]. Vereinfacht ausgedrückt lassen sich drei präfrontalsubkortikale Schaltkreise mit distinkten funktionalen Schwerpunkten unterscheiden: Einer der Schaltkreise nimmt vom supplementär-motorischen und prämotorischen Kortex seinen Ausgang und ist primär mit der Steuerung motorischer Handlung betraut. Über das anteriore Zingulum verläuft primär die affektiv-motivationale Informationsverarbeitung, während dem dorsolateralen Präfrontalkortex und seinen Verbindungen vorwiegend die Regulation exekutiver Kontrollprozesse zugeschrieben wird. Eine ausführliche Beschreibung der neuroanatomischen Komponenten dieser Netzwerke findet sich bei Alexander u. Mitarb. [51]. Insbesondere dem dorsolateralen Präfrontalkortex kommt somit sowohl im Rahmen schizophrener Negativsymptomatik als auch in Bezug auf exekutive Funktionen eine tragende Bedeutung zu.

Defizite exekutiver Kontroll- und Steuerungsfunktionen treten in unterschiedlichen Ausprägungsgraden bei 45–95% aller schizophrenen Patienten auf [52] und manifestieren sich häufig bereits von Beginn an [53]. Latente exekutive Beeinträchtigungen wurden auch bei Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung [54] und bei Verwandten schizophrener Erkrankter nachgewiesen [55]. Zwar bestehen enge Korrelationen zwischen den Leistungen in exekutiven Paradigmen und dem allgemeinen Intelligenzniveau [56], jedoch kann eine dysexekutive Problematik auch unabhängig von einem generalisierten kognitiven Abbau auftreten [57].

Nachfolgend werden die Evidenzen bezüglich der Relation zwischen schizophrener Negativsymptomatik und Leistungen in Teilbereichen exekutiver Handlungssteuerung resümierend dargestellt (vgl. Tab. 1 für eine zusammenfassende Darstellung der Befunde).

Reaktionsinhibition

Die Beziehung zwischen schizophrener Psychopathologie und der Fähigkeit zur Unterdrückung kontextuell unangemessener Reaktionen ist nicht eindeutig. Schizophrene Negativsymptomatik wurde in verschiedenen Studien mit verminderten Inhibitionsleistungen (erhöhte Reaktionslatenzen und mehr Fehler unter inkongruenten Bedingungen) im klassischen Stroop-Paradigma und seinen Varianten assoziiert, in denen eine überlernte Reaktion – das Vorlesen von Farbwörtern – zugunsten der unüblicheren Leistung des Benennens der Schriftfarbe unterdrückt werden muss [58, 59]. In anderen Studien wurde jedoch nicht die Negativsymptomatik sondern das Desorganisationssyndrom mit defizitären Leistungen im Stroop-Test in Verbindung gebracht [60–62]. Bei Hepp u. Mitarb. [63] fand sich hingegen gar kein Bezug zur aktuellen Psychopathologie. Laut Perlstein u. Mitarb. [64] könnte ein Teil der Inkonsistenzen darauf zurückgeführt werden, dass sich die verschiedenen Versionen des Stroop-Tests, v. a. die klassischen Listenversionen im Vergleich zur computerisierten Einzeldarbietung der Stimuli, hinsichtlich ihrer

Sensitivität bezüglich der Inhibitionsdefizite schizophrener Patienten unterscheiden.

Bei Waters u. Mitarb. [65] war die Ausprägung auditiver Halluzinationen, nicht aber die der Negativsymptomatik, erfasst durch die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [66], mit defizitären Leistungen im Hayling-Test [67], in dem unvollständige Sätze durch kontextuell unpassende Wörter ergänzt werden müssen, und in einem Verfahren, welches die Unterdrückung aktuell irrelevanter Erinnerungen erfasst, assoziiert.

Die Untersuchung exekutiver Leistungen bei schizophrenen Patienten wirft das Problem auf, dass bereits grundlegende Reaktionskomponenten, wie z.B. die Reaktionsgeschwindigkeit, gestört sein können [68]. Da die Genauigkeit und Latenz sakkadischer Augenbewegungen bei schizophrenen Patienten im Normalbereich liegt, bietet die Verwendung entsprechender Paradigmen eine weitere Möglichkeit, relativ basale exekutive Prozesse der motorischen Handlungskontrolle im Rahmen schizophrener Erkrankungen zu studieren [69]. Das Antisakkaden-Paradigma eignet sich insbesondere zur Erfassung der Reaktionsinhibition. Bei diesem Aufgabentypus wird in der Peripherie des Probandenblickfelds ein Stimulus dargeboten, worauf der Proband so schnell wie möglich in die der Stimuluslokalisation entgegen gesetzte Richtung blicken soll. Hierbei muss die reflexive Prosakkade in Richtung des peripheren Stimulus unterdrückt werden. Schizophrene Patienten machen signifikant mehr dieser sog. Prosakkadenfehler als Kontrollpersonen. Die Prosakkadenfehler korrelieren außerdem signifikant mit Negativsymptomen [70, 71]. In einer Untersuchung mit Hilfe funktioneller Kernspintomographie konnten McDowell u. Mitarb. [72] wiederum zeigen, dass schizophrene Patienten nicht die erhöhte Aktivierung des präfrontalen Kortex und assoziierter Schaltkreise zeigen, die bei gesunden Versuchspersonen während der Ausführung von Antisakkaden auftritt.

In einem Übersichtsartikel kamen Heyder u. Mitarb. [73] kürzlich zu dem Schluss, dass die unterschiedlichen Inhibitionsparadigmen u. U. unabhängige Inhibitionsmechanismen erfassen, die von unterschiedlichen neuronalen Netzwerken getragen werden. Dies mag ein weiterer Grund dafür sein, warum die Studien, die das Konstrukt „Inhibition“ über unterschiedliche Verfahren zu erfassen suchen, zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Parallele Aufgabenbearbeitung („Multitasking“)

In einer typischen Doppelaufgabe werden Probanden dazu gehalten, z.B. gleichzeitig die Bewältigung einer visuellen und einer auditiven Aufgabe zu koordinieren, ohne eine der beiden Aufgaben zu vernachlässigen. Nach Burgess u. Mitarb. [74] setzt die erfolgreiche Bearbeitung mehrerer Aufgabenstellungen zur gleichen Zeit drei primäre Fähigkeiten voraus: das retrospektive und das prospektive Gedächtnis sowie Planungskompetenz. Dabei hänge das retrospektive Gedächtnis hauptsächlich von der Integrität des linken anterioren und posterioren Zingulums ab, während für die beiden anderen Komponenten die linken Brodman Areae 8, 9 und 10 sowie der rechte dorsolaterale Präfrontalkortex ausschlaggebend seien. Wie oben bereits ausgeführt handelt es sich dabei größtenteils um jene Strukturen, die auch im Rahmen der Neuropathologie schizophrener Negativsymptomatik eine bedeutende Rolle spielen. So wurde auch mehrfach ein

Tab. 1 Zusammenfassung der Befunde zum Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und den Leistungen schizophrener Patienten in Teilbereichen exekutiver Handlungskontrolle

Exekutiver Teilleistungsbereich	Verwendetes kognitives Testparadigma	Zusammenhang Leistungsbeeinträchtigung/Negativsymptomatik	Kein Zusammenhang Leistungsbeeinträchtigung/Negativsymptomatik	Fazit
Reaktionsinhibition	Stroop-Paradigma	Wagman u. Mitarb. (1987) Buchanan u. Mitarb. (1994)	Baxter & Liddle (1998) Brazo u. Mitarb. (2002) Woodward u. Mitarb. (2003) Hepp u. Mitarb. (2003)	Befundlage inkonsistent U.U. differenzielle Beeinträchtigung distinkter Inhibitionsmechanismen in Zusammenhang mit Negativsymptomatik
	Hayling-Test		Waters u. Mitarb. (2003)	
	Verfahren zur Unterdrückung irrelevanter Erinnerungen		Waters u. Mitarb. (2003)	
Multitasking	Antisakkaden-Paradigma	Muller u. Mitarb. (1999) Tien (1996)		Zusammenhang mit Negativsymptomatik scheint gesichert
	visuelle + auditive Aufgabe	Granholm u. Mitarb. (1991)		
	Reaktion auf visuelle/auditive Reize + in 2er Schritten vorwärts zählen	Schwartz u. Mitarb. (1991)		
	Koordination mehrerer manueller Reaktionsaufgaben	Fuller u. Mitarb. (1999)		
	Suche nach Telefonbucheinträgen + Rechenaufgabe	Cameron u. Mitarb. (2002)		
kognitive Flexibilität	Zubereitung einer Mahlzeit	Semkowska u. Mitarb. (2002)		Befundlage spricht für Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität und Negativsymptomatik
	Trail Making-Test	Mahurin u. Mitarb. (1998) Allen u. Mitarb. (2000) O'Leary u. Mitarb. (2002)	Brazo u. Mitarb. (2002) Pantelis u. Mitarb. (2004)	
	Wisconsin Card Sorting-Test	Nieuwenstein u. Mitarb. (2001) Liu u. Mitarb. (2002)		
Aktualisierung relevanter Kontextinformationen	AX-Version des Continuous Performance Task visuelle und auditive n-back Paradigmen	Thoma u. Mitarb. (eingereicht) Menon u. Mitarb. (1992)	Cohen u. Mitarb. (1999) Kerns & Berenbaum (2003) Perlstein u. Mitarb. (2001)	Beeinträchtigungen sowohl bei Negativ- als auch bei Desorganisationssymptomatik
Problemlösen/Treffen von Entscheidungen	Turm von London	Andreasen u. Mitarb. (1992)		Bisher: Hinweise auf Zusammenhang mit Negativsymptomatik
	Vorhersage der Stimulusposition	Ludewig u. Mitarb. (2003)		
Wortflüssigkeit	semantische vs. Formallexikalische Wortflüssigkeit	z. B. Woodward u. Mitarb. (2003)		insgesamt inkonsistente Befundlage, abhängig vom gewählten Leistungsindikator

Zusammenhang zwischen beeinträchtigten Leistungen in Doppelaufgaben (z.B. Koordination mehrerer manueller Reaktionsaufgaben) und der Ausprägung von Negativsymptomatik berichtet [75–78].

Kognitive Flexibilität

Die kognitive Flexibilität wird überprüft, indem man Probanden instruiert, zwischen verschiedenen Aufgabenstellungen zu alternieren oder sich innerhalb ein und derselben Aufgabe beständig auf veränderte Bearbeitungsregeln einzustellen. In einem Teil der Studien waren Beeinträchtigungen der Fähigkeit zur kognitiven Flexibilität, erfasst durch den Trail Making-Test (alternierendes Verbinden von Zahlen- und Buchstabenfolgen) [79], mit Negativsymptomatik [80–82], in einigen Fällen aber eher mit dem Desorganisationssyndrom [61,83] assoziiert. In ähnlicher Weise berichten Nieuwenstein u. Mitarb. in einer Metaanalyse aus dem Jahre 2001 [84], dass sowohl die Ausprägung des Negativ- als

auch die des Desorganisationssyndroms mit schlechteren Leistungen im Wisconsin-Card-Sorting-Test [85], dem bekanntesten Verfahren zur Erfassung der Fähigkeit zur Konzeptbildung und zum Konzeptwechsel, assoziiert war. Die Korrelationen waren jedoch insgesamt nur moderat. Liu u. Mitarb. [86] fanden mittels einer SPECT-Analyse eine gegenüber der gesunden Kontrollgruppe verminderte Durchblutung des linken Präfrontalkortex bei schizophrenen Patienten mit hoher Negativsymptomatik, die den Wisconsin-Card-Sorting-Test bearbeiteten. Gleichzeitig machten diese Patienten mehr Fehler als die Kontrollpersonen. Einschränkend kann ergänzt werden, dass an den angeführten Verfahren, v.a. am Wisconsin-Card-Sorting-Test, wegen ihrer mangelnden Spezifität Kritik geübt wird. Eine erfolgreiche Bewältigung des Wisconsin-Card-Sorting-Test setzt eine Reihe von exekutiven wie non-exekutiven Fähigkeiten voraus [50].

Kontextaktualisierung

Nach Braver u. Mitarb. [87] lassen sich die meisten exekutiven Defizite schizophrener Patienten auf einen defizitären übergeordneten Mechanismus der Kontextverarbeitung zurückführen. „Kontext“ bezeichnet dabei die Gesamtheit aller Informationen, welche die aktuelle Handlungssteuerung zielführend zu beeinflussen vermögen.

Die AX-Version des Continuous-Performance-Tests [87] stellt eine Möglichkeit dar, die Fähigkeit zur Repräsentation, Aufrechterhaltung und Aktualisierung von Kontextinformationen zu untersuchen. Bei dieser Aufgabe werden fortlaufend Buchstaben auf dem Bildschirm präsentiert. Jedes Mal, wenn der Zielreiz „X“ auf den kontextuellen Hinweisreiz „A“ folgt, soll eine linke Reaktionstaste gedrückt werden, in allen anderen Fällen eine rechte Taste. In „A-nonX“-Durchgängen wird eine Unterdrückung der Ausführung der kontextuell angeregten Zielreaktion notwendig: Es entstehen Kontextkosten im Sinne einer Reaktionsverlangsamung gegenüber „nonA-nonX“-Durchgängen und Inhibitions-kosten im Sinne einer Reaktionsverlangsamung verglichen mit „AX“-Durchgängen. Thoma u. Mitarb. [88] konnten zeigen, dass bei der Bearbeitung des AX-CPT innerhalb einer Gruppe von schizophrenen Patienten mit hoher Negativsymptomatik (nach PANSS) die Kontextkosten die Inhibitionskosten überwogen, während es sich bei den gesunden Kontrollpersonen umgekehrt verhielt. Bei Patienten mit niedriger Ausprägung der Negativsymptomatik unterschieden sich die beiden Variablen nicht signifikant voneinander. Jedoch ist auch bezüglich der Kontextprozessierung die Befundlage nicht einheitlich: Bei Cohen u. Mitarb. [89] korrelierten Beeinträchtigungen im AX-CPT nicht mit Negativ- sondern mit Desorganisationssymptomatik.

Bei der Bearbeitung sog. n-back-Paradigmen muss der Proband jeweils entscheiden, ob ein aktuell dargebotener Stimulus einem Item gleicht, welches n Items zuvor präsentiert worden war. Dazu muss kontextuelle Information über das jeweils n Durchgänge zuvor dargebotene Item ständig im Arbeitsgedächtnis repräsentiert und aktualisiert werden. Kerns und Berenbaum [90] fanden eine Korrelation zwischen formalen Denkstörungen – einem Desorganisationssymptom – und defizitären Leistungen in einer visuellen 2-back-Aufgabe. Die formalen Denkstörungen waren hier in einem strukturierten Interview mit Hilfe des Communication Disturbances Index (CDI) [91] erfasst worden. Memon u. Mitarb. [92] fanden unter Verwendung eines auditiven 2-back-Paradigmas, dass schizophrene Männer verglichen mit gesunden Männern schlechtere Leistungen erbrachten. Die Patienten zeigten bei der Bearbeitung dieser Aufgabe im Kernspin eine verminderte Lateralisierung ihrer Hirnaktivität sowie eine verminderte Aktivierung im linken und rechten dorsolateralen Präfrontalkortex, im frontalen Operkulum und im inferioren sowie superioren Parietalkortex. Die Ausprägung der Negativsymptomatik, erfasst nach der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) [34], korrelierte negativ mit dem Ausmaß der Aktivierung im frontalen Operkulum. Bei Perlstein u. Mitarb. [93] ging eine Minderaktivierung des dorsolateralen Präfrontalkortex während der Bearbeitung visueller n-back-Aufgaben mit schlechteren Leistungen und einem höheren Ausmaß an Desorganisationssymptomatik, erfasst mit der PANSS, einher.

Problemlösen und Entscheidungsfindung

Komplexe, planerische Fähigkeiten werden standardmäßig durch die Turm-von-London-Aufgabe [94] erfasst. Bei diesem Test sind drei verschiedenfarbige Kugeln nebeneinander auf drei vertikalen Stäben unterschiedlicher Länge angeordnet. Die Aufgabe besteht darin, die Anordnung der Kugeln unter Einhaltung bestimmter Regeln in möglichst wenigen Zügen vom Ausgangszustand in einen definierten Zielzustand zu transformieren. In einer Untersuchung von Andreasen u. Mitarb. [95] waren sowohl neuroleptika-naïve als auch chronisch kranke schizophrene Patienten bei der Bearbeitung dieser Aufgabe gegenüber gesunden Kontrollpersonen beeinträchtigt, allerdings nur, wenn sie hohe Werte auf der Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) [96] aufwiesen und somit von stärkerer Negativsymptomatik betroffen waren. Gleichzeitig war bei diesen Patienten laut der begleitenden Xenon-133-Analyse des regionalen Blutflusses während der Aufgabenbearbeitung und unter Ruhebedingungen eine Hypoaktivität im linken mesialen Frontalkortex sowie im rechten Parietalkortex zu beobachten. Dies steht im Einklang mit Befunden von Buchanan u. Mitarb. [58], wonach schizophrene Patienten, bei denen die Diagnose eines Defizit-Syndroms gestellt worden war, im Vergleich zu Non-Defizit-Patienten auch in anderen neuropsychologischen Aufgaben, die in erster Linie die Funktionsfähigkeit der frontalen und parietalen Kortizes erfassen, beeinträchtigt waren. Die beiden Gruppen unterschieden sich hingegen nicht in Bezug auf ihre Leistungen in einem Verfahren, welches vor allem den Temporallappen beansprucht.

Ludewig u. Mitarb. [97] legten schizophrenen Patienten mit und ohne Defizit-Syndrom sowie gesunden Kontrollpersonen eine Aufgabe zur Entscheidungsfindung vor, bei der die Probanden vorhersagen sollten, ob ein Stimulus auf der rechten oder der linken Seite eines PC-Bildschirms erscheinen würde. Dabei zeigten verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen lediglich die schizophrenen Patienten mit Defizit-Syndrom eine Störung der Entscheidungsfindung. Auch bei der Entscheidungsfindung handelt es sich um einen Prozess, der von einem komplexen frontoparietalen Netzwerk unter zingulärer Beteiligung getragen wird. Bei schizophrenen Patienten ist eine Dysregulation der normalen Aktivität in diesen Schleifen zu beobachten [98].

Wortflüssigkeit

Die Wortflüssigkeit wird typischerweise untersucht, indem der Proband aufgefordert wird, innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne möglichst viele Wörter einer vordefinierten Kategorie (semantische Wortflüssigkeit) bzw. mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (formalexikalisches Wortflüssigkeit) zu nennen. Die Befunde zur Assoziation zwischen Negativsymptomatik und Störungen der verbalen Flüssigkeit sind inkonsistent. Woodward u. Mitarb. [62] führen diesen Umstand auf Variationen im Testformat und auf mangelhafte Auswertung relevanter Testparameter zurück. So sollte nicht nur die bloße Anzahl generierter Wörter als Leistungsindikator herangezogen werden, sondern auch die Anwendung potenziell leistungssteigernder Strategien bei der Wortproduktion (z.B. erst Tiere, dann Möbel, dann Lebensmittel mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben aufzählen). In einer eigenen Untersuchung konnten Woodward u. Mitarb. [62] zeigen, dass Negativsymptomatik mit einer verminderten Kategorienbildung, nicht aber mit der Häufigkeit des Wech-

sels zwischen verschiedenen Kategorien während der Wortgenerierung assoziiert war.

Exekutive Funktionen und alltagsnahe Testsituationen

Einerseits wird in der Literatur zunehmend die Forderung erhoben, das komplexe und dadurch schwer eindeutig zu definierende Konstrukt der exekutiven Funktionen stärker in seine unterschiedlichen kognitiven Komponenten zu zerlegen und diese durch spezifischere Aufgabenstellungen gezielter zu erfassen [99]. Von anderer Seite wird jedoch auch die alte Frage aufgeworfen, inwiefern die Untersuchung relativ isolierter exekutiver Teilkomponenten in einer künstlichen Laborsituation überhaupt ökologische Validität besitzt. Das Konstrukt der exekutiven Kontrollfunktionen zielt schließlich gerade auf die Handlungssteuerung in komplexen, durch multiple Stimuli und Reaktionsalternativen determinierten Situationen ab [100]. Erste Ansätze zu untersuchen, wie sich schizophrene Patienten in genuinen Alltagssituationen bewähren, liegen vor. Z.B. analysierten Semkowska u. Mitarb. [101] das Verhalten schizophrener Patienten und gesunder Kontrollpersonen bei der Zubereitung einer mehrgängigen Mahlzeit. Die Patienten waren insbesondere ineffektiv darin, ihren Handlungen eine sinnvolle Makrostruktur (hier: die Reihenfolge der Zubereitung der einzelnen Gänge im Gegensatz zur Mikrostruktur: die Abfolge einzelner Handlungen) zu verleihen. Verglichen mit der Kontrollgruppe wiesen sie eine größere Anzahl an unnötigen Wiederholungen, Auslassungen und eine größere zeitliche Verzögerung zwischen der Fertigstellung des ersten und des letzten Ganges auf. Innerhalb der Patientengruppe zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung negativer Symptome nach PANSS [66] und den genannten Leistungsdefiziten.

Generalisiertes vs. selektives Defizit

Schlussendlich ist vielfach die Frage aufgeworfen worden, ob die Schwierigkeiten schizophrener Patienten, v.a. derjenigen mit deutlicher Negativsymptomatik bei der Bearbeitung exekutiver Aufgabenstellungen nicht vielmehr Ausdruck eines generalisierten Leistungsdefizits, z.B. infolge einer allgemeinen Reaktionsverlangsamung, seien [102]. Anhand der aktuellen Befundlage kann diese Vermutung jedoch relativ eindeutig zurückgewiesen werden. Über ein breites Spektrum an beeinträchtigten kognitiven Funktionsbereichen hinaus zeichnen sich bei schizophrenen Patienten, v.a. in Verbindung mit Negativsymptomatik, überproportionale Probleme bezüglich der exekutiven Handlungskontrolle ab [52]. In einer Meta-Analyse über 40 Reiz-Reaktions-Studien kommt Schatz [103] zu dem Schluss, dass allgemein verlängerte Reaktionslatenzen von schizophrenen Patienten zwar 87 % der Varianz aufklären, domainspezifische Verlangsamungen aber darüber hinaus eine wichtige Rolle spielen. Der Autor führt an dieser Stelle insbesondere überproportionale Verlangsamungen der Reaktionsgeschwindigkeit in den Bereichen Reaktionsinhibition bzw. selektive Aufmerksamkeit an und weist darauf hin, dass möglicherweise differenzielle Beziehungen zwischen dem Ausmaß domainspezifischer Verlangsamung und der vorherrschenden Symptomatik bestehen.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die gegenwärtige Befundlage lässt darauf schließen, dass ein Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und neuropsychologischen Defiziten in diversen Teilbereichen exekutiver Handlungskontrolle besteht. Strukturelle und funktionelle Abweichungen im dorsolateralen Präfrontalkortex und den assoziierten kortiko-subkortikalen Schaltkreisen sind wiederholt mit den exekutiven Defiziten schizophrener Patienten mit Negativsymptomatik in Verbindung gebracht worden.

Als problematisch erweist sich die Tatsache, dass bislang noch kein diagnostisches Instrumentarium existiert, welches das Desorganisationssyndrom in zuverlässiger Weise von der Negativsymptomatik abzugrenzen vermag. Darin könnten teilweise die inkonsistenten Befunde begründet liegen, welche in manchen Studien das Defizit- und in anderen das Desorganisationssyndrom mit Beeinträchtigungen in spezifischen exekutiven Funktionsbereichen in Verbindung bringen. Die gegenwärtige Forschungslage erlaubt somit noch keine definitiven Schlussfolgerungen über die neurokognitiven Korrelate der Negativsymptomatik.

Generell gilt es zu bedenken, dass die Zusammenschau von Untersuchungen, die sich mit den neurokognitiven Substraten psychopathologisch abgrenzbarer schizophrener Syndrome befassen, mit besonderen Problemen der Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien untereinander behaftet ist. So können bereits die diagnostischen Instrumente, die zur Erhebung der klinischen Symptome verwendet werden, das Ergebnis maßgeblich beeinflussen. Die gängigsten Verfahren wie die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [66], die Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), die Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) [96,104]) sowie die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) [34] unterscheiden sich beispielsweise hinsichtlich der Anzahl und Art der erfassten Items, ihrer Testgütparameter sowie bezüglich der Beziehung der einzelnen Syndromsubskalen (Abhängigkeit vs. Unabhängigkeit) untereinander. Im Gegensatz zur Skala zur Erfassung des Defizitsyndroms (SDS) [21] differenzieren die zuvor genannten Verfahren nicht zwischen primären und sekundären Negativsymptomen. Dieser Umstand fällt umso mehr ins Gewicht, als sich die untersuchten Patientenpopulationen von Studie zu Studie teilweise erheblich im Hinblick auf ihren Medikationsstatus, die Chronizität ihrer Erkrankung sowie die gegenwärtige Behandlungsform (stationär vs. ambulant) unterscheiden. All diese Faktoren können jedoch zur Entwicklung einer sekundären Negativsymptomatik beitragen.

Aus der Literaturübersicht ergeben sich einige Konsequenzen für die Konzipierung künftiger Forschungsvorhaben. So ist vor dem Hintergrund der differenziellen Beziehungen zwischen psychopathologischen Syndromen und exekutiven Defiziten eine globale Betrachtung schizophrener Patienten als homogene Gesamtgruppe nicht mehr zu vertreten. Entsprechende Studien sollten daher stets darauf ausgelegt sein, die jeweiligen Befunde in Abhängigkeit von der Symptomatik, dem Geschlecht und anderen, einer sinnvollen Subgruppenbildung dienlichen Faktoren interpretieren zu können. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren, in denen bislang selten die vorherr-

schende Symptomatik bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wurde. Hinsichtlich der Psychopathologie sollte insbesondere die Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Negativsymptomatik stärkere Beachtung finden. Auch wäre eine Vereinheitlichung der diagnostischen Messinstrumente zur Erfassung der Symptomatik wünschenswert, um eine größere Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten.

Donohoe und Robertson [14] fordern eine spezifischere Betrachtung einzelner exekutiver Komponenten sowie die Konstruktion selektiverer diagnostischer Instrumente zur Erfassung derselben zwecks Ermöglichung eindeutigerer Aussagen zur Beziehung zwischen exekutiven Defiziten und klinischen Symptomen. Andererseits sollte aber die Erfassung exekutiver Kontrollfunktionen gerade auch in solchen Settings stattfinden, in denen diese Kompetenzen am stärksten gefordert werden, nämlich in komplexen alltagsnahen Situationen.

Exekutive Funktionsdefizite zeichnen sich durch eine hohe praktische Relevanz für die Lebensqualität betroffener schizophrener Patienten aus und sollten daher einen zentralen Behandlungsfokus bilden. Bislang beschränkt sich die Therapie schizophrener Störungen in vielen Fällen auf eine medikamentöse Behandlung, wobei insbesondere die neue Generation atypischer Neuroleptika einen Beitrag zur Linderung sekundärer Negativsymptomatik und der damit verbundenen kognitiven Beeinträchtigungen leisten kann. [105] Nichtsdestotrotz weisen die Erfolge neuropsychologisch orientierter Rehabilitationsmaßnahmen [106, 107] darauf hin, dass eine Integration dieser Ansätze in die Therapieprogramme angezeigt wäre.

Literatur

- 1 Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 1992; 20: 1–97
- 2 Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30: 279–293
- 3 Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Zinkin J (trans) New York: International Universities Press Inc, 1950
- 4 Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426–445
- 5 Snitz B, Daum I. The Neuropsychology of Schizophrenia: A Selective Review. *Z Neuropsychologie* 2001; 12 (1): 3–7
- 6 Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321–330
- 7 Simon AE, Giacomini V, Ferrero F, Mohr S. Dysexecutive syndrome and social adjustment in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37: 340–346
- 8 Luria AR. *Higher cognitive functions in man*. New York: Basic Books, 1980
- 9 Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. New York: NY Oxford, 1995
- 10 Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 383–386
- 11 Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 145–151
- 12 Andreasen NC. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346: 477–481
- 13 Carpenter Jr WT, Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B. Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 352–360
- 14 Donohoe G, Robertson IH. Can specific deficits in executive functioning explain the negative symptoms of schizophrenia? A review. *Neurocase* 2003; 9: 97–108
- 15 Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, McGrath M, Jibson M, Eiser A, Goldman M. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophr Res* 2000; 45: 191–201
- 16 Tamminga CA, Buchanan RW, Gold JM. The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 Suppl 3: 21–26
- 17 Hughlings-Jackson J. *Selected Writings*. Taylor J (Hrsg). London: Hodder and Stoughton Ltd, 1931
- 18 Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the "pathology" of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000; 23: 412–417
- 19 Frith CD, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 437–443
- 20 Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578–583
- 21 Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter Jr WT. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 30: 119–123
- 22 Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter Jr WT. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 21–26
- 23 Buchanan RW, Gold JM. Negative symptoms: diagnosis, treatment and prognosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 Suppl 2: 3–11
- 24 Addington J, Addington D. Premorbid functioning, cognitive functioning, symptoms and outcome in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18: 18–23
- 25 Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 28–33
- 26 Arango C, Adami H, Sherr JD, Thaker GK, Carpenter Jr WT. Relationship of awareness of dyskinesia in schizophrenia to insight into mental illness. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1097–1099
- 27 Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter Jr WT. Depressive symptoms and the deficit syndrome of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 452–455
- 28 Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 199–204
- 29 Kirkpatrick B, Amador XF, Flaum M, Yale SA, Gorman JM, Carpenter Jr WT, Tohen M, McGlashan T. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial: I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophr Res* 1996; 20: 69–77
- 30 Lewine RR. Sex differences in schizophrenia: timing or subtypes? *Psychol Bull* 1981; 90: 432–434
- 31 Ring N, Tantam D, Montague L, Newby D, Black D, Morris J. Gender differences in the incidence of definite schizophrenia and atypical psychosis – focus on negative symptoms of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 489–496
- 32 Scully PJ, Coakley G, Kinsella A, Waddington JL. Psychopathology, executive (frontal) and general cognitive impairment in relation to duration of initially untreated versus subsequently treated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1997; 27: 1303–1310
- 33 Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 560–565
- 34 Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 97–99
- 35 Berman KF, Weinberger DR. Prefrontal dopamine and defect symptoms in schizophrenia. In: Greden JF, Tandon R (Hrsg). *Negative schizophrenic symptoms: Psychophysiology and clinical implications*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1991: 81–95
- 36 Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1474–1486
- 37 Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1367–1377
- 38 Tandon R, Greden JF. Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 745–753

- 39 Goff DC, Evins AE. Negative symptoms in schizophrenia: neurobiological models and treatment response. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 6: 59–77
- 40 Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 205–229
- 41 Weinberger DR, Wyatt RJ. Brain morphology in schizophrenia: In vivo studies. In: Henn FA, Nasrallah HA (Hrsg). *Schizophrenia as a Brain Disease*. New York: Oxford University Press, 1982
- 42 Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW, Tyrrell G, Arndt S. Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 615–621
- 43 d'Amato T, Rochet T, Dalery J, Laurent A, Chauchat JH, Terra JL, Marie-Cardine M. Relationship between symptoms rated with the Positive and Negative Syndrome Scale and brain measures in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1992; 44: 55–62
- 44 Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924–926
- 45 Borgerts B. Bedeutung des Frontalhirns für die Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen. In: Förstl H (Hrsg). *Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2002: 181–205
- 46 Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Rotrosen J, Wolkin A. Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Res* 2002; 116: 1–23
- 47 Cogger RW, Serafetinides EA. Schizophrenia, corpus callosum, and interhemispheric communication: a review. *Psychiatry Res* 1990; 34: 163–184
- 48 Kandel ER. Disorders of Thought and Volition: Schizophrenia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Hrsg). *Principles of Neural Science*. 4th International Edition. New York: McGraw Hill, 2000: 1188–1207
- 49 Goethals I, Audenaert K, Van de Wiele C, Dierckx R. The prefrontal cortex: insights from functional neuroimaging using cognitive activation tasks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 408–416
- 50 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: 377–405
- 51 Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119–146
- 52 Velligan DI, Bow-Thomas CC. Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4: 24–33
- 53 Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 1998; 28: 463–473
- 54 Trestman RL, Keefe RS, Mitropoulou V, Harvey PD, deVegvar ML, Lees-Roitman S, Davidson M, Aronson A, Silverman J, Siever LJ. Cognitive function and biological correlates of cognitive performance in schizotypal personality disorder. *Psychiatry Res* 1995; 59: 127–136
- 55 Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Ragland RD, Taylor E, Weinberger DR. Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res* 1995; 17: 77–84
- 56 Gambini O, Campana A, Garghentini G, Scarone S. No evidence of a homogeneous frontal neuropsychological profile in a sample of schizophrenic subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 53–57
- 57 Evans JJ, Chua SE, McKenna PJ, Wilson BA. Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 1997; 27: 635–646
- 58 Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A, Carpenter Jr WT. Neuropsychological impairments in deficit vs nondeficit forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 804–811
- 59 Wagman AM, Heinrichs DW, Carpenter Jr WT. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: neuropsychological evaluation. *Psychiatry Res* 1987; 22: 319–330
- 60 Baxter RD, Liddle PF. Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophr Res* 1998; 30: 239–249
- 61 Brazo P, Marie RM, Halbecq I, Benali K, Segard L, Delamillieure P, Langlois-Thery S, Van der Elst A, Thibaut F, Petit M, Dollfus S. Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 155–162
- 62 Woodward TS, Ruff CC, Thornton AE, Moritz S, Liddle PF. Methodological considerations regarding the association of Stroop and verbal fluency performance with the symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 61: 207–214
- 63 Hepp HH, Maier S, Hermle L, Spitzer M. The Stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1996; 22 (3): 187–195
- 64 Perlstein WM, Carter CS, Barch DM, Baird JW. The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology* 1998; 12: 414–425
- 65 Waters FA, Badcock JC, Maybery MT, Michie PT. Inhibition in schizophrenia: Association with auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2003; 62 (3): 275–280
- 66 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–276
- 67 Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 1995; 34 (4): 263–272
- 68 Gale HJ, Holzman PS. A new look at reaction time in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000; 46: 149–165
- 69 Reuter B, Kathmann N. Using saccade tasks as a tool to analyze executive dysfunctions in schizophrenia. *Acta Psychol (Amst)* 2004; 115: 255–269
- 70 Muller N, Riedel M, Eggert T, Straube A. Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Part II. Saccadic latency, gain, and fixation suppression errors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 7–14
- 71 Tien AY, Ross DE, Pearlson G, Strauss ME. Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 331–338
- 72 McDowell JE, Brown GG, Paulus M, Martinez A, Stewart SE, Dubowitz DJ, Braff DL. Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 216–223
- 73 Heyder K, Suchan B, Daum I. Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychol (Amst)* 2004; 115: 271–289
- 74 Burgess PW, Veitch E, de Lacy CA, Shallice T. The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia* 2000; 38: 848–863
- 75 Granholm E, Asarnow RF, Marder SR. Controlled information processing resources and the development of automatic detection responses in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1991; 100: 22–30
- 76 Schwartz F, Munich RL, Carr A, Bartuch E, Lesser B, Rescigno D, Viegner B. Negative symptoms and reaction time in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1991; 25: 131–140
- 77 Fuller R, Jahanshahi M. Concurrent performance of motor tasks and processing capacity in patients with schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 668–671
- 78 Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGrath JJ, Geffen LB. Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2002; 110: 49–61
- 79 Reitan RM. Trail Making-Test (Adult Version). USA: Reitan Neuropsychology Laboratory, 1992
- 80 Mahurin RK, Velligan DI, Miller AL. Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychiatry Res* 1998; 79: 139–149
- 81 Allen DN, Anastasiou A, Goldstein G, Gilbertson M, van Kammen DP. Influence of haloperidol on the relationship of frontal lobe function to psychomotor poverty and disorganization syndromes. *Psychiatry Res* 2000; 93: 33–39
- 82 O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 4–15
- 83 Pantelis C, Harvey CA, Plant G, Fossey E, Maruff P, Stuart GW, Brewer WJ, Nelson HE, Robbins TW, Barnes TR. Relationship of behavioural and symptomatic syndromes in schizophrenia to spatial working memory and attentional set-shifting ability. *Psychol Med* 2004; 34: 693–703
- 84 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: 119–125
- 85 Milner B. Effects of brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 1963; 9: 90–100

- ⁸⁶ Liu Z, Tam WC, Xie Y, Zhao J. The relationship between regional cerebral blood flow and the Wisconsin Card Sorting-Test in negative schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 3–7
- ⁸⁷ Braver TS, Barch DM, Cohen JD. Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 312–328
- ⁸⁸ Thoma P, Zoppelt D, Wiebel B, Daum I. Context processing and negative symptoms in schizophrenia. (Manuskript eingereicht)
- ⁸⁹ Cohen JD, Barch DM, Carter C, Servan-Schreiber D. Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol* 1999; 108: 120–133
- ⁹⁰ Kerns JG, Berenbaum H. The relationship between formal thought disorder and executive functioning component processes. *J Abnorm Psychol* 2003; 112: 339–352
- ⁹¹ Docherty NM, DeRosa M, Andreasen NC. Communication disturbances in schizophrenia and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 358–364
- ⁹² Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, Glover GH, Pfefferbaum A. Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage* 2001; 13: 433–446
- ⁹³ Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1105–1113
- ⁹⁴ Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 298 (1089): 199–209
- ⁹⁵ Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 943–958
- ⁹⁶ Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: The University of Iowa, 1983
- ⁹⁷ Ludewig K, Paulus MP, Vollenweider FX. Behavioural dysregulation of decision-making in deficit but not nondeficit schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2003; 119: 293–306
- ⁹⁸ Paulus MP, Hozack NE, Zauscher BE, Frank L, Brown GG, McDowell J, Braff DL. Parietal dysfunction is associated with increased outcome-related decision-making in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 995–1004
- ⁹⁹ Andres P. Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex* 2003; 39: 871–895
- ¹⁰⁰ Ready RE, Stierman L, Paulsen JS. Ecological validity of neuropsychological and personality measures of executive functions. *Clin Neuropsychol* 2001; 15 (3): 314–323
- ¹⁰¹ Semkovska M, Stip E, Godbout L, Paquet F, Bedard MA. Behavioral disorganization in schizophrenia during a daily activity: the kitchen behavioral scoring scale. *Brain Cogn* 2002; 48: 546–553
- ¹⁰² Little PF. Syndromes in schizophrenia and their neuropsychological and neuroanatomical correlates. In: Pantelis C, Nelson HE, Barnes TRE (Hrsg). *Schizophrenia: A neuropsychological Perspective*. Chichester: John Wiley, 1996
- ¹⁰³ Schatz J. Cognitive processing efficiency in schizophrenia: generalized vs domain specific deficits. *Schizophr Res* 1998; 30: 41–49
- ¹⁰⁴ Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: The University of Iowa, 1984
- ¹⁰⁵ Kasper S, Resinger E. Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 1: 27–38
- ¹⁰⁶ Medalia A, Revheim N, Casey M. Remediation of problem-solving skills in schizophrenia: evidence of a persistent effect. *Schizophr Res* 2002; 57: 165–171
- ¹⁰⁷ Bellucci DM, Glaberman K, Haslam N. Computer-assisted cognitive rehabilitation reduces negative symptoms in the severely mentally ill. *Schizophr Res* 2003; 59: 225–232

Buchbesprechung

Wenn Schüchternheit krank macht. Ein Selbsthilfeprogramm zur Bewältigung Sozialer Phobie.

Fehm L, Wittchen HU

Göttingen: Hogrefe, 2004; 133 S., 4 Abb., € 12,95.

ISBN 3-8017-1754-2

Das Buch folgt in seinem Stil und Aufbau den inzwischen zahlreich am einschlägigen Markt erhältlichen verhaltenstherapeutischen Programmen, die eindeutig strukturiert und daher gut manualisierbar sind. Nach einer Einführung zum »Warming-Up« und zur sanften Annäherung an das Thema der Sozialen Phobie mit einigen Fallbeispielen folgt der erste Hauptteil des Selbsthilfeprogramms, in dem theoretische Hintergrundinformationen vermittelt werden. Neben den aus anderen Manualen bekannten und bewährten Informationen zu den Funktionen der Angst und dem Modell des Angstkreises werden hier auch Spezifika zu sozialen Ängsten ergänzt. Insbesondere soll der betroffene Leser in die Lage versetzt werden, den Schweregrad seiner sozialen Ängste selbst abschätzen zu können. Positiv fallen abgrenzende Querverweise zu depressiven Symptomen auf, die vom Leser somit auch in einen Gesamtzusammenhang seiner Problematik gestellt werden können. Abschließend werden grundsätzliche psychologische und medikamentöse Behandlungsoptionen vorgestellt.

Im zweiten Hauptteil wird dann das Behandlungsprogramm schrittweise eingeführt. Dazu wird zunächst noch einmal aufklärerisch über Sinn und Nutzen medikamentöser Therapie informiert. Nach bewährtem Muster verhaltenstherapeutischer Interventionen werden daran anschließend die systematischen Schritte der Protokollierung des Problemverhaltens, des Erlernens allgemeiner Entspannungstechniken im Sinne der PMR, der Durchführung situationsspezifischer Konfrontationsübungen, der kognitiven Umstrukturierungen und Bewältigungsstrategien, der Generalisierung auf allgemein selbstsicheres Verhalten sowie der Prophylaxe bzw. Festigung des Erlernenen abgearbeitet. Abschließend folgen noch einige nützliche Hinweise für Angehörige zum sinnvollen kotherapeutischen Verhalten, Literaturhinweise in primär eigener Sache sowie ein praktischer Übungsanhang mit Arbeitsblättern. Insbesondere der Behandlungsteil ist mit zahlreichen Überblickstabellen, Goldenen Regeln und Beispielen versehen, die das Verständnis erleichtern. Zudem findet sich am Ende eines jeden Kapitels eine Kurzzusammenfassung, die eine Gewichtung der Informationen ermöglicht. Insgesamt handelt es sich um ein gut verständliches und strukturiertes Selbsthilfeprogramm, das dem Anspruch pragmatischer Nützlichkeit ohne Verlust an theoretischem Tiefgang gerecht werden kann. Darüber hinaus lässt es sich auch im therapeutischen Setting hervorragend nutzen, um dem Betroffenen bei begleitender professioneller Unterstützung ein Maximum an Selbstmanagement zu offerieren.

R. Pukrop, Köln